

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Graf

## **Annotation und Registrierung in der MRT-Diagnostik des Nephroblastoms**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes

2021

Vorgelegt von: Jonas Dobberstein, geb. am 24.02.1992 in Limburg a. d. Lahn

Tag der Promotion: 25.11.2021  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger  
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Graf  
Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücken M. Sc.

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungen und Tabellen.....	5
<b>1. Zusammenfassung und Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Einführung.....</b>	<b>10</b>
2.2 Die MRT, Funktionsweise und Modalitäten .....	10
2.3 Das Nephroblastom.....	16
2.3.1 Grundlagen.....	16
2.3.2 Diagnostik.....	17
2.3.3 Therapie.....	21
2.4 Fragestellungen .....	23
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>24</b>
3.1 Aufbau der Studie.....	24
3.2 Patienten .....	24
3.3 DICOM-Dateien .....	27
3.4 Technische Daten .....	28
3.5 Annotation.....	29
3.6 Registrierung .....	30
3.7 Signalintensitäten und Normierung .....	34
3.8 Statistische Auswertung .....	35
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.1 Vergleich der Volumenberechnung.....	39
4.2 Volumenänderung verschiedener histologischer Subtypen .....	41
4.3 Volumenänderung nach lokalem Stadium .....	45
4.4 Volumenänderung nach Dauer Chemotherapie .....	48
4.5 Identifizierung der histologischen Subtypen mittels Auswertung der Signalintensität und Volumenveränderung.....	50
4.6 Vergleich der Signalintensitäten von Annotation und Registrierung.....	59
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>61</b>
5.1 Vergleich der Volumenberechnung.....	61
5.2 Volumenänderung verschiedener histologischer Subtypen .....	62
5.3 Volumenveränderung nach lokalem Stadium.....	65
5.4 Volumenänderung nach Dauer der Chemotherapie.....	66

5.5 Identifizierung der histologischen Subtypen mittels Auswertung der Signalintensität und Volumenveränderung.....	67
5.6 Vergleich der Signalintensitäten von Annotation und Registrierung.....	70
<b>6. Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	75
Quellenverzeichnis .....	78
Danksagung .....	84

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FORTH	Foundation for Research and Technology-Hellas
FS	Fat Saturation
HR	High Risk
hU	Hounsfield-Unit
ILNR	Intralobärer nephrogener Rest
IR	Intermediate Risk
KM	Kontrastmittel
Max	Maximum
Min	Minimum
MRI	Magnet Resonanz Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NRRD	Nearly Raw Raster Data
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PET-CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
PLNR	Perilobärer nephrogener Rest
Skew	Skewness
Std	Standardabweichung
T1c	T1-gewichtete Aufnahme mit Kontrastmittel
THRIVE	T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation
WAGR	Wilms-Tumor, Aniridie, Genitale Fehlbildung, Geistige Retardierung
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Abdomen Querschnitt in T1-gewichteter Sequenz mit hypointenser Harnblase (oberer Pfeil) und hyperintensem subkutanem Fettgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung .....	12
Abbildung 2: Abdomen Querschnitt in T2-gewichteter Sequenz mit hyperintenser Harnblase (oberer Pfeil) und hypointensem Muskelgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung.....	13
Abbildung 3:Abdomen Querschnitt in T1-gewichteter Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit hyperintensem Nierengewebe (oberer Pfeil) und hypointensem Tumorgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung .....	14
Abbildung 4: Mobilität von Wassermolekülen in Abhängigkeit von der Zelldichte, geringe Zelldichte (links), hohe Zelldichte (rechts), eigene Abbildung.....	15
Abbildung 5:Abdomen Querschnitt in ADC-Map, eingekreist ist das Nephroblastom mit Bereichen verschiedener Signalintensität, MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung.....	16
Abbildung 6: Histologisches Präparate eines Nephroblastoms, Blastem (a), Epithel (b), Stroma (c) (37) .....	21
Abbildung 7:Therapieschema SIOP 2001/GPOH (40) .....	22
Abbildung 8:Benutzeroberfläche von Dr.Eye .....	29
Abbildung 9:Schematische Darstellung der Transformationsmatrix .....	31
Abbildung 10: Beispiel für Transformationsmatrix .....	31
Abbildung 11: Intensitäts-basierte automatische Registrierung (50) .....	32
Abbildung 12:Beispiel für registrierte MRT-Aufnahme des gleichen Patienten, T2 mit T1 , T2 mit T1 mit KM (rechts), Referenzsequenz grün, Zielfrequenz (lila), Niere aus Zielbild (Pfeil) .....	34
Abbildung 13:Volumendifferenz bei Aufnahmen vor Chemotherapie .....	39
Abbildung 14:Volumenänderung nach präoperativer Chemotherapie bei histologischen Subtypen, T2 annotierte Volumina, relative Veränderung (obere Graphik), absolute Veränderung (untere Graphik) .....	42
Abbildung 15:Volumenveränderung nach histologischer Risikogruppe, T2 annotierte Volumina, absolute Veränderung (obere Graphik), relative Veränderung (untere Graphik) .....	44
Abbildung 16: Volumenverteilung nach Stadium vor Chemotherapie .....	46
Abbildung 17: Volumenänderung nach Stadium, T2 annotierte Volumina, relative Veränderung (obere Graphik), absolute Veränderung (untere Graphik) .....	46
Abbildung 18: Paarweiser Vergleich der Volumenverteilung vor Chemotherapie .....	48
Abbildung 19: Volumenveränderung unter verschiedenen Chemotherapien, AV-4= Actinomycin D und Vincristin über 4 Wochen, AVD-6= Actinomycin, Vincristin und Doxorubicin über 6 Wochen .....	49

Abbildung 20: Kyrtose der Signalintensitäten von T2 vor Chemotherapie .....	53
Abbildung 21: Minimum der Signalintensitäten in T1c vor Chemotherapie.....	54
Abbildung 22: Kyrtose der Signalintensitäten von T2 nach Chemotherapie .....	55
Abbildung 23: Volumenänderung nach Chemotherapie.....	56
Abbildung 24: Vergleich von Mittelwerten der ADCs in ADC-Map nach Chemotherapie .....	57
Abbildung 25: Vergleich von Median der ADCs in ADCs in ADC-Maps nach Chemotherapie.....	58
Abbildung 26: Anteil der Registrierungen mit beiden erfüllten Qualitätskriterien von allen erfolgten Registrierungen auf ADC-Map, T1c und T1 .....	60
Abbildung 27: Annotiertes Nephroblastom im 3D-Modell (rot) maximaler Durchmesser des Tumors (gelb), T2-Aufnahme, vor Chemotherapie: .....	61
Abbildung 28: Visuelle Darstellung eines Lungenemphysems, Lungenanteile unter 950 hU werden grün dargestellt, Quelle: (68),Lizenz: <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de">https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de</a> .....	70

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Signalintensitäten verschiedener Gewebearten in T1 und T2, entnommen aus ‚Wie funktioniert MRT?‘ Weishaupt et al. 7. Auflage S.15 (11).....	12
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nephroblastoms nach SIOP (32) .....	18
Tabelle 3: SIOP-Klassifikation kindlicher Nierentumoren nach präoperativer Chemotherapie, kursiv: Nicht-Nephroblastom Nierentumoren (32) .....	20
Tabelle 4: Schema zur Einteilung der verschiedenen histologischen Subtypen (33) .....	21
Tabelle 5: Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb des Patientenkollektivs .....	26
Tabelle 6: Verteilung vom lokalen Tumor-Stadium innerhalb des Patientenkollektivs .....	27
Tabelle 7: Verteilung von Patienten nach lokalisiertem, hämatogen metastasiertem und bilateralem Tumor .....	27
Tabelle 8: Technische Daten der MRT-Aufnahmen, Psp x=Pixelspacing in x-Richtung, Psp y=Pixelspacing in y-Richtung, SpBtSI=Spacing between the Slices, STh=Slice Thickness .....	28
Tabelle 9:Anwendung verschiedener B-Values, N=Anzahl Aufnahmen, k. A.= keine Angabe .....	28
Tabelle 10: Volumendifferenz bei Aufnahmen vor Chemotherapie .....	40
Tabelle 11: Volumendifferenz bei Aufnahmen nach Chemotherapie.....	40
Tabelle 12: Volumendifferenz bei Aufnahmen nach Chemotherapie.....	40
Tabelle 13: Intrarater-Variabilität , T2-Aufnahme vor Chemotherapie .....	41

Tabelle 14: Volumenänderung nach präoperativer Chemotherapie bei histologischen Subtypen, T2 annotierte Volumina .....	43
Tabelle 15: Volumenveränderung nach histologischer Risikogruppe.....	45
Tabelle 16: Paarweise Vergleich der Volumenänderung nach Risikogruppe.....	45
Tabelle 17: Volumenänderung nach lokalem Stadium .....	47
Tabelle 18: Volumenveränderung unter verschiedenen Chemotherapien .....	50
Tabelle 19: Statistische Signifikanzen der verschiedenen Variablen, Rote Schrift: Diff.= Differenz der Werte von prä und post Chemotherapie, Fett=signifikante Unterschiede.....	51
Tabelle 20: Statistisch Signifikante Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen, prä= Vor Chemotherapie, post= Nach Chemotherapie, *= Signifikanztestung erfolgte mit Mann-Whitney-U- Test .....	52
Tabelle 21: P-Wert für den Vergleich von Kyrtose der Signalintensitäten von T2 vor Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen .....	53
Tabelle 22: P-Wert für den Vergleich von Minimum der Signalintensitäten von T1c vor Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen .....	54
Tabelle 23: P-Wert für den Vergleich von Kyrtose der Signalintensitäten von T2 nach Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen .....	55
Tabelle 24: P-Wert für den Vergleich von Volumenänderung nach Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen .....	56
Tabelle 25: Vergleich von Mittelwert von ADCs in ADC-Map nach Chemotherapie, P-Werte, .....	57
Tabelle 26: Vergleich von Median von ADCs in ADC-Maps nach Chemotherapie, P-Werte.....	58
Tabelle 27: Muster zur Unterscheidung der drei histologischen Haupttypen, *= vor Chemotherapie, **= nach Chemotherapie .....	59
Tabelle 28: P-Wert für Vergleich von Annotation und Registrierung mit Wilcoxon-Vorzeichen- Rangtest, Signifikanz-Niveau P-Wert <0,05.....	60



## 1. Zusammenfassung und Abstract

Das Nephroblastom ist der häufigste Nierentumor bei pädiatrischen Patienten. Fortschritte der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten haben im Laufe der letzten Jahrzehnte die Überlebenschancen dieser Krebserkrankung deutlich steigen lassen.

Während die Magnetresonanztomographie bereits eine tragende Rolle der Nephroblastomdiagnostik inne hat, könnten durch die Untersuchung des Tumors mit Hilfe von Computerprogrammen neue Erkenntnisse hinsichtlich des radiologischen Erscheinungsbildes und des Einflusses der präoperativen Chemotherapie auf die verschiedenen histologischen Subtypen des Nephroblastoms gewonnen werden.

Ziel dieser Studie war es, die Volumenberechnung des Tumors mittels Annotation mit der bewährten Methode (Berechnung über Ellipsenformel) zu vergleichen, sowie den Einfluss auf das Volumenverhalten der Tumoren in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp, des lokalen Stadiums und der angewandten Chemotherapie zu untersuchen. Weiterhin sollte überprüft werden, ob die Identifikation des histologischen Subtyps allein anhand der MRT-Aufnahmen möglich ist und eine Bewertung der Registrierungsqualität von der Referenz-Modalität T2 auf die Modalitäten T1, T1 mit Kontrastmittel und Diffusion-Weighted-Imaging stattfinden.

Für diese Fragestellungen wurden retrospektiv MRT-Aufnahmen von 56 PatientInnen, welche in verschiedenen kideronkologischen Zentren Deutschlands behandelt wurden, hinsichtlich Tumolvolumens, Histogramm-Parameter der Signalintensitäten (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Skewness, Kyrtose, Standardabweichung) und deren jeweilige Änderung durch die präoperative Chemotherapie untersucht.

Es konnte festgestellt werden, dass sich Volumenbestimmung mittels Annotation von T2-Aufnahmen und mittels Berechnung mit Ellipsenformel sowohl vor ( $P < 0,001$  für CT/MRT und  $P = 0,023$  für Sonographie) als auch nach präoperativer Chemotherapie ( $P = 0,001$  für CT/MRT und  $P = 0,031$  für Sonographie) statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Tendenzen bezüglich des Volumenrückgangs in Abhängigkeit von histologischem Subtyp, lokalem Stadium und angewandter Chemotherapie konnten im Vergleich zu größeren Studien nachvollzogen werden. Mit Hilfe der Histogramm-Parameter, ADC-Werte und Vergleich des Volumenrückgangs im Rahmen der Chemotherapie konnte ein Muster zur Unterscheidung zwischen den histologischen Haupttypen Stroma-, Epithel- und Blastemtyp etabliert werden. Außerdem zeigte die Registrierung von T2 auf DWI eine geringere Übereinstimmung im Vergleich zu Registrierungen von T2 auf T1 und T1c.

Weitere Studien könnten durch breite Anwendung automatisierter Prozesse wie Annotation und Registrierung neue Erkenntnisse zur radiologischen Risikostratifizierung des Nephroblastoms liefern.

## Annotation and Registration in MRI-Diagnostics of Nephroblastoma

The nephroblastoma is the most frequent renal tumor in pediatric patients. Progress in diagnostic and therapeutic means have led to a rise of the chance of survival over the last decades. While MRI already plays an important role in diagnostics of nephroblastoma, analysis of the tumor with computer software could lead to new findings regarding radiologic appearance and the effect of preoperative chemotherapy on the different histological subtypes.

Object of this study was to compare volume calculation of the tumor by annotation with the established method (calculation via Ellipsoid-Formula), as well as examining the effect on the tumor volume depending on histological subtype, local stage and used chemotherapy. Furthermore, the feasibility of identifying the histological subtype of the tumor by its mere MRI was reviewed and the quality of registration of T2 with the other modalities T1, T1 with contrast agent and DWI was compared with each other.

For these questions MR-Images of 56 patients that were treated in different centers for pediatric oncology across Germany were examined retrospectively regarding tumor volume, histogram parameters of signal intensities (minimum, maximum, median, mean, skewness, kurtosis, standard deviation) and their respective changing after preoperative chemotherapy.

It was determined that there was a significant difference between volume calculation via annotation of T2-images and via Ellipsoid-Formula before ( $P < 0,001$  for CT/MRI and  $P = 0,023$  for sonography) as well as after preoperative chemotherapy ( $P = 0,001$  for CT/MRI and  $P = 0,031$  for sonography). Tendencies regarding the loss of volume depending on histological subtype, local stage and used chemotherapy were reproduced in comparison to studies with more power. By means of volume loss, histogram parameters of signal intensity and ADC values a pattern for the use of distinction between the three histological main types stromal, epithelial and blastemal was established. Furthermore, deficits for the registration from T2 on DWI surfaced in comparison to the registration from T2 on T1 and T1 with contrast agent.

Further studies could provide more insights into the radiological risk stratification of the nephroblastoma by extensive use of fully automated processes like annotation and registration.

## 2. Einleitung

### 2.1 Einführung

Das Nephroblastom ist ein Positivbeispiel dafür, welchen Einfluss diagnostische und therapeutische Fortschritte auf die Prognose einer Krebserkrankung haben können. So ist die durchschnittliche Überlebensrate in den letzten 100 Jahren von unter zehn auf 90% gestiegen (1). Hierzu beigetragen haben die Ergebnisse randomisierter Studien der Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique (SIOP) und der National Wilms' Tumor Study Group (NWTG). Die moderne Bildgebung, bessere Risikostratifizierung durch molekulare Marker und neue Erkenntnisse zur Therapie des Tumors spielten bei diesen Fortschritten eine Rolle. Allerdings besteht für die Heilungschancen der Hochrisiko-Arten des Nephroblastoms, wie zum Beispiel den Blastemtyp, mit durchschnittlich 74,8% weiterhin Verbesserungspotenzial (2). Um die Prognose insgesamt weiter zu verbessern, lautet ein langfristiges Ziel, die Therapie sowohl an den Patienten, als auch an den Tumor individuell anzupassen (3).

Die moderne Bildgebung bietet der Medizin hierfür eine Reihe von Möglichkeiten. So werden MRT-Aufnahmen nicht nur zum Auffinden von Pathologien verwendet, sondern können Chirurgen auch bei der Operationsplanung behilflich sein (4). Die Anwendung spezieller MRT-Modalitäten hatte ihre ersten Erfolge in der Diagnostik von Schlaganfällen, jedoch nimmt seit einigen Jahren die Bedeutung in der Beurteilung solider Tumoren, sowie der Diagnostik bei pädiatrischen Patienten zu (5)(6). Ansätze sind unter anderem die Feststellung der Dignität von Prostata-Gewebe oder der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lebertumoren (7)(8).

Ein weiterer Aspekt der modernen Bildgebung ist Radiomics. Radiomics ist ein englischer Neologismus, der aus den Worten Radiology und Genomics besteht, und verbindet das radiologische Erscheinungsbild einer Pathologie mit den dazu passenden klinischen Daten und genetischen Informationen. Das Ziel ist es, durch die Auswertung aller in Betracht kommenden Daten, genaue Aussagen über die Dignität eines Tumors, das Ansprechen auf die Therapie und seine Prognose zu treffen (9). Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob man mit Hilfe der Auswertung bildgebender Verfahren zusätzliche Marker zur Risikostratifizierung des Nephroblastoms finden kann.

### 2.2 Die MRT, Funktionsweise und Modalitäten

MRT steht für Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie genannt, und ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich das unterschiedliche Verhalten von Geweben unter Einfluss eines starken Magnetfeldes zu Nutze macht (10,11).

Wichtige Grundlage dieser Funktionsweise ist die Eigenschaft eines Wasserstoffprotons, sich in einer bestimmten Frequenz um die eigene Achse zu drehen. Diese Drehbewegung, die man mit der eines torkelnden Kreisels vergleichen kann, nennt man Präzession. Diese Eigenschaft ist zur Gewinnung von Bildern vor allem für das häufigste Atom im menschlichen Körper, das Wasserstoffproton, bedeutsam. Durch diese Drehbewegung der Wasserstoffprotonen entsteht für jedes Wasserstoffproton im Körper ein kleines Magnetfeld (12). Weil dies bei jedem Wasserstoffproton geschieht, liegen unzählige Magnetfelder vor, die im Grundzustand ungeordnet sind und in verschiedene Richtungen weisen. Dieser Zustand kann nun durch ein starkes Magnetfeld, welches vom Magnetresonanztomographen ausgeht, geändert werden, weil es die Wasserstoffprotonen dazu anregt, sich parallel oder anti-parallel auszurichten. Durch die parallele bzw. anti-parallele Ausrichtung der Magnetfelder der Wasserstoffprotonen summiert sich die Magnetisierung, die in z- bzw. longitudinale Richtung verläuft, zu einem magnetischen Summenvektor. Fügt man diesem Zustand Energie in Form eines Hochfrequenz-Impulses zu, ‚kippt‘ der Vektor von z- bzw. longitudinaler Richtung um 90° in xy- bzw. transversale Richtung. Die Frequenz des Impulses, die nötig ist, die Ausrichtung des Magnetfeldes von longitudinal in transversal zu ändern, entspricht der Larmorfrequenz ( $\omega_0$ ). Die Larmorfrequenz ist die Frequenz, in der die Präzessionsbewegung der Wasserstoffprotonen erfolgt und wird wie folgt berechnet:

$$\omega_0 = \gamma \text{ (stoffspezifische Konstante) } \times B_0 \text{ (Stärke des äußeren Magnetfeldes) } \quad (10)$$

Zur gleichmäßigen Ausrichtung ihrer Magnetfelder wird Energie auf die Wasserstoffprotonen übertragen, die nach Beendigung des Hochfrequenz-Impulses wieder abgegeben wird, weil die Wasserstoffprotonen dazu neigen, wieder in den ungeordneten Grundzustand zurückzukehren. Der Hochfrequenz-Impuls bringt die Wasserstoffprotonen nicht nur dazu, sich in die gleiche Richtung auszurichten, sondern auch, sich synchron zu drehen. Auch aus diesem angeregten Zustand kehren die Wasserstoffprotonen wieder nach kurzer Zeit in ihren Grundzustand der desynchronisierten Präzession zurück (12). Die Bewegung des magnetischen Summenvektors in transversaler Ausrichtung erzeugt eine Wechselspannung in der Frequenz der Larmorfrequenz und kann in dieser Form von der Empfangsspule des Tomographen als MR-Signal gemessen werden. Die Rückkehr der Wasserstoffprotonen in den ursprünglichen Zustand wird Relaxation genannt.

Die Zeit, nach der die Magnetfelder der Wasserstoffprotonen in ihren ungeordneten Grundzustand zurückkehren, nennt man T1 bzw. Spin-Gitter-Relaxationszeit. Die Zeit, nach der die Wasserstoffprotonen in ihren Grundzustand der desynchronisierten Präzession zurückkehren,

nennt man T2 bzw. Spin-Spin-Relaxationszeit. Durch die beiden Relaxationsvorgänge nimmt das MR-Signal ab (10,13).

T1 und T2 unterscheiden sich gewebeabhängig, wodurch sich in der Bildgebung Kontraste zwischen den unterschiedlichen Gewebearten, wie z. B. Fett und Wasser darstellen lassen. Eine sogenannte T1- bzw. T2-gewichtete Sequenz erreicht man über Einstellung der Parameter Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE). Die Repetitionszeit beschreibt die Zeit zwischen zwei Hochfrequenz-Impulsen. Die Echozeit steht für die Zeit, die zwischen Abgabe des Hochfrequenz-Impulses und der Messung des MR-Signals vergeht (11,14).

Die Kontraste im Bild entstehen dadurch, dass die verschiedenen Gewebearten verschiedene Relaxationszeiten T1 und T2 haben, was sich in unterschiedlichen Graustufen äußert, die man im Rahmen der MRT Signalintensitäten nennt. So nennt man dunkle Bereiche hypointens, helle Bereiche hyperintens im Vergleich zu anderen Bereichen.

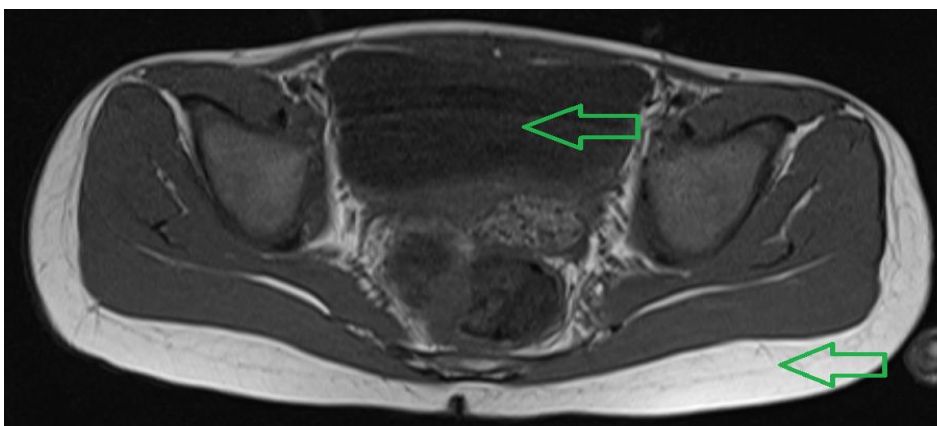
Eine T1-gewichtete Sequenz erhält man mit einer TR von 400-800ms und einer TE <30ms.

*Tabelle 1: Signalintensitäten verschiedener Gewebearten in T1 und T2, entnommen aus ‚Wie funktioniert MRT?‘ Weishaupt et al. 7. Auflage S.15 (11)*

Gewebe	T1	T2
Fett	Hell	Intermediär
Wässrige Flüssigkeit	Dunkel	Hell
Tumor	Dunkel	Hell
Muskel	Dunkel	Dunkel

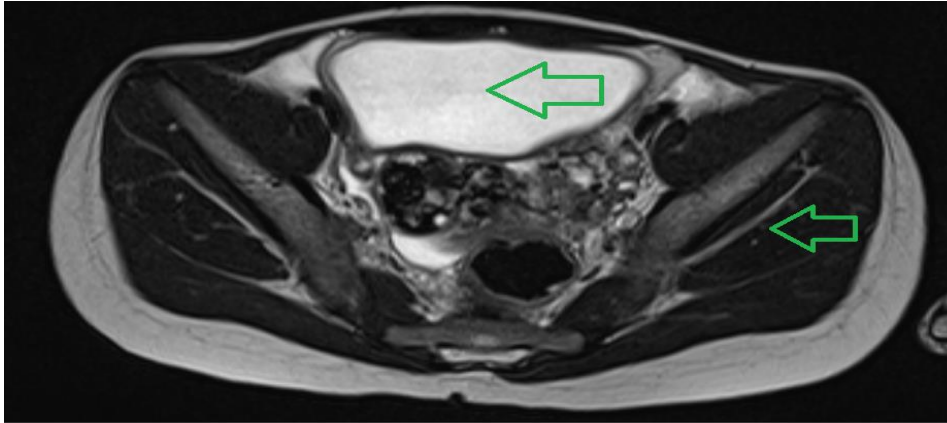
Es zeigt sich, dass in einer T1-gewichteten Sequenz fettreiche Gewebearten bzw. Organe hyperintens erscheinen, wasserreiche Bereiche wie Liquor cerebrospinalis oder die gefüllte Harnblase hypointens erscheinen.

*Abbildung 1: Abdomen Querschnitt in T1-gewichteter Sequenz mit hypointenser Harnblase (oberer Pfeil) und hyperintensem subkutanem Fettgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung*



Anders verhält es sich in einer T2-gewichteten Sequenz. Hier erscheinen wasserreiche Gewebeabschnitte hyperintens. Eine T2-gewichtete Sequenz erhält man mit einer TR > 2000ms und einer TE = 70-150ms (10).

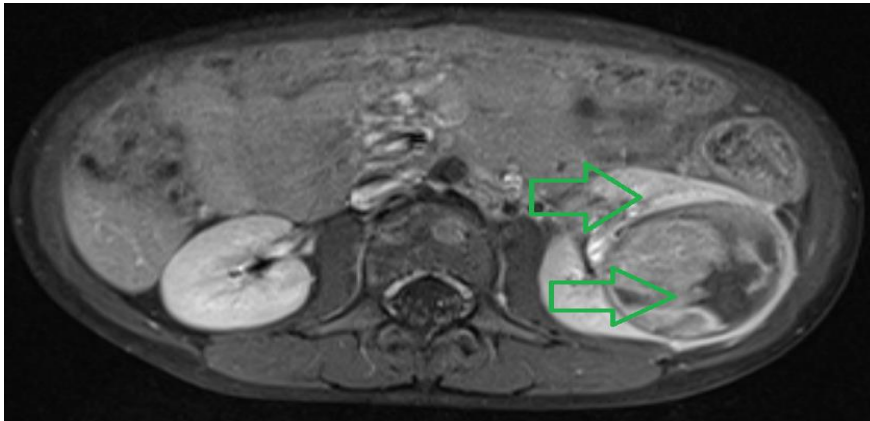
*Abbildung 2: Abdomen Querschnitt in T2-gewichteter Sequenz mit hyperintenser Harnblase (oberer Pfeil) und hypointensem Muskelgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung*



Neben T1- und T2-gewichteten Sequenzen wurden die Patienten einer T1-gewichteten Untersuchung mit Kontrastmittel, kurz KM, unterzogen. Als KM, welches intravenös verabreicht wird, benutzt man bei der MRT unter anderem Gadolinium, welches die Eigenschaft hat, die Spin-Gitter-Relaxationszeit des Gewebes, in dem es sich befindet, zu verkürzen (15). Weiterhin kann MRT-KM über Verkürzung von T2, Veränderung der lokalen Magnetfeldhomogenität, Wasserstoffprotonendichte und Larmorfrequenz Einfluss auf die Bildgebung nehmen (11).

Es gibt Hinweise auf zerebrale Ablagerungen nach wiederholter MRT-Kontrastmittelgabe (16). Ob diese Ablagerungen einen Krankheitswert besitzen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung (17)(18). Empirisch belegt ist bereits ein Zusammenhang zwischen der Gabe linearer Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bei eingeschränkter Nierenfunktion und der Entwicklung einer sogenannten nephrogenen systemischen Fibrose (18). Maßnahmen wie Identifizierung von prädisponierenden Kontrastmitteln und Risikopatienten, Reduktion der verabreichten Kontrastmittelmenge sowie strengere Indikationsstellung haben die Inzidenz dieser seltenen aber potenziell schwerwiegend verlaufenden Erkrankung bereits reduzieren können (19)(20).

Abbildung 3: Abdomen Querschnitt in T1-gewichteter Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit hyperintensem Nierengewebe (oberer Pfeil) und hypointensem Tumorgewebe (unterer Pfeil), MRT von der SIOF 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung

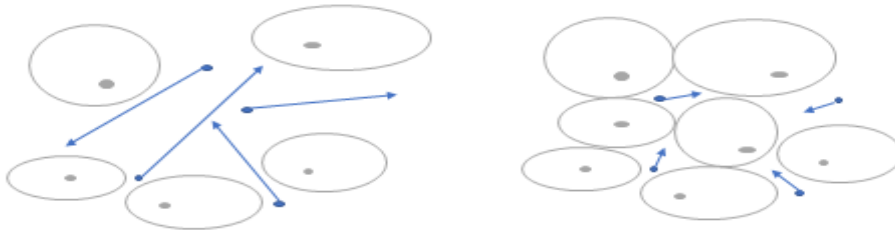


In dieser Studie wurden neben T1- und T2-gewichteten Sequenzen noch ADC-Maps bearbeitet und ausgewertet. Bevor auf die Entstehung einer ADC-Map eingegangen wird, ist eine kurze Erklärung des Diffusion Weighted Imaging, kurz DWI, nötig. Die Grundlage hierfür bildet die unterschiedliche Diffusionsfähigkeit von Wassermolekülen in verschiedenen Geweben. Diese ist unter anderem vermindert in Geweben mit hoher Zelldichte und intakten Zellmembranen, wodurch entsprechende Bereiche mit hoher Signalintensität erscheinen, während Gewebe, welche Wassermolekülen gute Bedingungen zur Diffusion bieten, mit niedriger Intensität gezeigt werden. Die intakte Zellmembran stellt aufgrund ihrer Lipophilie eine Diffusionsbarriere für das Wassermolekül dar. Eine hohe Zelldichte ist nur ein Merkmal, dem man eine Veränderung der Diffusionsbedingungen von Gewebe zuschreibt. Auch Inflammation, Ischämie und Vernarbung von Gewebe scheinen diesbezüglich eine Rolle zu spielen (21). Vereinfacht lässt sich sagen, dass die Bewegung der Wassermoleküle durch Diffusion zu einer Abschwächung der Signalintensität führt, weshalb z.B. nekrotisches Gewebe mit beschädigten Zellmembranen aufgrund der hohen Mobilität der Wassermoleküle in einer DWI-Sequenz hypointens erscheint. Bereiche mit hoher Zelldichte, wie zellreiche Tumoren, erfahren nur eine geringe Signalabschwächung und sind als hyperintense Bereiche zu erkennen (22) (23). In der bildgebenden Schlaganfalldiagnostik, welche die Vorteile des DWI früh nutzte, stellen sich minder durchblutete Areale des Gehirns in der Akutphase ebenfalls hyperintens dar und wandeln sich im Verlauf in hypointense Areale um (24).

Es kann jedoch auch zu falsch-positiven Beurteilungen kommen. Dies bedeutet, dass Gewebe mit sehr guten Diffusionsbedingungen hyperintens erscheint und somit eingeschränkte Diffusionsbedingungen suggeriert. Verantwortlich hierfür ist der T2-shine-through-Effekt. Gewebe mit sehr guten Diffusionsbedingungen für Wassermoleküle, wie die Gallenblase oder der Liquorraum, haben lange T2-Zeiten, wodurch sie auch in diffusionsgewichteten Sequenzen

hyperintens sein können (11). Grund hierfür ist, dass DW-Bilder sowohl mit langer TE als auch langer TR aufgenommen werden und somit eine gewisse T2-Gewichtung aufweisen.

Abbildung 4: Mobilität von Wassermolekülen in Abhängigkeit von der Zelldichte, geringe Zelldichte (links), hohe Zelldichte (rechts), eigene Abbildung



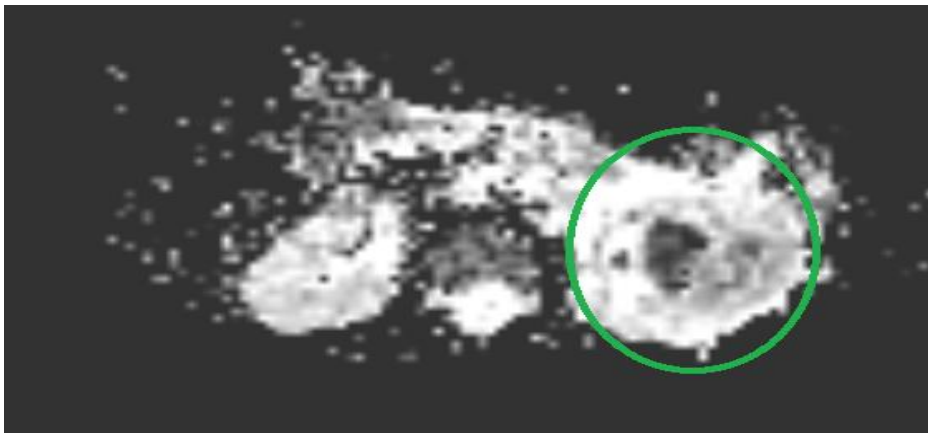
Ein wichtiger Parameter betreffend DWI ist der B-Wert bzw. B-Value. Der B-Value wird in  $\text{s/mm}^2$  angegeben und steht für den Gradienten, der angewendet wird, um durch unterschiedliche Signalabschwächung der Gewebe, die aufgrund der unterschiedlichen Diffusionsmöglichkeiten entstehen, eine Kontrastierung bei der Bildgewinnung zu erhalten. Anhand von Beispielen lässt sich dieser komplizierte Zusammenhang besser darstellen. Erfolgt die Aufnahme mit einem B-Value von  $0 \text{ s/mm}^2$  erhält man keine Informationen über die unterschiedliche Signalabschwächung, sodass Gewebe mit hoher Diffusionskapazität hyperintens erscheinen. Bei einem hohen B-Value, z. B.  $1000 \text{ s/mm}^2$ , also einem erhöhten Gradienten, weisen vor allem Bereiche von hoher zellulärer Dichte keine Signalabschwächung mehr auf. Der Gradient wirkt hier wie ein Filter, der eine Kontrastierung zwischen zellarmen Bereichen und zellreichen Bereichen ermöglicht (25), da diffundierende Moleküle bei einem hohen B-Value eine ausgeprägte Signalabschwächung zeigen.

Für diese Studie wurden neben T1- und T2-gewichtete Sequenzen ausschließlich ADC-Maps verwendet. Auf ADC-Maps wird der Apparent Diffusion Coefficient des untersuchten Objekts anhand von verschiedenen Graustufen dargestellt. Um einen ADC-Wert zu erhalten, müssen mehrere DW-Aufnahmen mit verschiedenen B-Values erfolgen. Vereinfacht lässt sich sagen, dass der ADC die Differenz der Signalabschwächung bei der Anwendung verschiedener B-Values wiedergibt. Diese Differenz ist bei Gewebe mit guten Diffusionsbedingungen größer als bei Gewebe mit eingeschränkten Diffusionsbedingungen, da zum Beispiel Gewebe mit geringer Zelldichte bei niedrigem B-Value kaum Signalverlust, bei hohem B-Value einen sehr hohen Signalverlust aufweisen. Daraus ergibt sich, dass Tumoren von hoher Zellularität einen niedrigen ADC haben und hypointens sind, Bereiche von geringer zellulärer Dichte einen hohen ADC haben und hyperintens sind (23). Der Zusammenhang zwischen Signalintensität und Diffusionskapazität ist für ADC-Maps also invers im Vergleich DW-Aufnahmen mit nur einem (hohen) B-Value. Auch minderdurchblutetes Hirngewebe erscheint in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalles auf der ADC-Map hypointens (24). In dieser Studie wurden ADC-



Maps gegenüber konventionellen DW-Aufnahmen bevorzugt, weil hiermit der Zusammenhang zwischen ADCs und verschiedenen histologischen Subtypen untersucht werden konnte. Außerdem wies diese MR-Modalität die höchste Verfügbarkeit in dem untersuchten Patientenkollektiv auf, was zu einer besseren Vergleichbarkeit der Daten führte. Ein weiterer Vorteil der ADC-Maps ist, dass die Signalabschwächung, welche durch die Diffusion der Wassermoleküle entsteht, in Form von farblich kodierten ADCs zur Darstellung kommt und der T2-shine-through-Effekt und die damit verbundene falsch-positive Bewertung von Gewebe mit eigentlich guten Diffusionsbedingungen beseitigt wird (11).

*Abbildung 5: Abdomen Querschnitt in ADC-Map, eingekreist ist das Nephroblastom mit Bereichen verschiedener Signalintensität, MRT von der SIOP 2001/GPOH Studie zur Verfügung gestellt, eigene Nachbearbeitung*



## 2.3 Das Nephroblastom

### 2.3.1 Grundlagen

Das Nephroblastom, auch Wilms-Tumor genannt, ist mit einer Inzidenz von 1:10000 bei Patienten unter 15 Jahren der häufigste maligne Nierentumor im Kindesalter (26).

Der Tumor tritt gehäuft in Zusammenhang mit Syndromen auf, wie zum Beispiel dem WAGR-Syndrom (Abk. Wilms-Tumor, Aniridie, Genitale Fehlbildung, geistige Retardierung) und Denys-Drash-Syndrom. Bei diesem treten zusätzlich zum Nephroblastom schwere urogenitale Fehlbildungen und Pseudohermaphroditismus auf. Diese Syndrome sind wiederum mit verschiedenen Gendefekten assoziiert. So liegt zum Beispiel dem WAGR-Syndrom eine Deletion auf 11p13 zugrunde, während bei Patienten mit Denys-Drash-Syndrom eine Punktmutation auf dem gleichen Gen zu finden ist (26). Aufgrund der Assoziation von Defekten dieses Gens mit dem Auftreten des Nephroblastoms, wird das Gen auch WT1-Gen genannt.

Ätiologisch ebenfalls bedeutsam ist das Vorliegen von nephrogenen Resten. Dieser Begriff beschreibt das Vorkommen von metanephrogenem Gewebe in Form von Blastemzellen

und/oder Stromazellen. Diese Ansammlung von Gewebe kann im histologischen Präparat unifokal, multifokal oder diffus zu finden sein und lässt sich in 30-44% der Nieren nachweisen, die von einem Nephroblastom betroffen sind (27). Nephrogene Reste können im Rindenbereich der Niere vorkommen und werden dann perilobäre nephrogene Reste, kurz PLNR genannt oder als intralobäre nephrogene Reste, kurz ILNR, im Markbereich in Erscheinung treten (28).

Wichtig für diese Studie sind nephrogene Reste deswegen, weil sie als Vorstufe für das Nephroblastom gelten (1) und sechs Patienten mit der histologischen Diagnose Nephroblastomatose Gegenstand dieser Doktorarbeit sind. Der Begriff Nephroblastomatose ist definiert als das diffuse oder multifokale Vorliegen von nephrogenen Resten (28).

Klinisch präsentiert sich das Nephroblastom oft als Zunahme des Bauchumfangs, die aus dem schnellen Wachstum des Tumors resultiert. Andere häufige Symptome sind Schmerzen im Abdomen, Appetitlosigkeit und Schwächegefühl. Je nach Wachstumsverhalten des Tumors, kann es beispielsweise bei Verlegung der V. testicularis zu einer Varikozele kommen. In 4 bis 7% der Fälle ist der Tumor in beiden Nieren zu finden (26).

### 2.3.2 Diagnostik

Obwohl die endgültige Diagnose dieser Erkrankung durch den Pathologen am histologischen Präparat erfolgt, können radiologische Verfahren die Verdachtsdiagnose erhärten. Aufgrund seiner schnellen Verfügbarkeit und weil nicht invasiv und kostengünstig, bietet sich die Abdomensonographie als erstes an. Hiermit können die Organe des Abdomens, sowie verschiedene Anteile des Tumors beurteilt werden. Vor allem der Verzicht auf Strahlen und die fehlende Invasivität ist ein großer Vorteil bei der Diagnostik pädiatrischer Patienten (29). Allerdings ist die Qualität des Ultraschalls vom individuellen Können des Untersuchers, sowie von externen Faktoren, zum Beispiel von der Darmgasüberlagerung im kindlichen Abdomen, abhängig (30). Ein weiterer Nachteil ist, dass sehr kleine Tumoranteile wegen der zu geringen Auflösung übersehen werden können. Wichtig ist, dass beide Nieren im Ultraschall komplett durchgemustert werden, um ein bilaterales Auftreten des Nephroblastoms nicht zu übersehen. Durch Ausnutzen der Doppler-Funktion des Ultraschall-Geräts kann eine Aussage über die Gefäßversorgung des Tumors getroffen werden und festgestellt werden, ob der Tumor die Vena cava inferior infiltrierte hat (31). Gegenstand dieser Doktorarbeit wird auch sein, die sonographisch gemessenen Volumina der Tumore mit den aus den MRTs berechneten Volumina zu vergleichen.

Zur genaueren Beurteilung des Tumors bieten sich die Querschnittsaufnahmen mit Hilfe einer CT oder einer MRT an. Diese haben eine sehr gute Auflösung und lassen eine Aussage über das Wachstumsverhalten des Tumors zu (29). Durch eine Computertomographie wird das

Kind einer relativ hohen Strahlenbelastung ausgesetzt, die Aufnahmedauer ist jedoch kürzer als bei der Magnetresonanztomographie, was die Sedierungszeit für das Kind und die damit verbundenen Risiken verringert (32). Die Sedierung erfolgt, um Bewegungsartefakte bei der Aufnahme zu verhindern, welche die Qualität der Bilder negativ beeinflussen. Das MRT wird im klinischen Alltag in Deutschland bei der Fragestellung Nephroblastom bevorzugt.

Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen ist eine CT des Thorax erforderlich.

Neben bildgebenden Verfahren spielen auch Laborbefunde in der prätherapeutischen Abklärung eine Rolle. So wird sich ein Überblick über das Blutbild, die Gerinnung, Leber- und Nierenwerte verschafft. Hierbei gilt es unter anderem, die Werte im Verlauf einer präoperativen Polychemotherapie evaluieren zu können. Besonders die Nierenwerte Kreatinin, Harnsäure und glomeruläre Filtrationswerte sind wichtig, um beurteilen zu können, ob das Tumorstadium die Nierenfunktion einschränkt. Weiterhin ist die Beobachtung im Verlauf wegen des Einsatzes nierentoxischer Medikamente im Rahmen einer Chemotherapie von Bedeutung.

Differentialdiagnostisch bedeutsam sind alle malignen und benignen Raumforderungen, die in der Niere vorkommen können. Hierbei ist vor allem das Neuroblastom anzuführen, was zwar nicht von der Niere ausgeht, aber meist von der Nebenniere oder einem Stammganglion, welches sich im Bereich der thorakolumbalen Wirbelsäule in unmittelbarer Nähe der Niere im Retroperitoneum befinden kann. Auch das Erkrankungsalter und klinisches Erscheinungsbild mit Zunahme des Bauchumfangs ähneln dem Nephroblastom (33).

Eine weitere Differentialdiagnose ist ein Lymphom der Niere; weitere maligne Neoplasien der Niere sind das Nierenzellkarzinom und Rhabdomyosarkom.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der SIOP und wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nephroblastoms nach SIOP (34)

Stadium	Beschreibung
I	<p>a) Der Tumor ist auf die Niere begrenzt oder der Tumor wölbt die normale Nierenkontur vor, ist aber von einer fibrösen Pseudokapsel umgeben. Die Nierenkapsel bzw. Pseudokapsel kann durch Tumorzellen infiltriert sein, jedoch zeigt sich kein Einbruch in das perirenale Gewebe. Der Tumor muss komplett reseziert sein mit tumorfreien Absetzungsrändern.</p> <p>b) Der Tumor kann sich über den Nierenmarkbereich in das Nierenbecken vorwölben und das Urothel zerstören (eine Infiltration der Nierenbecken, bzw. Ureterwand von außen ist eine perihiläre Infiltration und entspricht einem Stadium II).</p> <p>c) Die Gefäße des Nierensinus bzw. -hilus sind tumorfrei. Intrarenale/intratumorale Gefäße können infiltriert sein.</p> <p>d) Eine Feinnadelbiopsie stuft den Tumor in kein höheres Stadium ein.</p>

II	<p>a) Der (vitale) Tumor wächst außerhalb der Niere oder penetriert durch die Nierenkapsel oder die fibröse Pseudokapsel bzw. Nierenkapsel in das perirenale Fett, aber er ist komplett reseziert mit tumorfreien Absetzungsrändern.</p> <p>b) Der (vitale) Tumor infiltriert den Nierensinus und / oder Blutgefäße außerhalb des Nierenparenchyms, aber er ist komplett reseziert mit tumorfreien Ansetzungsrändern.</p> <p>c) Der Tumor infiltriert benachbarte Organe oder die V. cava, aber er ist komplett reseziert mit tumorfreien Absetzungsrändern.</p>
III	<p>a) Inkomplette Resektion des Tumors, der sich über die Resektatgrenzen hinaus ausdehnt (makroskopische und / oder mikroskopische Tumorreste nach Operation).</p> <p>b) Jeder Lymphknotenbefall in allen abdomino-pelvinen Lokalisationen.</p> <p>c) Prä - oder intraoperative Tumorrupitur, unabhängig ob fokal oder diffus, sowie unabhängig anderer Kriterien der Stadienzuordnung</p> <p>d) Der Tumor wächst infiltrierend bis an die Peritonealoberfläche.</p> <p>e) Tumorthromben/-ausläufer finden sich an den Resektionsrändern der Gefäße oder des Ureters. Hierzu zählen auch in Teilstücken resezierte Tumoranteile im Bereich der Resektionslinie, die topographisch nicht sicher zugeordnet werden können</p> <p>f) Offene Biopsie vor Therapiebeginn</p>
IV	<p>Hämato gene Metastasen (Lunge, Leber, Knochen, Gehirn, usw.) oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdomino-pelvinen Region (ein lokales Tumor stadium des Nephrektomiepräparates sollte jeweils angegeben werden)</p>
V	<p>Bilateraler Nierentumor zum Zeitpunkt der Diagnose</p>

Es existiert eine aktuelle Stadieneinteilung im Rahmen des Studienprotokolls UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (35).

Nachdem aufgrund von klinischen und radiologischen Hinweisen die Verdachtsdiagnose Nephroblastom gestellt wurde, wird eine neoadjuvante Chemotherapie eingeleitet, deren Intensität vom Tumor stadium (unilateral, bilateral bzw. ohne oder mit Metastasen) abhängt. Nach dieser wird der Therapieerfolg mit einer erneuten Bildgebung beurteilt und der Patient unterzieht sich einer operativen Tumorresektion. Diese kann in Form einer kompletten bzw. partiellen Nephrektomie erfolgen. Auf die Therapie wird genauer im nachfolgenden Abschnitt 2.3.3 eingegangen.

Nach der Operation wird das Tumorresektat vom Pathologen untersucht, einem der histologischen Subtypen zugeordnet, sowie das lokale Stadium bestimmt.

Tabelle 3: SIOP-Klassifikation kindlicher Nierentumoren nach präoperativer Chemotherapie, kursiv: Nicht-Nephroblastom Nierentumoren (34)

Risiko	Tumor
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mesoblastisches Nephrom</i></li> <li>• Zystisch partiell differenziertes Nephroblastom (CPDN)</li> <li>• Komplette nekrotisches Nephroblastom</li> </ul>
Mittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephroblastom – Epithelialer Typ</li> <li>• Nephroblastom – Stromareicher Typ</li> <li>• Nephroblastom – Mischtyp</li> <li>• Nephroblastom – Regressiver Typ</li> <li>• Nephroblastom – Fokale Anaplasie</li> </ul>
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephroblastom – Blastemreicher Typ</li> <li>• Nephroblastom – Diffuse Anaplasie</li> <li>• <i>Klarzellensarkom der Niere (CCSK)</i></li> <li>• <i>Rhabdoidtumor der Niere</i></li> </ul>

Im Folgenden werden die wichtigsten Eigenschaften der histologischen Haupttypen blastemreich, stromareich und epithelial, sowie weitere Subtypen zusammengefasst.

So zeichnet sich das komplett nekrotische Nephroblastom dadurch aus, dass nach der Chemotherapie in den Tumoren weder makro- noch mikroskopisch vitales Tumorgewebe nachweisbar ist (36). Für die mittlere Risikogruppe gilt, dass ein regressiver Typ vorliegt, wenn der Anteil an Nekrose mehr als 66% des Tumors ausmacht. Liegt der Anteil bei weniger als 66% wird der Tumor anhand des restlichen, nicht nekrotischen, Anteils klassifiziert. Der Tumor wird dem Mischtyp zugeordnet, wenn blastemreiches, stromareiches und epitheliales Gewebe vorhanden sind, aber keiner der Komponenten mehr als 66% des vitalen Tumoranteils ausmacht. Macht eine der Komponenten mehr als 66% aus, wird er entsprechend dem dominierenden Gewebetyps klassifiziert. Dies gilt auch, wenn die jeweils anderen Gewebetypen in geringerem Ausmaß vorkommen. Hier kann zum Beispiel ein epithelialer Typ vorliegen, der sich mikroskopisch durch besondere Strukturen wie, Tubuli und Glomeruli auszeichnet (27), während man beim stromareichem Typ dichte Verbände undifferenzierter Mesenchymalzellen oder Bereiche mit myxoider Struktur vorfinden kann (27), es können aber Zellen von Fett-, Muskel- und Knorpelgewebe vorliegen. Blastemreiche Tumoren weisen oft nur ein geringes Ausmaß an Differenzierung auf. Bei diesen Tumoren können sich kleine blaue Zellen zeigen, die in dicht gepackten Nestern vorkommen (27). Aufgrund der geringen Fallzahlen und der anspruchsvollen Diagnosefindung werden sowohl die radiologischen Bilder als auch die histologischen Präparate nach Beurteilung vor Ort von einem Referenzradiologen bzw. -pathologen beurteilt (37,38).

Abbildung 6: Histologisches Präparate eines Nephroblastoms, Blastem (a), Epithel (b), Stroma (c) (39)

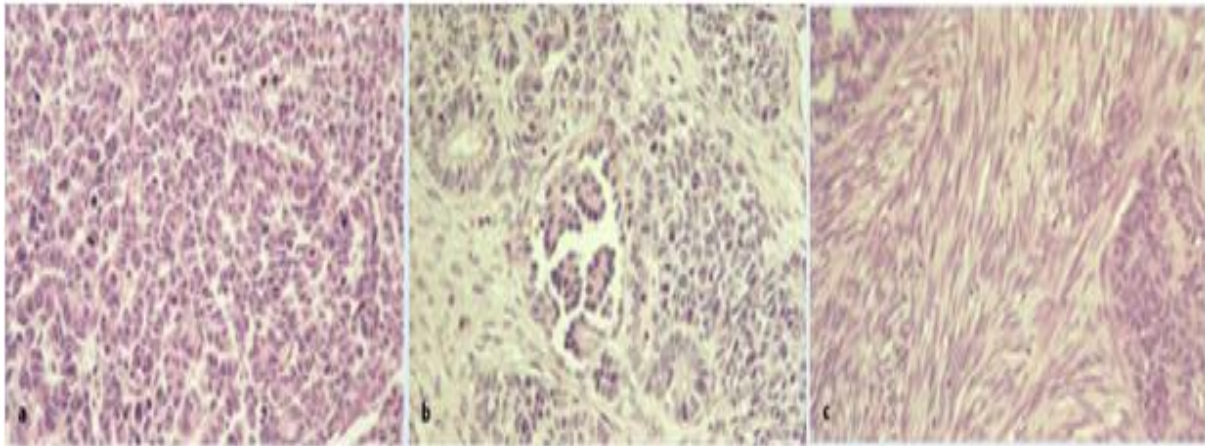


Tabelle 4: Schema zur Einteilung der verschiedenen histologischen Subtypen (35)

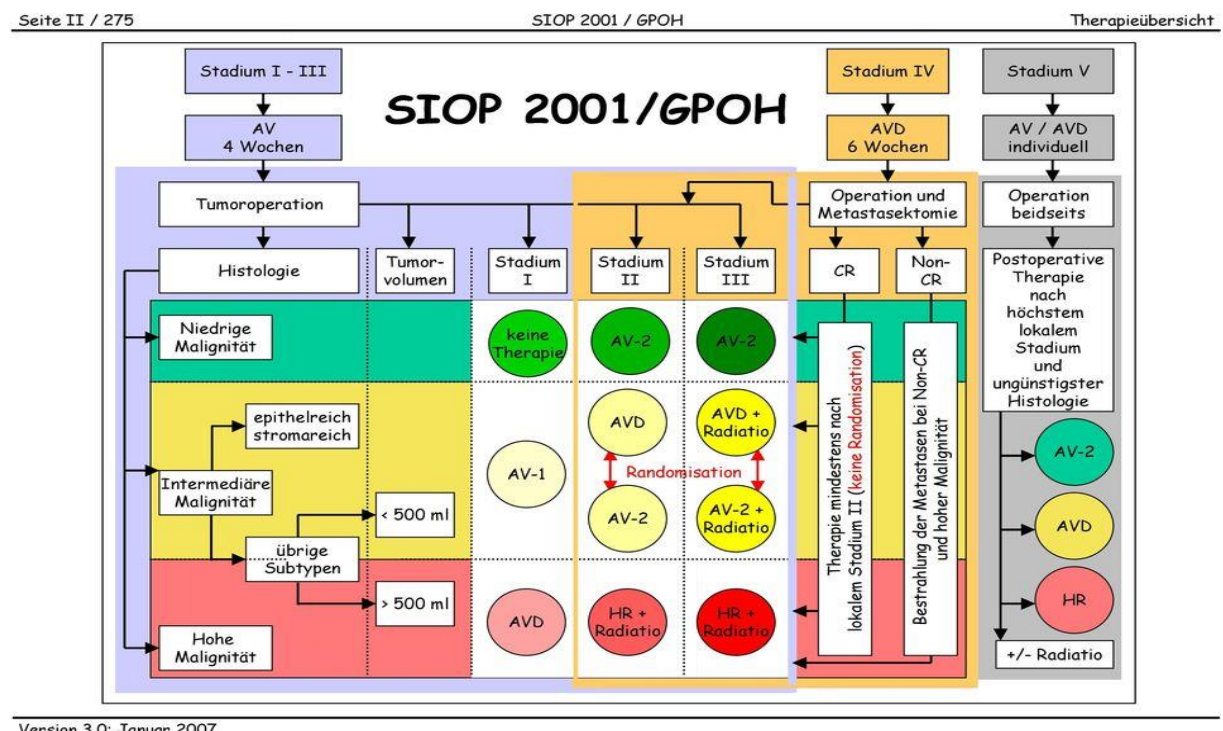
Histologischer Subtyp	Nekrotisches Gewebe (%)	Anteil (%) des vitalen Tumorgewebes von		
		Blastem	Epithel	Stroma
Komplett nekrotisch	100	0	0	0
Regressiv	>66	0-100	0-100	0-100
Misch	<66	0-65	0-65	0-65
Misch	<66	11-65	0-89	0-89
Epithel	<66	0-10	66-100	0-33
Stroma	<66	0-10	0-33	66-100
Blastem	<66	66-100	0-33	0-33

### 2.3.3 Therapie

Während viele Tumoren vor Therapiebeginn histologisch gesichert werden, sieht man von diesem diagnostischen Schritt beim Nephroblastom in Ländern, die nach den SIOP-Richtlinien behandeln, für Kinder, die über 6 Monate und unter 16 Jahren alt sind, ab. Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend dem Therapieschema SIOP/GPOH 2001 behandelt (siehe Abbildung 7). Die präoperative Chemotherapie bringt im Vergleich zur primären Resektion wichtige Vorteile mit sich, wie zum Beispiel weniger Fälle von intraoperativer Tumorrupturn, vereinfachte Resektion durch Tumorverkleinerung und Verbesserung des Stadiums vieler Tumoren (40). In Nordamerika wird der Ansatz verfolgt, den Tumor ohne präoperative Chemotherapie primär zu reseziieren (41). Das ist insofern für diese Arbeit interessant, dass die unterschiedlichen Therapieansätze eine unterschiedliche Verteilung der histologischen Subtypen bedingen. So finden sich bei den Patienten nach präoperativer Chemotherapie in 9,1% der Nieren blastemreiche Tumoren, während sich bei Patienten ohne diese in 34% der Fälle blastemreiche Tumoren finden (40), was bedeutet, dass die Chemotherapie nicht nur

Auswirkungen auf das Volumen, sondern auch auf die histologische Beschaffenheit des Tumors hat.

Abbildung 7: Therapieschema SIOP 2001/GPOH (42)



Wie in obiger Abbildung zu erkennen, erhalten Patienten mit Nephroblastom des Stadiums I-III eine Chemotherapie mit Actinomycin D (A) und Vincristin (V) über vier Wochen, Patienten mit hämatogen metastasiertem Nephroblastom, also Stadium IV, erhalten eine Therapie mit zusätzlich Doxorubicin (D) über insgesamt sechs Wochen. Patienten mit bilateralem Nephroblastom erhalten eine individuelle Chemotherapie. Diese hat das Ziel einer großen Volumenreduktion und wird in der Regel über einen längeren Zeitraum, zum Beispiel zwölf Wochen, durchgeführt, um im Rahmen der anschließenden Operation möglichst viel gesundes Nierengewebe erhalten zu können (43). Postoperativ erfolgt in Abhängigkeit vom postoperativen Stadium, histologischer Risikoklasse und Volumen des Tumors entweder keine Therapie, eine adjuvante Chemotherapie oder eine Radiochemotherapie.

## 2.4 Fragestellungen

Die Kernaspekte der Methodik dieser Studie sind Annotation und Registrierung von MRT-Aufnahmen von Nephroblastomen. Annotation, oder Segmentierung, bedeutet, dass der Tumor mit Hilfe eines Computerprogramms in jedem Bild farblich markiert wurde. Registrierung bedeutet, dass die Annotation von einer MRT-Modalität, in dieser Studie T2, mit Hilfe eines Computer-Programms virtuell auf die anderen Sequenzen übertragen wurde. Mit Hilfe dieser farblichen Markierung der Tumoren ließen sich deren Volumen und Signalintensitäten bestimmen. Die Hauptfrage ist, ob man anhand der MRT-Aufnahmen und den hier dargestellten bildgebenden Analysen neue Erkenntnisse zu dem Einfluss der präoperativen Chemotherapie auf Volumen und Signalintensitäten kindlicher Nierentumoren gewinnen kann. Hierzu werden konkret folgende Fragen untersucht.

- Erstens wird untersucht, ob sich Unterschiede zwischen verschiedenen Arten der Volumenberechnung des Tumors feststellen lassen.
- Die zweite Frage untersucht die Volumenveränderung durch die präoperative Chemotherapie in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.
- Die dritte Frage untersucht eben diese Volumenänderung durch die Chemotherapie in Abhängigkeit vom präoperativen lokalen Stadium des Tumors.
- Die vierte Frage untersucht die Volumenänderung des Tumors in Abhängigkeit von der angewandten Chemotherapie.
- Die fünfte Frage lautet, ob es einen Zusammenhang zwischen den histologischen Subtypen und den Signalintensitäten der verschiedenen MRT-Modalitäten gibt. Besonders die Diagnose des Hochrisiko-Subtyps blastemreiches Nephroblastom nach präoperativer Chemotherapie ist von klinischer Relevanz, da dieser mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist und ein Hinweis auf Therapieresistenz ist (2). Hierbei geht es um die Möglichkeit, einen noninvasiven Marker zur Risikostratifizierung des Tumors zu finden.
- Die sechste Frage lautet, ob sich Unterschiede zwischen den Signalintensitäten bei den Annotationen der vier Modalitäten und der Registrierung von T2 mit den anderen drei Modalitäten feststellen lassen. Weist also derselbe Tumor in T1, T1 mit Kontrastmittel und DWI bei der Annotation die gleichen Signalintensitäten auf wie bei der Registrierung von T2 mit T1, T1 mit Kontrastmittel und DWI oder ergeben sich Unterschiede?



## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Aufbau der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Aufnahmen bildgebender Verfahren, welche im Rahmen der prospektiven, multizentrischen Studie SIOP 2001/GPOH gewonnen wurden. Das bedeutet, dass die am Nephroblastom erkrankten Patienten an verschiedenen kideronkologischen Zentren in Deutschland gemäß dem Studienprotokoll behandelt werden (42). Alle für SIOP 2001/GPOH relevanten Informationen, inklusive der radiologischen Bilder, werden vom behandelnden Zentrum erhoben und der Studienzentrale, also der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Homburg, zur Verfügung gestellt. Davon konnte meine Studie profitieren, indem Metadaten der Patienten, wie Alter und Geschlecht, aber auch die Art und die Dauer der verwendeten Chemotherapie, den Therapieprotokollbögen entnommen werden konnten. Weiterhin wurden die Tumolvolumina, welche per Sonographie und MRT vor und nach Chemotherapie gemessen wurden, aus diesem Datenpool entnommen.

Die radiologische Diagnose Nephroblastom wurde durch den Referenzradiologen der SIOP-Studie in der Abteilung für Pädiatrische Radiologie des Universitätsklinikums Heidelberg, Professor Jens-Peter Schenk, bestätigt. Außerdem wurde so festgelegt, ob es sich bei dem Tumor nur um einen unilateralen, lokalen Tumor handelt, oder ob hämatogene Metastasen oder ein Befall beider Nieren vorliegen.

Die Bestimmung von histologischem Subtyp und Stadieneinteilung erfolgt zuerst durch den Pathologen des behandelnden Zentrums und danach durch die Referenzpathologen am pathologischen Institut des Universitätsklinikums Kiel, Professor Ivo Leuschner und Dr. Christian Vokuhl. Für meine Studie wurden ausschließlich die durch den Referenzpathologen bestimmten Subtypen und Stadien des Tumors ausgewertet.

Alle persönlichen und klinischen Daten der Patienten, sowie die MRT-Bilder lagen für diese Studie anonymisiert vor. Die Einwilligung der Patienten zur Auswertung ihrer Daten und MRT-Bilder lag vor, ebenso das positive Ethikvotum für diese Studie mit der Kenn-Nummer 136/01.

### 3.2 Patienten

In die Studie wurden 56 Kinder einbezogen, die radiologisch gesichert an einem Nierentumor erkrankt sind und mit Ausnahme von 2 Patienten präoperativ eine Chemotherapie nach SIOP-Schema erhalten haben. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig. Voraussetzung war, dass von den Patienten ein MRT mit T2-Sequenz und ADC-Map jeweils vor und nach Chemotherapie vorlag, um die relevanten Daten erheben zu können. Außerdem war Voraussetzung, dass der resezierte Tumor in der histologischen Untersuchung als Nierentumor diagnostiziert wurde, einschließlich Nephroblastomatose, Klarzellensarkom und Rhabdoidtumor. Für die

Studie wurden 426 Patienten in Betracht gezogen, wobei sich nach Anwendung der Ausschlusskriterien ein Patientenkollektiv von 56 Patienten ergab. Die Anzahl von 426 Patienten ergab sich, in dem eine automatisierte Suche auf die Suchbegriffe Diffusion, Diff, DWI, DW und ADC-Map in den Datei-Bezeichnungen der MRT-Aufnahmen vorgenommen wurde, welche gesammelt auf einer Datenbank vorlagen. Die Ausschlusskriterien waren fehlende T2-gewichtete Aufnahme und fehlende ADC-Map, welche für diese Arbeit essenziell waren. Außerdem gab es Fälle, bei denen zwar die erforderlichen MRT-Sequenzen zur Verfügung standen, diese allerdings von einem Zeitpunkt nach der Operation stammten und somit ebenfalls für die Fragestellungen dieser Studie unbrauchbar waren.

Im Detail wurden 214 Patienten ausgeschlossen, weil für den Zeitpunkt entweder vor oder nach Chemotherapie keine MRT-Aufnahme in der Datenbank zu finden war.

42 Patienten wurden ausgeschlossen, weil zwar eine ADC-Map vorlag, allerdings nur vom Schädel des Patienten zum Ausschluss von Hirn-Metastasen. 43 Patienten wurden ausgeschlossen, weil zwar eine DW-Aufnahme gemacht wurde, diese jedoch keine ADC-Map war und daher einer anderen Aufnahme-Modalität entsprach.

33 Patienten wurden ausgeschlossen, weil die ADC-Map nur vor Beginn, 37, weil die ADC-Map nur nach Abschluss der Chemotherapie vorlag.

Ein Patient wurde nachträglich ausgeschlossen, da sich der Tumor in der histologischen Untersuchung als Nieren-Lymphom erwies und somit keinem kindlichen Nierentumor nach SIOP-Klassifikation (Tab. 3) entsprach.

27 Patienten waren weiblich, 29 männlich und die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 5 Monaten und 11 Jahren alt.

Tabelle 5: Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb des Patientenkollektivs

Histologischer Subtyp	N	%	Verteilung SIOP 2001 % (44)
Niedriges Risiko	2	3	6
• Kompl. nekrotisch	2	3	5
Mittleres Risiko	40	65	81
• Epithelial	6	10	7
• Stromareich	12	20	11,5
• Mischtyp	8	13	25
• Regressiv	14	22	34
Hohes Risiko	12	20	13
• Blastemreich	8	13	8
• Diffuse Anaplasie	2	3	5
• Klarzellsarkom	1	1,5	<0,5
• Rhabdoid	1	1,5	<0,5
Nephroblastomatose	6	10	-
Unbekannt	1	1,5	<0,5
Gesamt	61	100	100

In Tabelle 5 zeigt sich, dass die Verteilung der histologischen Subtypen in Teilen mit der Verteilung des Patientenkollektivs von SIOP 2001 übereinstimmt. Als Referenz wurde hierzu die Arbeit „Der Beitrag des CT-Thorax bei der Diagnose von Kindern mit unilateralem Wilms-Tumor“ von Smets et al. von 2011 verwendet (44). Hierbei zeigt sich, dass sowohl in meiner Studie als auch in der Arbeit von Smets et al. die Gruppe mit mittlerem Risiko die häufigste ist, gefolgt von der Hochrisiko-Gruppe und anschließend der Gruppe mit niedrigem Risiko. Unterschiede ergeben sich für die einzelnen histologischen Subtypen.

Die Diskrepanz zwischen Gesamtzahl an Tumoren und Patienten ergibt sich in den Tabellen daraus, dass bei sechs Patienten ein bilateraler Tumor vorlag. Bei einem Fall von bilateralen Tumoren war der Tumor auf einer Seite jedoch zu klein, um annotiert und ausgewertet zu werden, weswegen sich die Gesamtzahl von 61 Tumoren bei 56 Patienten ergibt.

Tabelle 6: Verteilung vom lokalen Tumor-Stadium innerhalb des Patientenkollektivs

Lokales Stadium	N	%	Verteilung SIOP 2001 %
1	39	64	47
2	7	11,5	23
3	7	11,5	26
Unbekannt	8	13	4
<b>Gesamt</b>	61	100	100

Das lokale Stadium des Tumors wird vom Referenzpathologen nach der Operation entsprechend der Stadieneinteilung in Tabelle 2 bestimmt. Auch hier zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit dem Patientenkollektiv dieser Studie mit dem gesamten Patientenkollektiv von SIOP 2001.

Tabelle 7: Verteilung von Patienten nach lokalisiertem, hämatogen metastasiertem und bilateralem Tumor

Stadium	N	%	Verteilung SIOP (45)
Lokalisiert	38	68	75-78
Hämatogen metastasiert	9	16	17
Bilateral	6	11	5-8
Unbekannt	3	5	-
<b>Gesamt</b>	56	100	100

Bei Vergleich mit der Referenzstudie (45) zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit dem Patientenkollektiv von SIOP 2001/GPOH hinsichtlich der Unterteilung in lokalisiertes, hämatogen metastasiertes und bilaterales Nephroblastom. Dennoch liegt in meiner Studie eine Überrepräsentation des bilateralen Befalls auf Kosten der lokalisierten Tumoren vor.

### 3.3 DICOM-Dateien

Die Grundlage für diese Arbeit bildeten MRT-Bilder in Form von DICOM-Dateien. Radiologische Bilder wie Röntgen-, MRT- oder CT-Bilder werden als DICOM-Dateien gespeichert. DICOM steht für Digital Imaging and Communications in Medicine. Da sich die DICOM-Datei als Speichermedium durchgesetzt hat und überwiegend verwendet wird, können Kliniken und Praxen radiologische Bilder untereinander austauschen. DICOM-Dateien geben nicht nur die Information der Bilder wieder, sondern enthalten auch Metadaten wie Patienten-ID, Geburtsdatum sowie Datum und Art der radiologischen Untersuchung (46). Außerdem können DICOM-Dateien bearbeitet bzw. annotiert werden, was für diese Studie essenziell war.

Dadurch, dass dem Studienzentrum die MRT-Aufnahmen in Form von DICOM-Dateien von dem behandelnden kideronkologischen Zentrum zur Verfügung gestellt wurden, konnten aus einem großen Patientenkollektiv die passenden Patienten für diese Studie gesucht werden.

### 3.4 Technische Daten

Die MRT-Aufnahmen erfolgten bei 50 Patienten mit Magnetresonanztomographen der Firma Siemens mit einer Feldstärke von 1,5 (N=81) oder 3 Tesla (N=19). Bei 6 Patienten waren einzelne Metadaten der Untersuchung nicht vorhanden, sodass der Hersteller des verwendeten MRTs unbekannt blieb. Die Daten, welche zur Bildgewinnung beim MRT von Bedeutung sind, sind in folgender Tabelle für die einzelnen Modalitäten dargestellt. Pixelspacing x und y steht hierbei für die Größe der Pixel in x und y-Richtung, während Spacing between the Slices den Zwischenraum zwischen den axialen Aufnahmen beschreibt und Slice Thickness die Dicke einer einzelnen axialen Schichtaufnahme wiedergibt.

Tabelle 8: Technische Daten der MRT-Aufnahmen, Psp x=Pixelspacing in x-Richtung, Psp y=Pixelspacing in y-Richtung, SpBtSl=Spacing between the Slices, STh=Slice Thickness

	TS (ms)	TE (ms)	Psp x	Psp y	SpBtSl	STh
T2						
Bereich	4,5-9641	2,25-146	0,5-1,56	0,5-1,56	3 bis 7	3 bis 6
Mittelwert	4517,10	97,55	0,87	0,87	4,92	4,28
T1						
Bereich	3,25-241415	1,13-59	0,39-1,77	0,39-1,77	(-1)-8	1,5-6
Mittelwert	4528,82	7,97	0,79	0,79	4,07	4,13
T1c						
Bereich	3,3-1832078	1,1-38	0,4-1,6	0,4-1,6	(-1)-7,15	1,9-5,5
Mittelwert	3717,91	4,91	0,77	0,77	3,07	3,86
DWI						
Bereich	1200-16800	55-122	0,8-2,6	0,8-2,6	2,1-7,8	2,1-6,5
Mittelwert	8136,3	76,38	1,78	1,78	5,23	4,65

Auch bei der Anfertigung von ADC-Maps zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der angewendeten B-Values.

Tabelle 9: Anwendung verschiedener B-Values, N=Anzahl Aufnahmen, k. A.= keine Angabe

B-Values	50_500	50_400_800	0_1000	0_500	50_500_1000	50_400_1000	k. A.	Gesamt
N	16	33	2	4	4	6	38	103

Die Diskrepanz zwischen der Gesamtanzahl von 103 ADC-Maps und bei 61 Tumoren erwartbaren 122 Aufnahmen vor und nach Chemotherapie erklärt sich dadurch, dass 19 ADC-Maps nicht lesbar waren und für diese Studie nicht ausgewertet werden konnten.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurden die MRT-Aufnahmen unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen. Dazu gehört die Verwendung von Submodalitäten.

Zu diesen Submodalitäten zählen unter anderem VIBE (Volume Interpolated Breathhold Examination, FS (Abk. Fat saturation), FLAIR (Abk. Fluid Attenuated Inversion Recovery) und THRIVE (Abk. T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation). Eine ausführliche Erläuterung dieser Submodalitäten würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Ebenso variabel zeigten sich die MRT-Sequenzen in Hinblick auf TE, TS und B-Values, die ebenfalls Einfluss auf die Signalintensitäten haben.

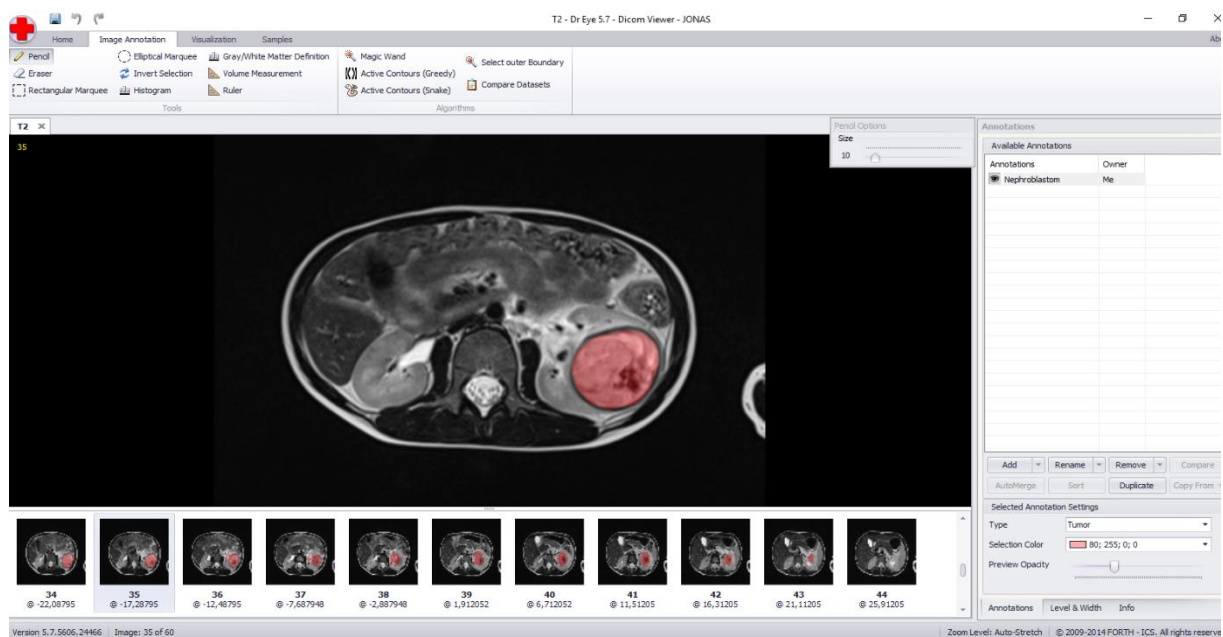
### 3.5 Annotation

Der erste Arbeitsschritt bestand darin, die MRT-Bilder der verschiedenen Sequenzen zu segmentieren bzw. zu annotieren, sprich den Tumor zu erkennen und farblich zu markieren. Hierfür wurde das Programm Doctor Eye vom Forschungsinstitut FORTH (Abk. Foundation for Research and Technology-Hellas) verwendet. Doctor Eye ist ein Programm, welches es einem ermöglicht, DICOM-Dateien von Schichtbildaufnahmen zu betrachten und zu bearbeiten. Weiterhin ermöglicht es einem, ein 3D-Modell der Annotation zu erstellen, sowie über die Erstellung eines Histogramms der Signalintensitäten weitere Informationen über die Häufigkeitsverteilung der Graustufen des annotierten Bereiches zu erlangen (47).

Download und weitere Informationen zu dem Programm, wie Kontaktdaten der Entwickler und eine Gebrauchsanweisung findet man unter [http://biomodeling.ics.forth.gr/?page\\_id=8](http://biomodeling.ics.forth.gr/?page_id=8).

Im Verlauf der Arbeit stellte sich die Pencil-Funktion subjektiv als schnellste und präziseste Form der Annotation heraus, weswegen überwiegend hiermit gearbeitet wurde.

Abbildung 8: Benutzeroberfläche von Dr. Eye



Insgesamt wurden 384 MRT-Sequenzen von 56 Patienten annotiert und ausgewertet. Die Diskrepanz zwischen dieser Anzahl und der erwartbaren Anzahl von 448 Sequenzen, ergibt sich daraus, dass 64 Aufnahmen in den Datensets der Patienten gefehlt haben.

### 3.6 Registrierung

Der Begriff der Registrierung steht für einen Vorgang, dessen Ziel es ist, zwei oder mehr Bilder des gleichen Objektes bestmöglich in Übereinstimmung zu bringen (48). Die Bildregistrierung ist ein Prozess der digitalen Bildverarbeitung und findet neben der modernen medizinischen Bildgebung in anderen wissenschaftlichen Feldern, wie zum Beispiel der Geographie Anwendung (49).

In der Medizin ermöglicht einem die Registrierung, Merkmale der Bilder, die in einer bestimmten Bildgebung, wie dem PET-CT (Abk. Positronen-Emissions-Tomographie) zu erkennen sind, auf eine andere Bildgebung zu übertragen, auf der diese nicht zu erkennen sind, wie dem MRT. Diese Technik wurde zum Beispiel zur Optimierung der Strahlentherapie des Cervixkarzinoms genutzt, oder der Übertragung von durch PET-CT aufgespürten Metastasen und Tumoren auf andere Bildgebungen (50)(51).

In dieser Studie wurde die Technik der Registrierung dafür verwendet, die Annotationen der MRT-Modalität T2 auf die übrigen Modalitäten T1, T1 mit Kontrastmittel und ADC-Map zu übertragen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass das Nephroblastom sich in T2-gewichteten Aufnahmen gut von gesundem Gewebe abgrenzt und daher als Referenz zu den anderen Modalitäten geeignet ist. Da die verschiedenen Modalitäten mit unterschiedlichen Schichtdicken aufgenommen wurden und teilweise um die Z-Achse rotiert, bzw. in der X- und Y-Achse verschoben sind, war eine Registrierung nur über eine bestmögliche Angleichung der Bilder zu finden.

Grundbegriffe der Registrierung sind Referenzbild G, in diesem Fall eine T2-gewichtete Aufnahme, und Objektbild F, in diesem Fall die drei übrigen Modalitäten. Ziel ist es, eine Transformation T zu finden, welche die beiden Bilder so gut wie möglich in Einklang miteinander bringt. Dafür sind die Schritte Merkmalsextraktion, Merkmalsanpassung, Transformationsberechnung und Transformation in der genannten Reihenfolge notwendig (52).

Merkmalsextraktion meint die Markierung des zu übertragenden Bereiches. Daher entspricht in dieser Studie der Schritt der Merkmalsextraktion der Annotation der T2-gewichteten Aufnahme. In der Merkmalsanpassung wird eine Verbindung zwischen den annotierten Voxel des Referenzbildes und dem dazugehörigen Bereich des Objektbildes hergestellt. Die Transformationsberechnung findet die genaueste Möglichkeit den annotierten Tumor auf die andere MRT-Modalität zu übertragen, welche durch den letzten Schritt der Registrierung in die Tat

umgesetzt wird. Für diese Studie wurde zur Registrierung das Programm Matlab R2017a der Firma Mathworks verwendet. Hierbei handelt es sich um die Intensitäts-basierte automatische Bildregistrierung. Bei dieser Art der Bildverarbeitung handelt es sich um eine rigide Registrierung, was bedeutet, dass das Bild nur als Ebene in x-, y- und z-Richtung verschoben und nicht im Raum gestaucht oder gestreckt werden kann.

Die Bewegungen, die eine rigide bzw. starre, Registrierung ausmachen, sind Translation und Rotation, also Verschiebung und Drehung des Bildes. Ausgangspunkt der Transformation ist die initiale Transformationsmatrix. Die Matrix gibt die Bewegung vor mit der sich der zu registrierende Bereich dem Zielbereich annähert. Da es sich um eine rigide Registrierung handelt, entspricht die Transformationsmatrix einer Translations- und Rotationsmatrix (53).

Abbildung 9: Schematische Darstellung der Transformationsmatrix

$$\begin{array}{|c|c|c|c|} \hline 1 & 0 & 0 & A \\ \hline 0 & 1 & 0 & B \\ \hline 0 & 0 & 1 & C \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \\ \hline \end{array} \quad X \quad \begin{array}{|c|} \hline X \\ \hline Y \\ \hline Z \\ \hline 0 \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|} \hline X + A \\ \hline Y + B \\ \hline Z + C \\ \hline 0 \\ \hline \end{array}$$

In obiger Abbildung wird in der linken Matrix durch den hellgrauen Bereich die Rotationsmatrix und durch den dunklen Bereich die Translationsmatrix schematisch dargestellt. Da sich die Rotation in einer Veränderung des Winkels und die Translation in Form von einer Verschiebung um eine Distanz äußert, dient die untere Abbildung als konkreteres Beispiel.

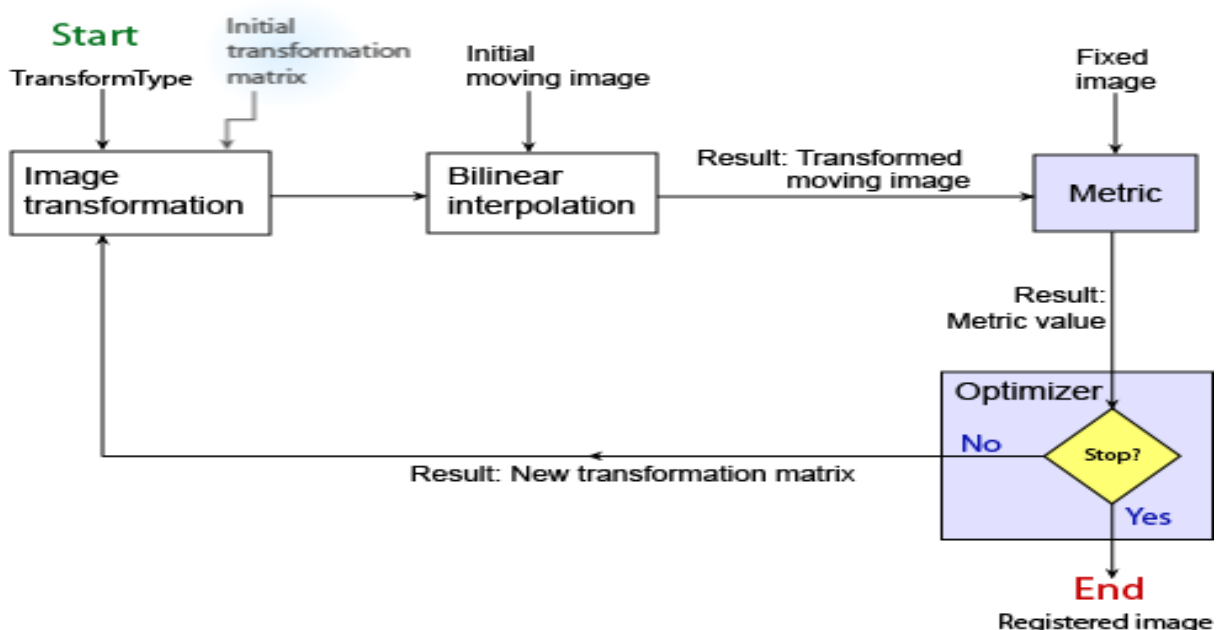
Abbildung 10: Beispiel für Transformationsmatrix

$$\begin{array}{|c|c|c|c|} \hline 30^\circ & 0^\circ & 0^\circ & 1,3\text{mm} \\ \hline 0^\circ & 45^\circ & 0^\circ & 2\text{mm} \\ \hline 0^\circ & 0^\circ & 25^\circ & 1\text{mm} \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \\ \hline \end{array} \quad X \quad \begin{array}{|c|} \hline X \\ \hline Y \\ \hline Z \\ \hline 0 \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|} \hline 30^\circ x + 1,3\text{mm} \\ \hline 45^\circ Y + 2\text{mm} \\ \hline 25^\circ Z + 1\text{mm} \\ \hline 0 \\ \hline \end{array}$$



Hieraus lässt sich ableiten, dass ein zu registrierender Bereich um 30° in X-Richtung gedreht und um 1,3mm verschoben, in Y-Richtung um 45°gedreht und um 2mm verschoben und in Z-Richtung um 25° und 1mm verschoben wird. Es handelt sich hierbei um ein Beispiel mit fiktiven Werten. Wie auf Abbildung 11 zu sehen ist, wird das Ergebnis nach Anwendung der initialen Transformationsmatrix interpoliert. Das liegt daran, dass die MRT-Aufnahmen in ein Gittermuster eingeteilt werden, welche nur ganzzahlige Werte aufweisen. Innerhalb dieses Gittermusters werden die transformierten Bildbereiche gedreht und verschoben. Da die Gitterabschnitte aus diskreten Zahlen, also aus ganzzahligen Abschnitten, besteht, ist der Zwischenschritt der Interpolation notwendig, wenn der zu registrierende Bereich sich nach Anwendung der initialen Transformationsmatrix zwischen zwei Gitterpunkten befindet. Der Schritt Metric steht für eine Qualitätskontrolle der Transformation. Hier wird das transformierte Objektbild mit dem Referenzbild verglichen und das Ausmaß der Differenz in Form des Metric Values ausgedrückt. Der Schritt Optimizer vergleicht den Metric Value mit einem vorgegebenen Maximalwert der Differenz, auch Threshold genannt, die zwischen transformiertem Bild und Referenzbild vorliegen darf. Der Threshold ist als kleine Zahl nahe Null vorgegeben. Er kommt ab dem zweiten Transformationsvorgang zum Einsatz und dient dazu, die Rechenzeit zu minimieren, da durch seinen Wert festgestellt wird, ob sich das Ergebnis des Transformationsvorgangs noch von dem des vorherigen unterscheidet. Ist der Metric Value nämlich größer als der Threshold, wird der Vorgang der Transformation wiederholt und der Kreislauf beginnt erneut. Ist der Metric Value kleiner als der Threshold, wird die Registrierung beendet. Folgende Abbildung fasst den Vorgang der Transformation bei intensitäts-basierter automatischer Registrierung schematisch zusammen.

Abbildung 11: Intensitäts-basierte automatische Registrierung (54)

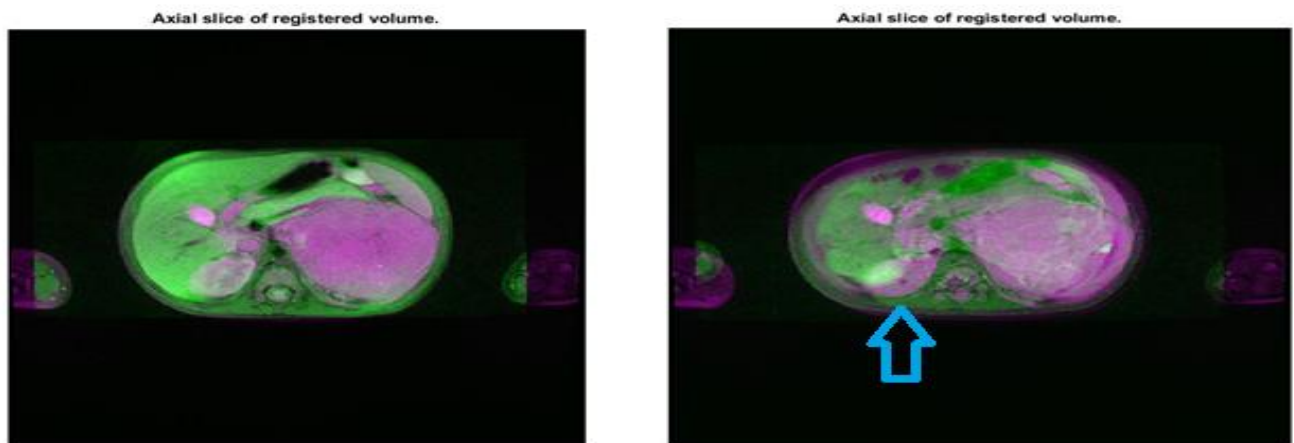


Kernstück bei der Registrierung dieser Studie war der Mattes-Mutual-Information Algorithmus, welcher die Wahrscheinlichkeit errechnet, mit der zwei Pixel aus unterschiedlichen Bildern zusammengehören (55).

Nach Festlegung von Referenz- und Objektdatensatz, wurde die Registrierung in dem Programm Matlab R2017a der Firma Mathworks durch Befehleingabe gestartet. Hierbei mussten noch Größe des Radius und Anzahl der Iterationen bestimmt werden. Die Iterationen sind die Wiederholungen, die durch den Optimizer ausgeführt werden, bevor die Registrierung beendet wird. Dies gilt auch, wenn der Metric Value den Threshold noch nicht unterschritten hat. Für die Registrierungen dieser Studie wurde der erste Durchgang mit 300 Iterationen durchgeführt. Nach Abschluss der Registrierung überprüfte man die Qualität der Registrierung anhand eines Beispielbildes, welches die zusammengelegten Bilder zeigte (siehe Abb. 12). Nach Registrierung der beiden Bilder stellte sich die Referenzsequenz grün und die Zielfrequenz lila dar. Die Qualität der Registrierung wurde anhand der Kriterien scharfe Abgrenzung der farbigen Konturen und anatomisch korrekte Darstellung der Bauchorgane bewertet. Registrierungen von schlechter Qualität stellten sich dadurch dar, dass die Organe ineinander verschoben waren und sich die Konturen von Ziel- und Referenzsequenz nicht voneinander abgrenzten. Zeigte sich hierbei keine gute Übereinstimmung, wurde versucht, das Ergebnis mit 500 Iterationen zu verbessern. Der Radius ist die Größe des Bereiches, in dem auf dem Objektbild nach einer Übereinstimmung zwischen annotiertem Tumor in T2-Sequenz und dem dazugehörigen Bereich gesucht wird. Stellt man diesen eher hoch ein, besteht die Möglichkeit, dass die Registrierung schnell beendet wird. Das Ergebnis kann allerdings auch ungenau werden, da dieser dazugehörige Bereich, durch den zu groß gewählten Radius, übersprungen wird. Für die Registrierungen dieser Studie wurde ein Radius von 0,05 angewendet.

Abbildung 12 zeigt das Beispiel einer gelungenen und einer schlechteren Registrierung. Links ist zu erkennen, dass sich die beiden Sequenzen gegenseitig ergänzen und die Konturen der verschiedenen Organe sich einander angepasst haben und scharf voneinander abgrenzen. Rechts sind die Konturen verschwommen und die Bilder sind ineinander verschoben, sodass zum Beispiel die rechte Niere des Zielbildes auf den Rückenmuskel des Referenzbildes projiziert wird (Pfeil).

Abbildung 12: Beispiel für registrierte MRT-Aufnahme des gleichen Patienten, T2 mit T1, T2 mit T1 mit KM (rechts), Referenzsequenz grün, Zielfrequenz (lila), Niere aus Zielbild (Pfeil)



### 3.7 Signalintensitäten und Normierung

Für diese Studie wurde die Verteilung der Signalintensitäten verschiedener MRT-Modalitäten sowie das Volumen der Tumoren ausgewertet.

Für erstere wurde für jeden annotierten Tumor ein Histogramm von den Signalintensitäten angefertigt, von dem verschiedene Parameter berechnet wurden. Bei diesen Parametern handelt es sich um Mittelwert, Median, Minimalwert, Maximalwert, Standardabweichung, Kyrtosis (engl. für Wölbung) und Skewness (engl. für Schiefe).

Das Volumen wurde mithilfe eines Programmes von Matlab R2017a in Abhängigkeit der Slice Thickness und des Samplings berechnet. Die Slice Thickness (engl. für Schichtdicke) ist der Wert für die Abstände, die zwischen den verschiedenen Schichten während der MRT eingehalten werden. Der Begriff beschreibt also die Auflösung entlang der Z-Achse und steht für die Tiefe eines Voxels. Das Sampling der MRT-Aufnahmen steht für die Auflösung in X- und Y-Achse und damit für die Länge und Breite eines Voxels. Über diese beiden Werte kann die Größe eines Voxels berechnet werden. Durch Multiplizieren der so berechneten Größe eines Voxels mit der Gesamtzahl der annotierten Voxel erhält man das Volumen des Tumors.

Ebenso miteinbezogen wurden Volumenmessungen über MRT und Sonographie, welche über die sogenannte Ellipsenformel berechnet wird. Diese lautet  $V = \pi/6 \times \text{Länge} \times \text{Höhe} \times \text{Breite}$  und findet bereits länger Anwendung in der Volumenberechnung anderer Tumoren, wie zum Beispiel dem Mamma-Karzinom (56,57). Auch für das Nephroblastom wird das Volumen laut SIOP-Protokoll auf diese Art berechnet.

Die ausgewerteten MRT-Aufnahmen stammen aus 23 kinderonkologischen Zentren aus ganz Deutschland. Dadurch, dass die MRT-Aufnahmen von verschiedenen Personen unter unterschiedlichen Einstellungen der Geräte durchgeführt wurden, entstehen unterschiedliche Voraussetzungen im Hinblick auf die Signalintensität der Aufnahmen. Dies führte zu einer großen

Variationsbreite hinsichtlich der Zahlenwerte der Signalintensitäten, auch innerhalb der gleichen Modalität. Um hier eine Vergleichbarkeit herbeizuführen, wurden die MRT-Sequenzen durch einen weiteren Arbeitsschritt normiert.

Hierzu wurde zusätzlich zum Tumor die autochthone Rückenmuskulatur auf einem Bild annotiert. Daraufhin wurde ein Quotient aus dem Mittelwert der annotierten Voxel des Rückenmuskels und dem Maximalwert der annotierten Voxel des Nephroblastoms gebildet, durch den die Zahlenwerte der Signalintensitäten dividiert wurden. Auch dieser Rechenschritt wurde mit dem Programm Matlab R2017a der Firma Mathworks durchgeführt. Es wurde also eine Normierung anhand der Signalintensität der autochthonen Rückenmuskulatur vorgenommen. Diese eignet sich aufgrund der leichten Identifizierbarkeit in der Bildgebung und der Homogenität des Gewebes. Außerdem sind keine Änderungen des Gewebes durch Anwendung einer Chemotherapie anzunehmen.

Die ADC-Maps wurden dieser Normierung nicht unterzogen.

Sowohl die annotierten MR-Sequenzen als auch die MR-Sequenzen, welche einer Registrierung unterzogen wurden, wurden als NRRD-Datei gespeichert. NRRD (Abk. Nearly Raw Raster Data) ist ein Dateiformat, welches zunehmend Verwendung im Bereich der digitalen Bildverarbeitung findet (58). Über das Programm Matlab R2017a konnten die Datensätze, bestehend aus den Histogramm-Parametern der Signalintensitäten und ADCs der annotierten und registrierten Tumorareale, aus den NRRD-Dateien extrahiert und anschließend ausgewertet werden.

### 3.8 Statistische Auswertung

Bei der ersten Fragestellung wurden Unterschiede berechnet, die zwischen den verschiedenen Arten der Volumenberechnung auftreten. Hierbei ging es um den Vergleich innerhalb der vier annotierten MRT-Modalitäten T2, T1, T1 mit Kontrastmittel und ADC-Map, sowie dem Vergleich des annotierten Volumens mit mittels Ellipsoid-Formel berechneten Volumen aus Sonographie und MRT. Da die T2-gewichteten Aufnahmen sich relativ genau annotieren ließen und bereits als Referenz zur Registrierung dienten, wurde bei dem Volumenvergleich T2 als Referenzmodalität verwendet.

T1c bedeutet T1-gewichtete Aufnahme mit Kontrastmittel. Ellipse meint in den folgenden Graphen in Abschnitt 4.1 das durch die Ellipsoid-Formel berechnete Volumen aus MRT-Aufnahmen. Sono steht für das sonographisch bestimmte Volumen, welches ebenfalls durch die Ellipsoid-Formel berechnet wurde.

In den Graphen ist die Verteilung des Betrages des Volumenunterschiedes in Abhängigkeit der Modalitäten im Vergleich zu T2 aufgetragen. Für diese Fragestellung war es also zunächst

unerheblich, ob die in den anderen Modalitäten bestimmten Volumina größer oder kleiner waren.

N ist die Anzahl der Patienten, die in den jeweiligen Graphen mit einbezogen wurden. Unterschiede bezüglich der Patientenanzahl der verschiedenen Modalitäten, sowie des MRT- und Sonographie-Volumens erklären sich durch die inkompletten MRT-Sets der Patienten, sowie der fehlenden Dokumentierung der berechneten Sono- und Ellipsen-Volumen. Für die Bestimmung der statistischen Signifikanz wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben und nicht normalverteilten Differenzen verwendet.

Zur Beantwortung der zweiten Fragestellung sollte die Volumenänderung der verschiedenen histologischen Subtypen untersucht werden, welche durch die präoperative Chemotherapie verursacht wird. Die Werte beziehen sich auf das Volumen, welches durch die manuelle Annotation von T2-Aufnahmen berechnet wurde. Die angegebene Volumendifferenz entspricht einer Volumenverkleinerung, da dies dem mehrheitlichen Krankheitsverlauf der Tumoren entspricht. Das bedeutet, dass negative Werte für ein Tumorwachstum stehen.

Der histologische Subtyp komplett nekrotisch (N=2) und diffuse Anaplasie (N=2) und die beiden Nierentumoren Rhabdoidtumor (N=1) und Klarzellsarkom der Niere (N=1) wurden aufgrund der geringen Fallzahlen von dieser Fragestellung ausgeschlossen. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnten Patienten, bei denen vom Tumor entweder nur vor oder nach Chemotherapie eine T2-Aufnahme vorhanden war, und daher eine Berechnung der Volumendifferenz nicht möglich war.

Die Überprüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mit dem nicht parametrischen Kruskal-Wallis-Test, für unabhängige Gruppen.

Bei der dritten Fragestellung ging es darum, zu berechnen, ob eine große Volumenreduktion mit der Einteilung in ein niedrigeres Stadium einhergeht. Um die Vergleichbarkeit zu einer anderen Studie herzustellen, wurden zwei Tumoren des Stadiums III ausgeschlossen, die zum Subtyp der diffusen Anaplasie gehörten und jeweils Tumorwachstum trotz Chemotherapie zeigten. Hierbei wurden die Daten von Annotationen der T2-Aufnahmen ausgewertet. Die Einteilung in das lokale Stadium erfolgt entsprechend Tabelle 2.

Die Volumenänderungen der verschiedenen Stadien wurden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test bei einem Signifikanz-Niveau P-Wert  $> 0,2$  auf Normalverteilung überprüft. Da festgestellt wurde, dass sie nicht normalverteilt waren, wurden die Volumenänderungen der verschiedenen Stadien mit dem Kruskal-Wallis-Test für unverbundene, nicht normalverteilte Stichproben auf statistisch signifikante Unterschiede (P-Wert  $< 0,05$ ) untersucht.

Für die vierte Fragestellung wurde berechnet, ob sich durch die Anwendung verschiedener Chemotherapien Unterschiede in der Volumenänderung ergeben. Wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben, werden zur Therapie des Nephroblastoms verschiedene Therapie-Schemata angewendet, je nachdem, ob der Tumor lokal, metastasiert oder bilateral vorkommt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung ( $P > 0,2$ ) ergab keine Normalverteilung der Volumenänderungen. Dementsprechend wurde der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene, nicht normalverteilte Stichproben mit einem Signifikanzniveau  $P < 0,05$  zur Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Volumenänderung bei verschiedenen Chemotherapien angewendet.

Zur Auswertung wurden die Daten von Annotationen der T2-gewichteten Aufnahmen benutzt.

Für die fünfte Fragestellung wurden die Histogramm-Parameter der Signalintensitäten Min (Abk. Minimum), Max (Abk. Maximum), Mittelwert, Median, Std (Abk. Standardabweichung), Skewness und Kyrtose für die vier Modalitäten T2, T1, T1c und ADC-Map vor und nach Chemotherapie ausgewertet. Zusätzlich wurde die Differenz, die sich aus den unterschiedlichen Werten vor und nach Chemotherapie ergibt, ausgewertet. Die unterschiedlichen Gruppen wurden von den verschiedenen histologischen Subtypen gebildet. Die erste Gruppe wurde von den Tumoren des komplett nekrotischen und regressiven Subtyps gebildet. Bei diesen beiden histologischen Subtypen geht ein Großteil des Tumorgewebes im Rahmen der präoperativen Chemotherapie unter, weswegen eine Zusammenfassung sinnvoll ist. Die beiden Subtypen diffuse Anaplasie und Mischtyp wurden ebenfalls zu einer Gruppe zusammengefasst. Die dritte Gruppe wird von den Tumoren des stromareichen Subtyps, die vierte vom Epitheltyp und die fünfte vom blastemreichen Subtyp gebildet.

Die einzelnen Histogramm-Parameter wurden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test bei einem Signifikanz-Niveau ( $P$ -Wert  $> 0,2$ ) auf Normalverteilung überprüft.

Da von 85 Variablen nur sechs eine Normalverteilung aufwiesen, wurden alle Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Der Kruskal-Wallis Test testet die einzelnen Variablen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen. Er weist einen  $P$ -Wert von unter 0,05 auf, wenn sich mindestens zwei Gruppen bei einer Variablen statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Ist dies der Fall, werden im Programm SPSS die einzelnen Signifikanzen betreffend die Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen angezeigt.

Ein besonderes Augenmerk wurde anschließend auf Median und Mittelwert der ADC-Werte gelegt, sodass diese beiden Parameter der fünf histologischen Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht wurden.

Für die sechste Fragestellung wurden Histogramm-Parameter der Signalintensitäten und ADC-Werte von den annotierten Tumoren, mit denen der registrierten Tumoren verglichen. Dadurch sollte beurteilt werden, wie die Registrierungen von T2 auf T1, T1c und ADC-Map mit den Annotationen übereinstimmen, welche direkt in T1, T1c und ADC-Map erfolgten. Die Beurteilung der Übereinstimmung erfolgt unter der Annahme, dass ein hohes Maß an Übereinstimmung von annotiertem und registriertem Bereich mit nur geringen Unterschieden bei den Histogramm-Parametern einhergeht. Die T2-gewichteten Aufnahmen wurden hier nicht mit einbezogen, da T2 als Referenzmodalität verwendet wurde. Es wurden die MRT-Aufnahmen vor Chemotherapie verwendet. Zur Testung eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Histogramm-Parameter zwischen Annotation und Registrierung wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben mit nicht normalverteilten Differenzen mit einem Signifikanzniveau  $P < 0,05$  verwendet. Anschließend wurde anhand der Beispielbilder, welche Matlab nach erfolgter Registrierung anzeigt, die Registrierung auf Einhalten der in Abschnitt 3.6 genannten Qualitätskriterien überprüft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Vergleich der Volumenberechnung

Bei Aufnahmen vor Chemotherapie weisen Sono-Volumen und MRT-Ellipsen-Volumen die größten relativen Unterschiede zur Referenzsequenz T2 auf. Die Unterschiede von T1 und T1c zur Referenzsequenz T2 sind jeweils kleiner. Die ADC-Maps nehmen vor Chemotherapie einen mittleren Rang ein, während sie nach Chemotherapie nach dem durch Sonographie bestimmten Volumen den größten Unterschied zu T2-Aufnahmen zu verzeichnen haben.

Auch für die absoluten Werte zeigen sich die größten Unterschiede für den Vergleich von T2-Volumen mit Sono- und Ellipsen-Volumen. Die größte Übereinstimmung ergeben sich sowohl vor als auch nach Chemotherapie bei den Volumina von T2 und T1c. Die Unterschiede zeigen sich sowohl vor als auch nach Chemotherapie für die Vergleiche von T2 mit MRT-Ellipsen-Volumen und sonographisch bestimmten Volumen statistisch signifikant bei einem Signifikanz-Niveau von  $<0,05$  im Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene, nicht normalverteilte Stichproben. Auch für den Vergleich von T2 mit T1c-Volumen finden sich nach Chemotherapie statistisch signifikante Unterschiede.

Abbildung 13: Volumendifferenz bei Aufnahmen vor Chemotherapie

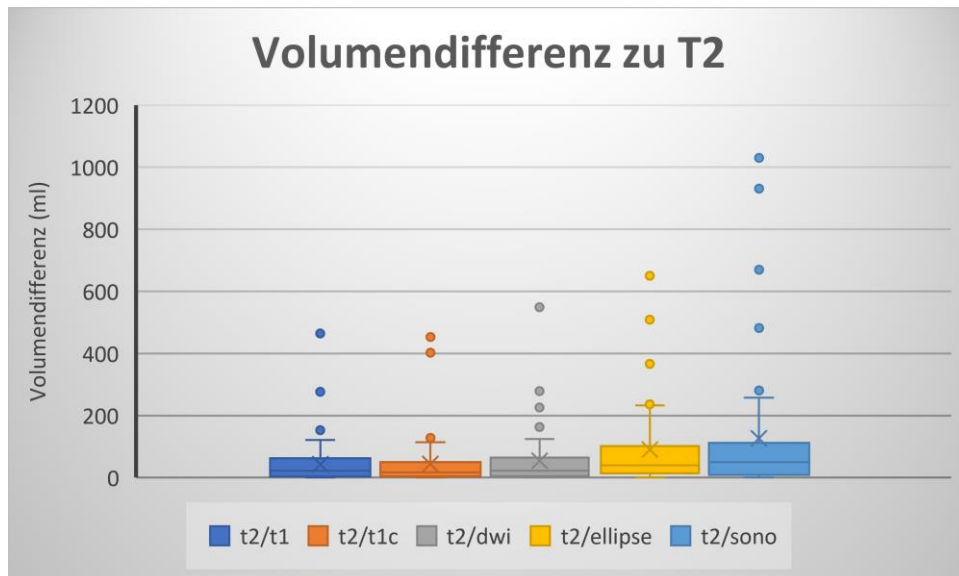




Tabelle 10: Volumendifferenz bei Aufnahmen vor Chemotherapie

	T2/T1	T2/T1c	T2/ADC	T2/Ellipse	T2/Sono
N	57	54	55	51	43
Volumenänderung (%)					
Bereich (%)	0,1-52	0,1-59	0,5-106	1,4-82	0,3-165
Median (%)	8,28	9,93	11,25	20,98	18,93
Volumenänderung (ml)					
Bereich (ml)	0,13 – 465	0,02 - 453	0,04 – 549	0,76 -650	0,18 - 1030
Median (ml)	21,64	16,49	21,68	39,91	50,32
P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)	0,149	0,11	0,389	<0,001	0,023

Tabelle 11: Volumendifferenz bei Aufnahmen nach Chemotherapie

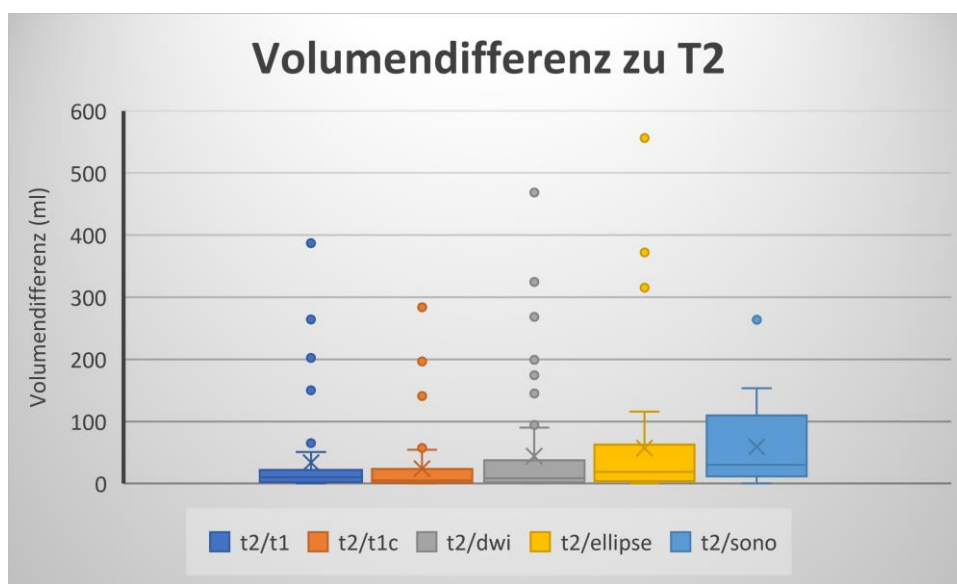


Tabelle 12: Volumendifferenz bei Aufnahmen nach Chemotherapie

	T2/T1	T2/T1c	T2/ADC	T2/Ellipse	T2/Sono
N	45	48	48	35	16
Volumenveränderung (%)					
Bereich (%)	0,56-98	0,1-71	0,1-86	0,01-141	1,49-92
Median (%)	10,32	10,04	17,67	12,16	24,82
Volumenveränderung (ml)					
Bereich (ml)	0,30 – 388	0,06 – 284	0,07 – 469	0,04 – 556	0,38 - 263
Median (ml)	9,74	4,95	8,24	18,88	30,15
P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)	0,39	0,005	0,5	0,001	0,031

Bei der Betrachtung der Daten dieser Studie sollte berücksichtigt werden, dass sich die durch manuelle Annotation errechneten Volumina ebenfalls voneinander unterscheiden, wenn die Annotation von derselben Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorgenommen wird. Diese

Differenzen können mit dem Begriff Intrarater-Variabilität bezeichnet werden. Um dies zu untersuchen, wurden zwei der Tumoren zu fünf verschiedenen Zeitpunkten vom gleichen Untersucher zur Volumenberechnung annotiert.

Hierbei zeigt sich, dass die durchschnittliche Abweichung vom Volumen-Mittelwert aus fünf Annotationen von Tumor 1 8,26% und von Tumor 2 4,1% beträgt. Im Vergleich zeigt sich also die Intrarater-Variabilität bei diesen Beispielen kleiner als die Abweichungen zwischen den einzelnen Modalitäten.

*Tabelle 13: Intrarater-Variabilität, T2-Aufnahme vor Chemotherapie*

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	Mittelwert
Volumen von Tumor 1	31.04	39.64	38.96	34.43	38.46	36,51
Abweichung vom Mittelwert (%)	14.97	8.58	7.72	5.69	5.35	8.26
Volumen von Tumor 2	193.24	217.56	210.84	210.48	197.47	205.92
Abweichung vom Mittelwert (%)	6.17	5.65	2.39	2.21	4.1	4.1

## 4.2 Volumenänderung verschiedener histologischer Subtypen

Den folgenden Ergebnissen zufolge findet sich der größte relative Volumenrückgang bei Tumoren mit regressivem und blastemreichem histologischen Subtyp. Der geringste Volumenrückgang ist beim epithelialen Typ zu beobachten.

Auch für die absoluten Werte ist der größte Volumenrückgang bei regressivem und blastemreichem Subtyp zu sehen. Der Epitheltyp und die Nephroblastomatose weisen im Median den geringsten absoluten Volumenverlust auf.

Die Frage, ob die Unterschiede bezüglich der Volumenabnahme der einzelnen histologischen Subtypen statistisch signifikant sind, wird im Rahmen der Fragestellung 4.5 beantwortet.

Abbildung 14: Volumenänderung nach präoperativer Chemotherapie bei histologischen Subtypen, T2 annotierte Volumina, relative Veränderung (obere Graphik), absolute Veränderung (untere Graphik)

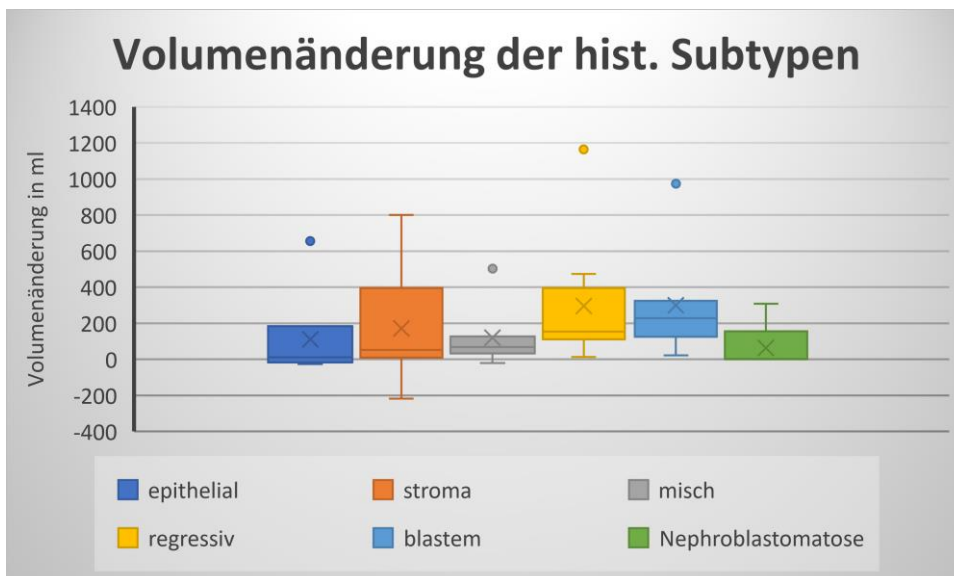
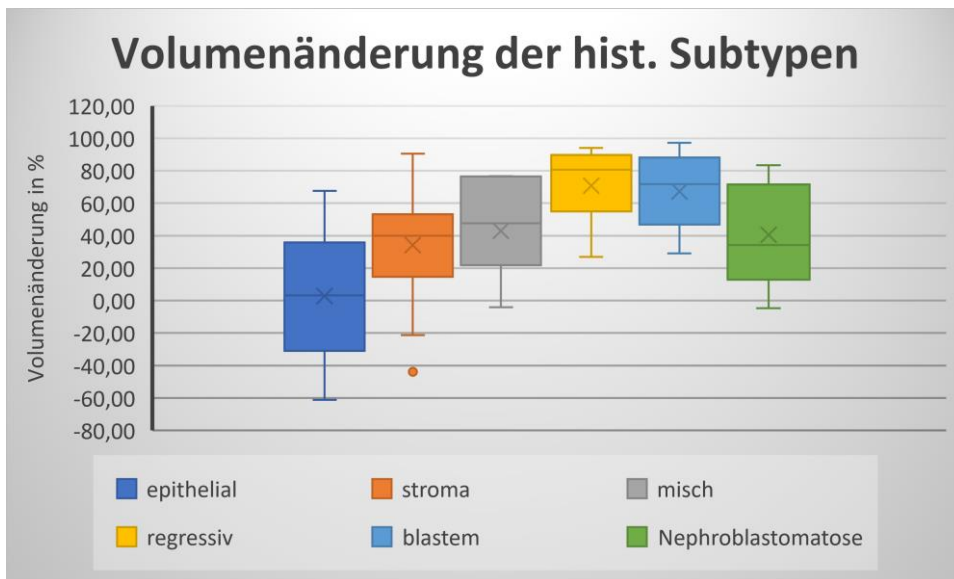


Tabelle 14: Volumenänderung nach präoperativer Chemotherapie bei histologischen Subtypen, T2 annotierte Volumina

	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	Blastemreicher Subtyp	Nephroblastomatose
N	6	12	7	13	7	5
Volumen vor Chemotherapie						
Bereich	73-969	13-1560	100-656	16-1442	31-1003	2-518
Median	152,18	395,17	212,48	345,65	368,16	5,06
Volumenänderung (%)						
Bereich	(-61) - 68	(-44)-90	(-4)-77	27-94	29-97	(-5)-83
Median	3,21	39,89	47,73	80,71	71,80	34,19
Volumenänderung(ml)						
Bereich	(-25)-655	(-218)-801	(-21)-502	13-1164	22-974	(-0,2)-309
Median	11,24	52,29	68,29	153,02	228,81	1,71

Außerdem lässt sich mit den vorliegenden Daten die Volumenänderung nach histologischer Risikogruppe beschreiben. Die Gruppeneinteilung erfolgt hier nach SIOP 93

01/GPOH, wonach epithelial- und stromareich zu IR-1 (IR Abk. für Intermediate Risk, engl. für mittleres Risiko) und alle übrigen Subtypen der mittleren Risikogruppe zu IR-2 zusammengefasst werden (59). Zu den HR-Tumoren (Abk. für High Risk, engl. für hohes Risiko) zählen nur blastemreiche Tumoren und Tumoren mit dem histologischen Subtyp diffuse Anaplasie. Bei Fehlen der beiden Tumoren mit diffuser Anaplasie weist Tabelle 14 nur 45 Tumoren auf, während in Tabelle 15 alle Tumorentitäten aufgeführt sind. Somit beinhaltet hier die HR-Gruppe neben sieben blastemreichen Tumoren auch die beiden Tumoren mit diffuser Anaplasie.

Tumoren der Gruppe mit niedrigem Risiko wurden hierbei nicht mit einbezogen, weil sich im Patientenkollektiv dieser Studie nur zwei Patienten mit Tumoren dieser Art befanden. Negative Werte entsprechen in dieser Graphik einem Tumorwachstum.

Bei Betrachtung von Graphik und Tabelle fallen große Unterschiede zwischen Median und Mittelwert auf. Für den Median zeigt sich der größte absolute Volumenrückgang trotz Tumorstadium in einem Teil der Fälle für die HR-Gruppe und der geringste für die IR-1-Gruppe.

Für den Mittelwert zeigt sich der größte absolute Volumenrückgang für Tumoren der IR-2-Gruppe, während der geringste weiterhin für die IR-1-Gruppe zu beobachten ist.

Die Unterschiede bezüglich der Volumenänderung der verschiedenen histologischen Risikogruppen zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben nicht signifikant.

Für die relative Volumenänderung ergibt sich ein anderes Ergebnis. Hier weist die IR-2 Gruppe sowohl für den Median als auch den Mittelwert den größten Volumenrückgang auf, welcher im Vergleich zur IR-1-Gruppe signifikant größer ist.

Abbildung 15: Volumenänderung nach histologischer Risikogruppe, T2 annotierte Volumina, absolute Veränderung (obere Graphik), relative Veränderung (untere Graphik)

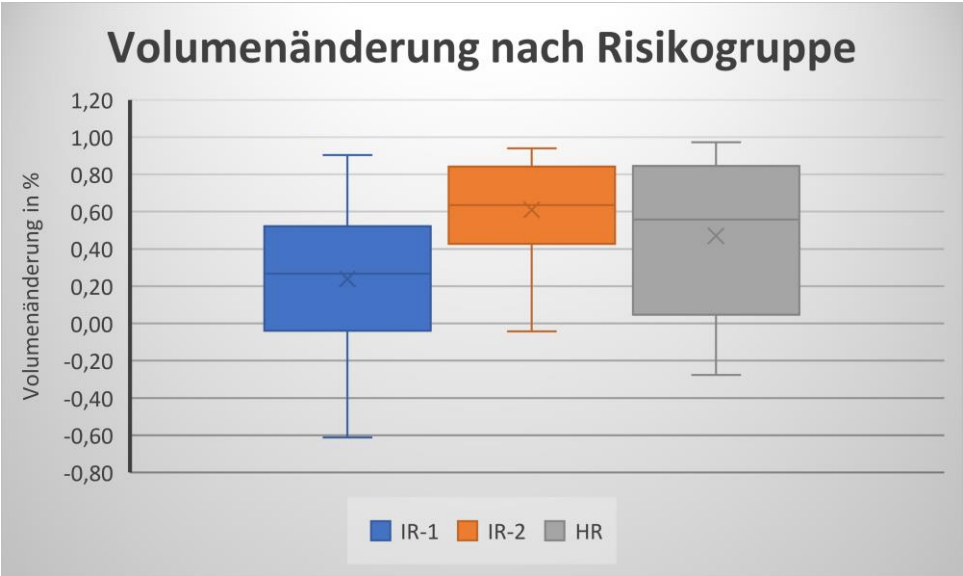
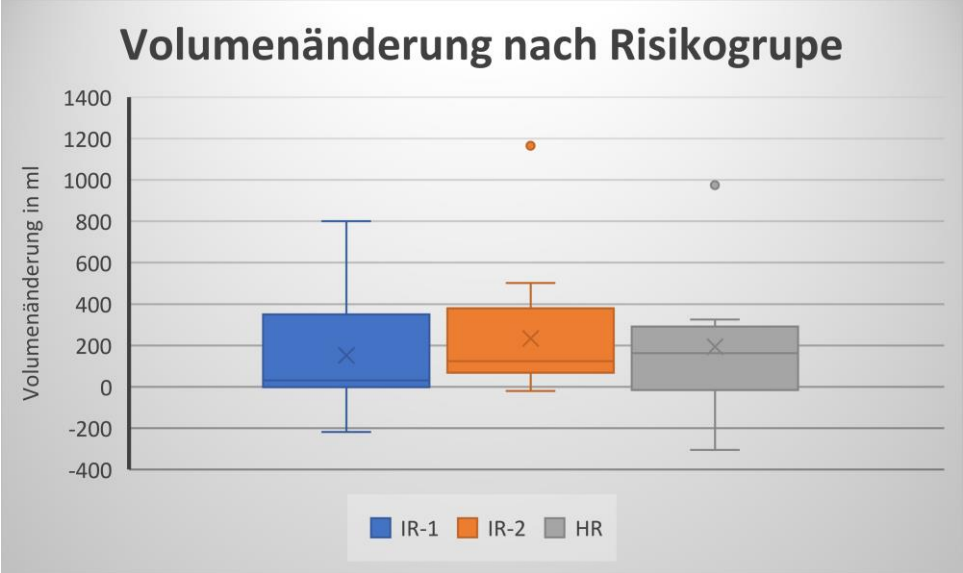


Tabelle 15: Volumenveränderung nach histologischer Risikogruppe

	IR-1	IR-2	HR
N	18	20	9
Volumenänderung (ml)			
Bereich	(-218)-801	(-20)-1164	(-305)-975
Median	30,07	123,94	161,74
Mittelwert	150,98	233,54	192,79
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,069
Volumenänderung (%)			
Bereich	(-61)-90	(-4)-94	(-28)-97
Median	27	64	56
Mittelwert	24	61	47
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,018

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der Volumenänderung nach Risikogruppe

Vergleich	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
IR-1/IR-2	0,015
IR-1/HR	0,327
IR-2/HR	1,0

### 4.3 Volumenänderung nach lokalem Stadium

Zunächst sieht man in Tabelle 17 und 18, dass die Tumoren des Stadiums I bereits vor Chemotherapie statistisch signifikant kleiner sind als die Tumoren von Stadium II und III. Bei Betrachtung der Daten zeigt sich weiterhin, dass die Tumoren mit lokalem Stadium I und II mit einem relativ größeren Volumenrückgang einhergehen als Tumoren des Stadiums III. Bei den absoluten Zahlen lässt sich hingegen beobachten, dass Tumoren von Stadium III den größten Volumenrückgang im Median zeigten.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab weder für die relativen noch für die absoluten Volumenveränderungen der verschiedenen Stadien einen statistisch signifikanten Unterschied.

Für diese Fragestellung konnten zwei Tumoren des Stadium I und ein Tumor des Stadium II nicht verwendet werden, da sich aus technischen Gründen nach Chemotherapie kein Volumen bestimmen ließ, wodurch sich die Diskrepanz zur Tabelle 6 erklärt.

Abbildung 16: Volumenverteilung nach Stadium vor Chemotherapie

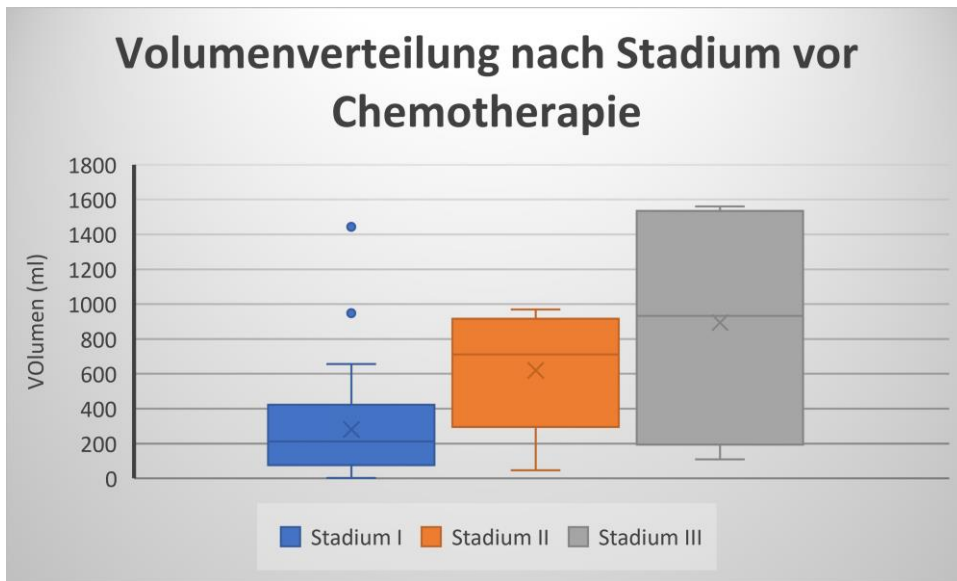
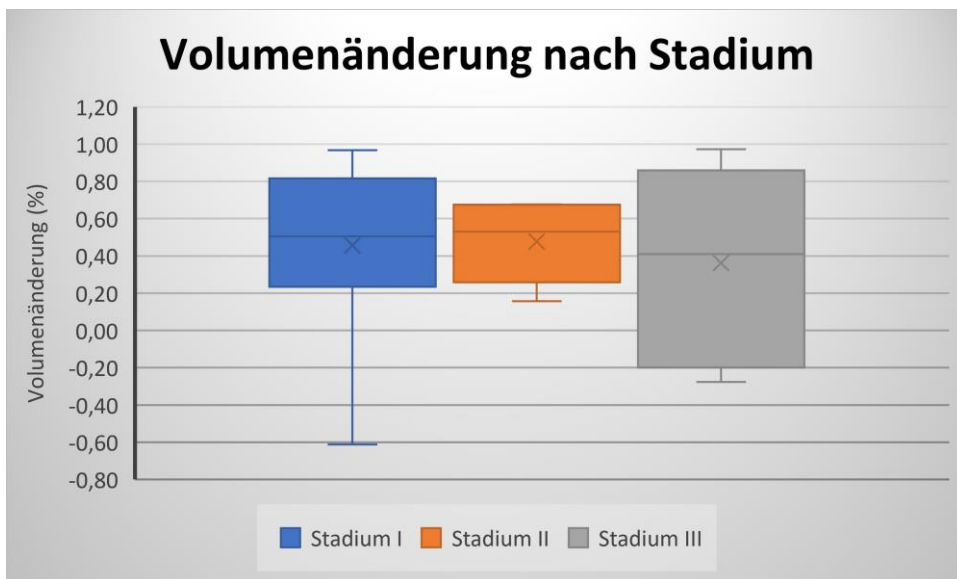


Abbildung 17: Volumenänderung nach Stadium, T2 annotierte Volumina, relative Veränderung (obere Graphik), absolute Veränderung (untere Graphik)



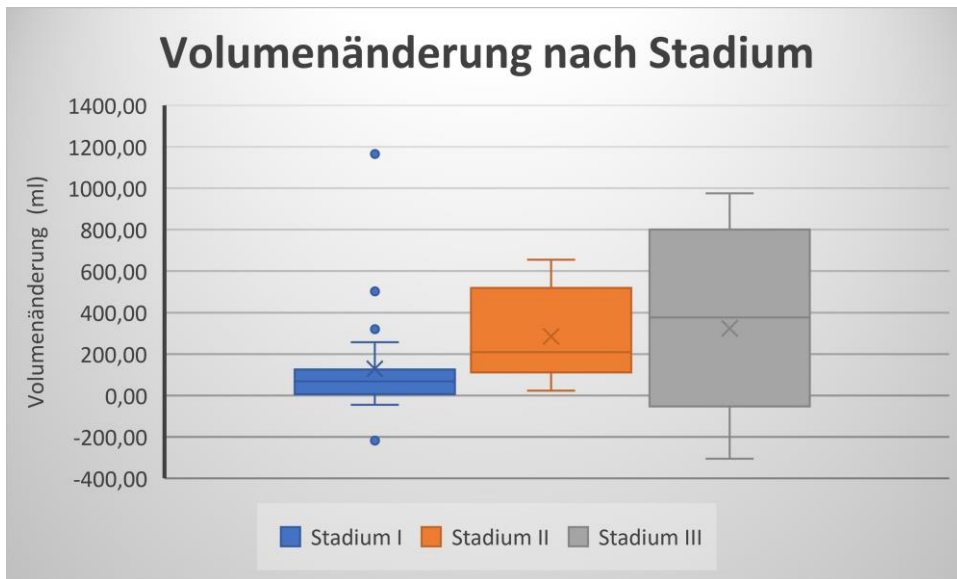


Tabelle 17: Volumenänderung nach lokalem Stadium

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
N	37	6	7
Volumen vor Chemotherapie			
Bereich	2-1442	46-969	109-1560
Median	211	711	933
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			<b>0,006</b>
Volumenänderung (%)			
Bereich	(-61)-97	16-68	(-28)-97
Median	50	53	41
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,883
Volumenänderung (ml)			
Bereich	(-218)-1164	24-655	(-304)-975
Median	68	208	377
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,113



Abbildung 18: Paarweiser Vergleich der Volumenverteilung vor Chemotherapie

Volumen nach Stadium vor Chemotherapie	
Vergleich von	P-Wert
Stadium I mit Stadium II	<b>0,048</b>
Stadium I mit Stadium III	<b>0,006</b>
Stadium II mit Stadium III	0,626

#### 4.4 Volumenänderung nach Dauer der Chemotherapie

Bei Betrachtung der relativen Volumenänderung zeigt sich, dass die Tumoren, die mit individueller Chemotherapie und einer sechswöchigen Chemotherapie behandelt wurden, einen größeren Volumentrückgang zeigen als Tumoren, die nur einer vierwöchigen Chemotherapie ausgesetzt waren.

Bezüglich des absoluten Volumentrückgangs zeigen sich die vier und sechswöchige Chemotherapie der individuellen Chemotherapie überlegen bei deutlich größerem Ausgangsvolumen im Median.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test weder für den relativen noch den absoluten Volumentrückgang statistisch signifikant.

Die Diskrepanz zwischen insgesamt 61 Tumoren in dieser Studie und 54 Tumoren in dieser Fragestellung ergibt sich dadurch, dass bei fünf Tumoren das angewandte Therapie-Schema unbekannt war und bei zwei Tumoren postoperativ aus technischen Gründen kein Tumorumfang bestimmt werden konnte. Hier konnten die erforderlichen Dateien vom Programm Matlab nicht gelesen werden. Die ungerade Anzahl an Tumoren, ergibt sich dadurch, dass bei einem Fall der Tumor auf einer Seite zu klein war, um ihn annotieren und auswerten zu können.

Abbildung 19: Volumenveränderung unter verschiedenen Chemotherapien, AV-4= Actinomycin D und Vincristin über 4 Wochen, AVD-6= Actinomycin, Vincristin und Doxorubicin über 6 Wochen

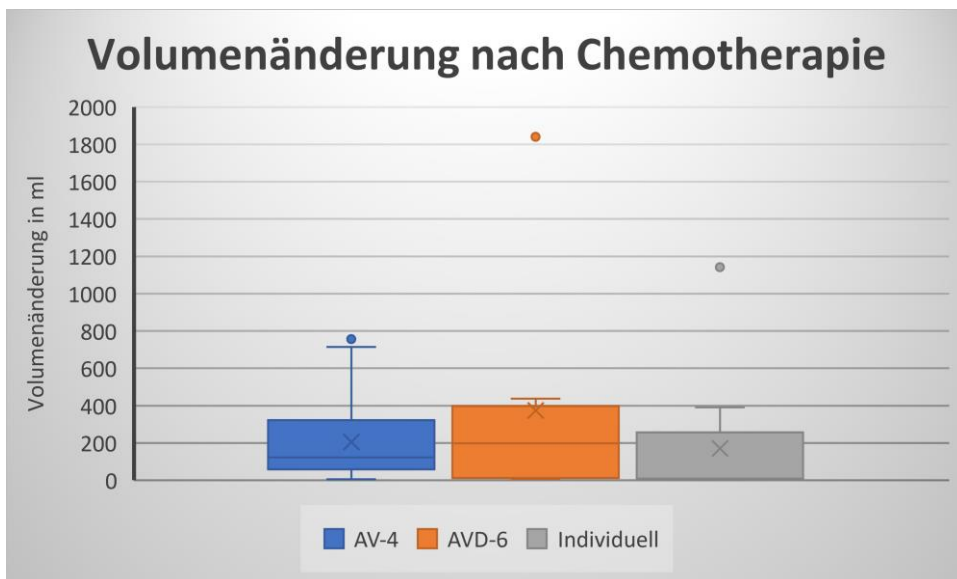
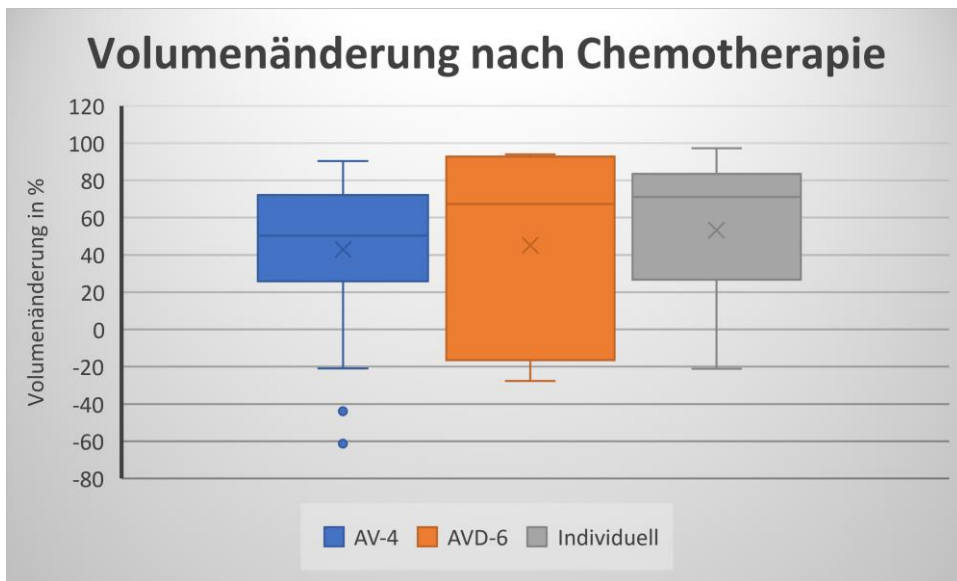


Tabelle 18: Volumenveränderung unter verschiedenen Chemotherapien

	AV-4	AVD-6	Individuell
N	35	8	11
Volumen vor Chemotherapie (ml)			
Bereich	42-969	117-1535	2-1560
Median	353	269	31
Mittelwert	384	605	308
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,67
Volumen nach Chemotherapie (ml)			
Bereich	6-757	7-1840	0,3-1143
Median	123	198	9
Mittelwert	205	374	170
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,56
Volumenänderung (ml)			
Bereich	(-218)-801	(-305)-1164	(-44,83)-975
Median	125	111	13
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,172
Volumenänderung (%)			
Bereich	(-61)-90	(-28)-94	(-21)-97
Median	50,23	67,26	71,05
P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)			0,64

#### 4.5 Identifizierung der histologischen Subtypen mittels Auswertung der Signalintensität und Volumenveränderung

Für diese Fragestellung sollte untersucht werden, ob sich die Histogramm-Parameter (Min=Minimum, Max=Maximum, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Skewness und Kyrtose) und die Volumendifferenz der Tumoren nach Chemotherapie als Unterscheidungsmerkmale zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen eignen. Wie in Abschnitt 3.8 beschrieben, ermöglicht der Kruskal-Wallis-Test eine Testung von mehreren Gruppen gleichzeitig auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich eines Parameters. Für diese Fragestellung sind die untersuchten Parameter die Histogramm-Parameter und die Volumendifferenz. Die zu unterscheidenden Gruppen werden von den histologischen Subtypen gebildet. Weist der Kruskal-Wallis-Test einen statistisch signifikanten Unterschied für einen Parameter auf, bedeutet das zunächst nur, dass dieser vorliegt, ohne dass weitere Aussagen darüber getroffen werden, welche der fünf Gruppen sich von den anderen unterscheidet und ob der Histogramm-Wert signifikant größer oder kleiner ist (Tabelle 19). Dies ermöglicht das Programm SPSS im nächsten Schritt, in dem die Gruppen paarweise miteinander verglichen werden, inklusive der

dazugehörigen P-Werte und graphischer Darstellung, ob der Parameter größer oder kleiner als die Vergleichsgruppe ist (Abbildung 18-23, Tabelle 21-26).

Tabelle 19: Statistische Signifikanzen der verschiedenen Variablen, Rote Schrift: Diff.= Differenz der Werte von prä und post Chemotherapie, Fett=signifikante Unterschiede

<b>T2</b>	Min	Max	Mittelwert	Median	Std	Skew	Kurt
Prä	0,484	0,342	0,507	0,509	0,654	0,403	<b>0,022</b>
Post	0,646	0,802	0,427	0,395	0,82	0,75	<b>0,02</b>
Diff	0,483	0,211	0,429	0,444	0,157	0,471	0,34

<b>T1</b>	Min	Max	Mittelwert	Median	Std	Skew	Kurt
Prä	0,445	0,449	0,655	0,688	0,511	0,159	0,166
Post	0,543	0,925	0,662	0,667	0,531	0,069	0,336
Diff	0,39	0,498	0,198	0,312	0,506	0,749	0,976

<b>T1c</b>	Min	Max	Mittelwert	Median	Std	Skew	Kurt
Prä	<b>0,033</b>	0,436	0,18	0,226	0,151	0,497	0,06
Post	0,139	0,867	0,988	0,984	0,759	0,295	0,585
Diff	0,332	0,401	0,612	0,591	0,445	0,172	0,366

<b>ADC-Map</b>	Min	Max	Mittelwert	Median	Std	Skew	Kurt
Prä	0,284	0,261	0,454	0,393	0,318	0,368	0,179
Post	0,285	0,218	0,112	0,15	0,445	0,359	0,38
Diff	0,21	0,979	0,181	0,113	0,402	0,388	0,291

<b>Volumenänderung durch Chemotherapie</b>	<b>0,003</b>
--	--------------

Tabelle 20: Statistisch Signifikante Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen, prä= Vor Chemotherapie, post= Nach Chemotherapie, \*= Signifikanztestung erfolgte mit Mann-Whitney-U-Test

	T1	T1c	T2	ADC-Map*	Volumendifferenz
<b>Regressiv</b>	-	Minimum höher als Blastem (prä)	Kyrtose kleiner als Misch (prä)	-	Höher als Misch
	-	-	Kyrtose kleiner als Misch (post)	-	Höher als Stroma
	-	-	Kyrtose kleiner als Epithel (post)	-	Höher als Epithel
<b>Misch</b>	-	-	Kyrtose höher als regressiv (prä)	Mittelwert kleiner als Stroma (post)	Kleiner als Regressiv
	-	-	Kyrtose höher als stroma (prä)	Median kleiner als Stroma (post)	Kleiner als Blastem
	-	-	Kyrtose höher als regressiv (post)	-	
<b>Stroma</b>	-	Minimum kleiner als Epithel (prä)	Kyrtose kleiner als Misch (prä)	Mittelwert höher als Misch (post)	Kleiner als Regressiv
	-	-	Kyrtose kleiner als Blastem (prä)	Median höher als Misch (post)	
	-	-	-	Mittelwert höher als Blastem (post)	
<b>Epithel</b>	-	Minimum höher als Stroma (prä)	Kyrtose höher als regressiv (post)	-	Kleiner als Regressiv
	-	Minimum höher als Blastem (prä)	-	-	Kleiner als Blastem
<b>Blastem</b>	-	Minimum kleiner als Regressiv (prä)	Kyrtose höher als stroma (prä)	Mittelwert kleiner als Stroma (post)	Höher als Misch
	-	Minimum kleiner als Epithel (prä)	-	-	Höher als Epithel

Für Parameter, bei denen statistisch signifikante Unterschiede aufgetreten sind, werden in folgenden Tabellen und Abbildungen die Beziehungen zueinander dargestellt, sprich, welche histologischen Subtypen hohe Werte und welche niedrige Werte für diese Parameter haben. Dies ist nötig, weil der p-Wert nur eine Aussage darüber trifft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen vorliegt oder nicht, nicht aber welcher Subtyp für die entsprechende Variable einen höheren Wert aufweist als der andere.

Abbildung 20: Kyrtose der Signalintensitäten von T2 vor Chemotherapie

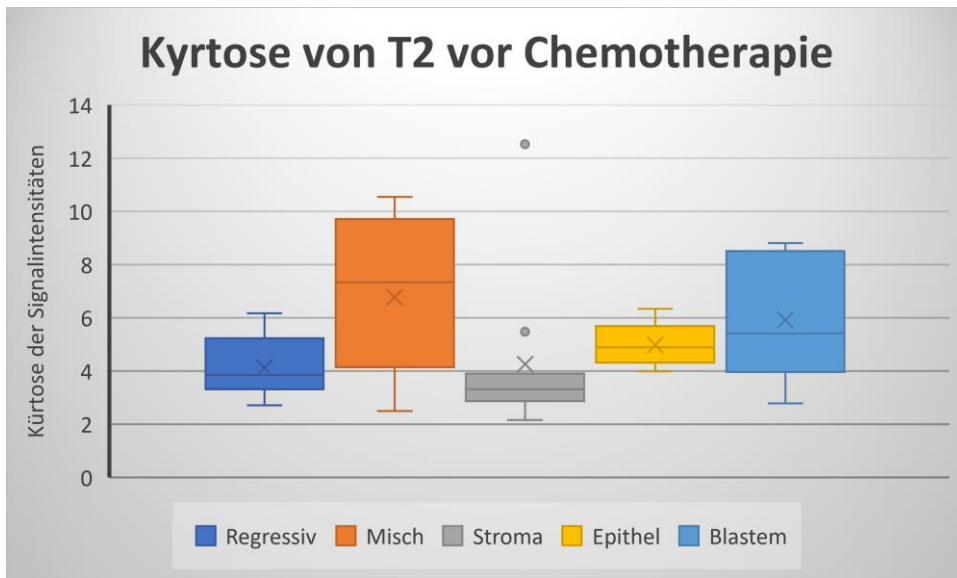


Tabelle 21: P-Wert für den Vergleich von Kyrtose der Signalintensitäten von T2 vor Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen

Kyrtose von T2 vor Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
Regressiv/Misch	0,022
Regressiv/Stroma	0,539
Regressiv/Epithel	0,148
Regressiv/Blastem	0,084
Misch/Stroma	0,029
Misch/Epithel	0,725
Misch/Blastem	0,704
Stroma/Epithel	0,063
Stroma/Blastem	0,029
Epithel/Blastem	0,983

Es zeigt sich, dass die Tumoren vom Mischtyp mit einer statistisch signifikant höheren Kyrtose in T2-gewichteten Aufnahmen vor Chemotherapie einhergehen als Tumoren vom regressiven

Typ. Das gleiche gilt für stromareiche Tumoren. Außerdem ist die Kyrtose von blastemreichen Tumoren statistisch signifikant höher als die der stromareichen Tumoren.

Abbildung 21: Minimum der Signalintensitäten in T1c vor Chemotherapie

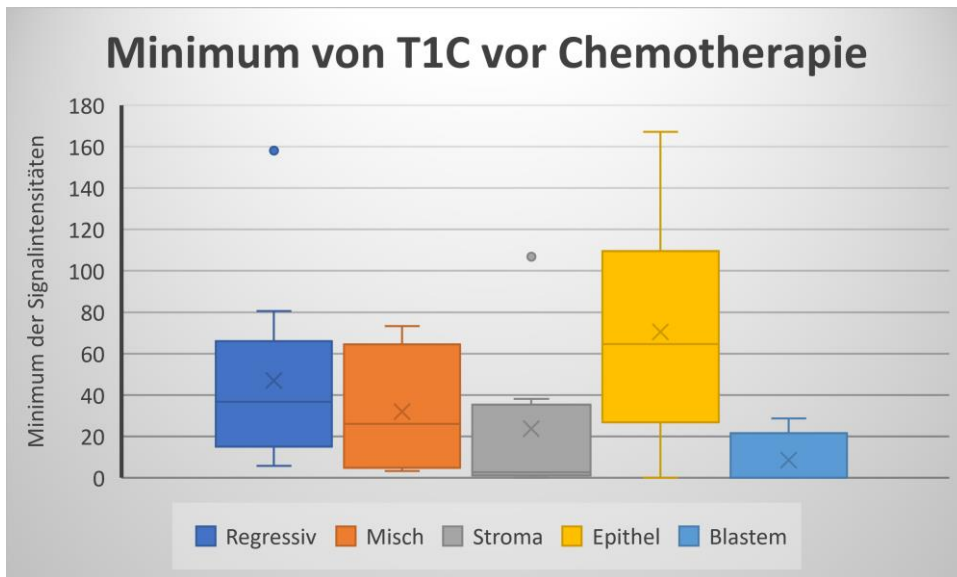


Tabelle 22: P-Wert für den Vergleich von Minimum der Signalintensitäten von T1c vor Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen

Minimum von T1c vor Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
Regressiv/Misch	0,517
Regressiv/Stroma	0,080
Regressiv/Epithel	0,521
Regressiv/Blastem	<b>0,013</b>
Misch/Stroma	0,326
Misch/Epithel	0,253
Misch/Blastem	0,073
Stroma/Epithel	<b>0,038</b>
Stroma/Blastem	0,329
Epithel/Blastem	<b>0,007</b>

Es zeigt sich, dass die Signalintensitäten von Tumoren des regressiven und des Epitheltyps bei T1-gewichtete Aufnahmen mit Kontrastmittel ein signifikant höheres Minimum vor Chemotherapie haben als die des Blastemtyps. Das gleiche zeigt sich für Tumoren des Epitheltyps gegenüber dem stromareichen Subtyp.

Abbildung 22: Kyrtose der Signalintensitäten von T2 nach Chemotherapie

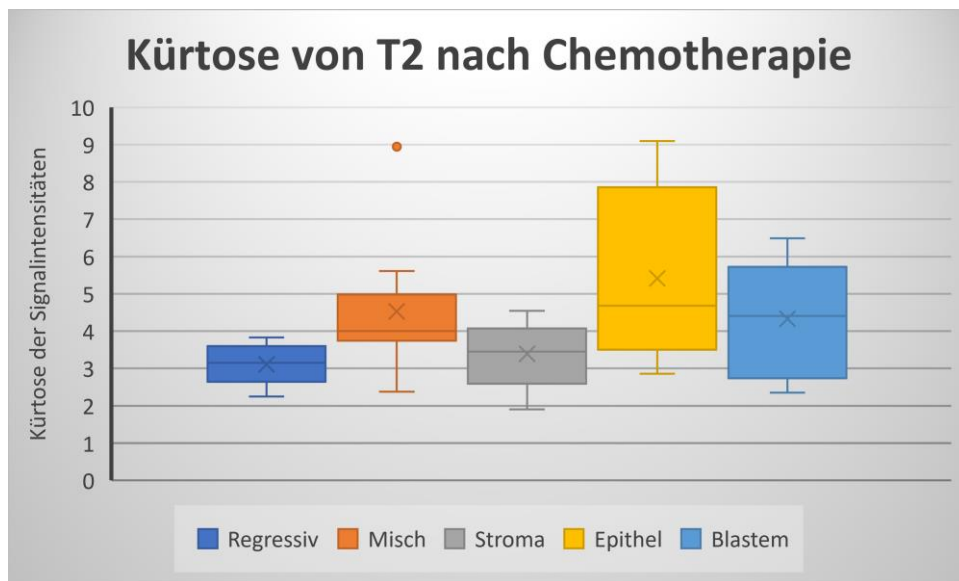


Tabelle 23: P-Wert für den Vergleich von Kyrtose der Signalintensitäten von T2 nach Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen

Kyrtose von T2 nach Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
Regressiv/Misch	0,008
Regressiv/Stroma	0,321
Regressiv/Epithel	0,005
Regressiv/Blastem	0,091
Misch/Stroma	0,116
Misch/Epithel	0,671
Misch/Blastem	0,558
Stroma/Epithel	0,067
Stroma/Blastem	0,423
Epithel/Blastem	0,356

Es zeigt sich, dass die Kyrtose der Signalintensitäten von Tumoren des regressiven Typs nach Chemotherapie signifikant niedriger ist als die von Tumoren des Misch- und des Epitheltyps.



Abbildung 23: Volumenänderung nach Chemotherapie

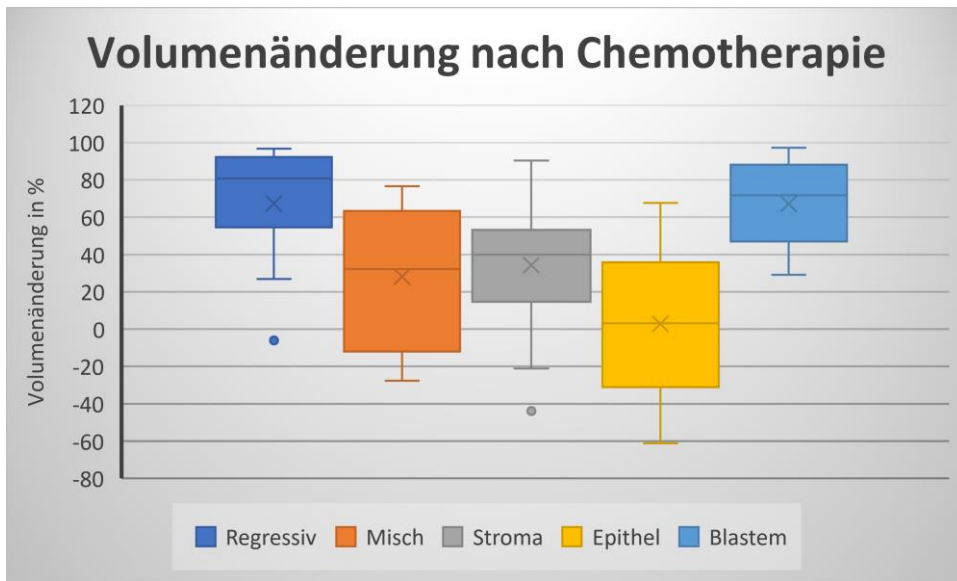


Tabelle 24: P-Wert für den Vergleich von Volumenänderung nach Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen

Volumenänderung nach Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
Regressiv/Misch	0,010
Regressiv/Stroma	0,018
Regressiv/Epithel	0,001
Regressiv/Blastem	0,929
Misch/Stroma	0,701
Misch/Epithel	0,376
Misch/Blastem	0,038
Stroma/Epithel	0,204
Stroma/Blastem	0,065
Epithel/Blastem	0,007

Hier sei an die Fragestellung 4.2 erinnert, in der festgestellt wurde, dass Tumoren vom regressiven und blastemreichen Subtyp den größten relativen Volumenverlust im Rahmen der präoperativen Chemotherapie aufzuweisen haben.

Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test konnte festgestellt werden, dass der Volumenverlust von Tumoren des regressiven Subtyps signifikant höher ist als der von stromareichen Tumoren, sowie von Tumoren des Misch- und Epitheltyps.

Der Volumenverlust von blastemreichen Tumoren ist signifikant höher als der von Tumoren des Misch- und Epitheltyps.

Die beiden Variablen Mittelwert und Median der ADCs nach Chemotherapie werden hier noch einmal hervorgehoben. Da aufgrund seiner schlechten Prognose besonders die Identifizierung des blastemreichen Subtyps von Interesse ist, werden hier die Unterschiede zu den übrigen

Subtypen nochmal genauer beleuchtet. Wie in Tabelle 19 zu sehen, zeigten sich die Unterschiede der ADCs nach Chemotherapie im Kruskal-Wallis-Test für den Mittelwert ( $P=0,112$ ) und den Median ( $P=0,15$ ) bei der kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Unterschiede der ADCs zwischen den einzelnen Subtypen lassen sich auch mit dem Mann-Whitney-U-Test beschreiben. Hier zeigen sich folgende Befunde.

Abbildung 24: Vergleich von Mittelwerten der ADCs in ADC-Map nach Chemotherapie

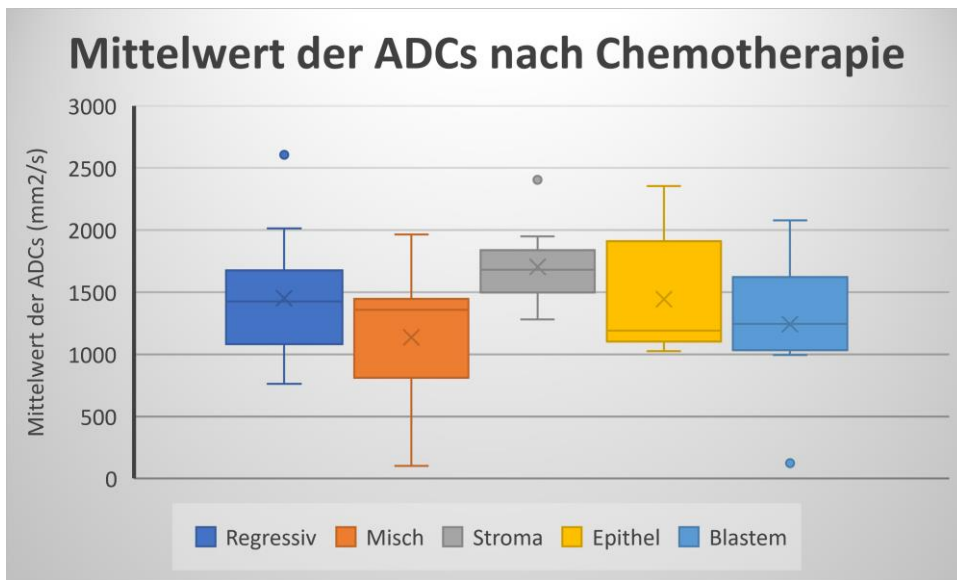


Tabelle 25: Vergleich von Mittelwert der ADCs in ADC-Map nach Chemotherapie, P-Werte,

Mittelwert der ADCs nach Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Mann-Whitney U-Test)
Regressiv/Misch	0,250
Regressiv/Stroma	0,109
Regressiv/Epithel	0,823
Regressiv/Blastem	0,482
Misch/Stroma	<b>0,012</b>
Misch/Epithel	0,438
Misch/Blastem	0,743
Stroma/Epithel	0,112
Stroma/Blastem	<b>0,046</b>
Epithel/Blastem	0,833

Im Mann-Whitney-U-Test für zwei Stichproben zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede, die der Kruskal-Wallis-Test für mehrere Stichproben nicht erkannt hat. So sind die ADCs in den ADC-Maps nach Chemotherapie im Mittelwert signifikant höher bei stroma-reichen Tumoren als bei blastemreichen Tumoren oder Tumoren des Mischtyps.

Abbildung 25: Vergleich von Median der ADCs in ADC-Maps nach Chemotherapie

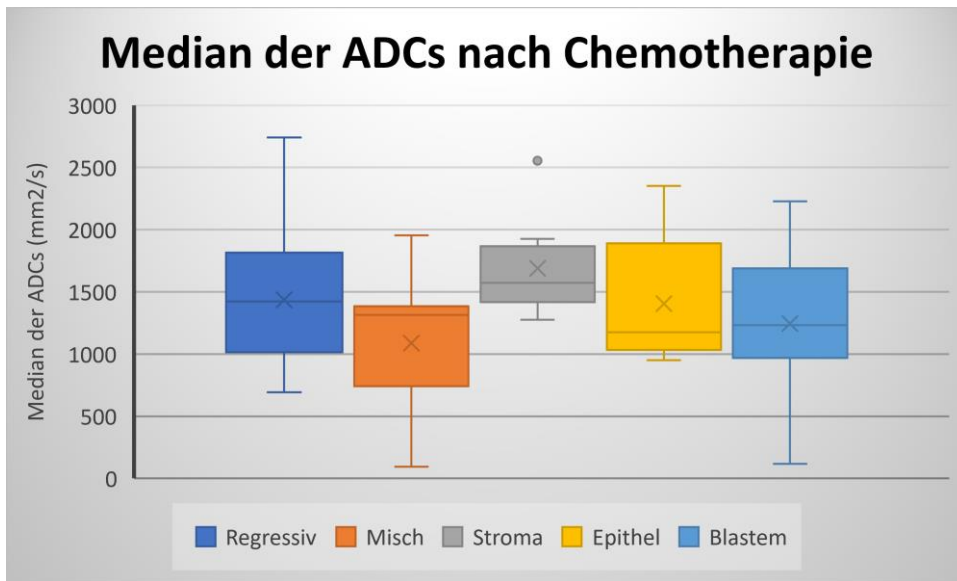


Tabelle 26: Vergleich von Median von ADCs in ADC-Maps nach Chemotherapie, P-Werte

Median der ADCs nach Chemotherapie	
Vergleich	P-Wert (Mann-Whitney U-Test)
Regressiv/Misch	0,159
Regressiv/Stroma	0,159
Regressiv/Epithel	0,964
Regressiv/Blastem	0,616
Misch/Stroma	<b>0,031</b>
Misch/Epithel	0,438
Misch/Blastem	0,888
Stroma/Epithel	0,112
Stroma/Blastem	0,059
Epithel/Blastem	0,833

Auch bezüglich der Mediane der ADCs nach Chemotherapie ergibt sich ein signifikant höherer Median nach Chemotherapie für die Gruppe der stromareichen Tumore als bei Tumoren vom Mischtyp.

Folgende Tabelle fasst die oben gewonnenen Erkenntnisse zu einem Muster zusammen, anhand dessen die drei histologischen Haupttypen Stroma-, Epithel- und Blastemtyp unterschieden werden können. Da sich für die Histogramm-Parameter der T1-Aufnahmen keine signifikanten Unterschiede zeigten, findet diese Modalität in der Tabelle keine Erwähnung.

Tabelle 27: Muster zur Unterscheidung der drei histologischen Haupttypen, \*= vor Chemotherapie, \*\*= nach Chemotherapie

Hist. Subtyp	T1c*	T2*	ADC**	Volumendifferenz
Stromareich	Minimum low	Kyrtose low	high	Low
Epithelreich	Minimum high	Kyrtose high	low	Low
Blastemreich	Minimum low	Kyrtose high	low	High

Zu beachten ist, dass obige Tabelle die Tendenzen der jeweiligen Parameter darstellt und nicht jeder hier gezeigte Unterschied statistisch signifikant war.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Auswertung der Differenz der Parameter von den Aufnahmen vor und nach Chemotherapie.

Es zeigt sich in Tabellen 22-27, dass nur zwischen dem Mischtyp und dem Epitheltyp bei keinem Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde. Zwischen allen anderen histologischen Subtypen besteht eine Möglichkeit der Unterscheidung für mindestens einen Parameter.

#### 4.6 Vergleich der Signalintensitäten von Annotation und Registrierung

Wie in Abschnitt 3.8 beschrieben, geht es in dieser Fragestellung darum, die Annotation der Tumoren mit der Registrierung der Tumoren miteinander zu vergleichen. Registriert wurde, wie in Abschnitt 3.6 beschrieben, die Referenzsequenz T2 mit den übrigen Sequenzen T1, T1c und ADC-Map, sprich die Annotation des Tumors, welche in T2 erfolgte, wurde virtuell auf die übrigen Modalitäten übertragen. Für die Fragestellung wurden die Annotationen und Registrierungen vor Chemotherapie untersucht.

Folgende Tabelle stellt die Unterschiede zwischen Annotation und Registrierung für die verschiedenen Histogramm-Parameter der Signalintensitäten bzw. ADC-Werte dar. Da T2 als Referenz-Modalität verwendet wurde, existiert keine Registrierung mit T2, weswegen T2 in folgender Tabelle nicht vorkommt.

Tabelle 28: P-Wert für Vergleich von Annotation und Registrierung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest, Signifikanz-Niveau P-Wert <0,05

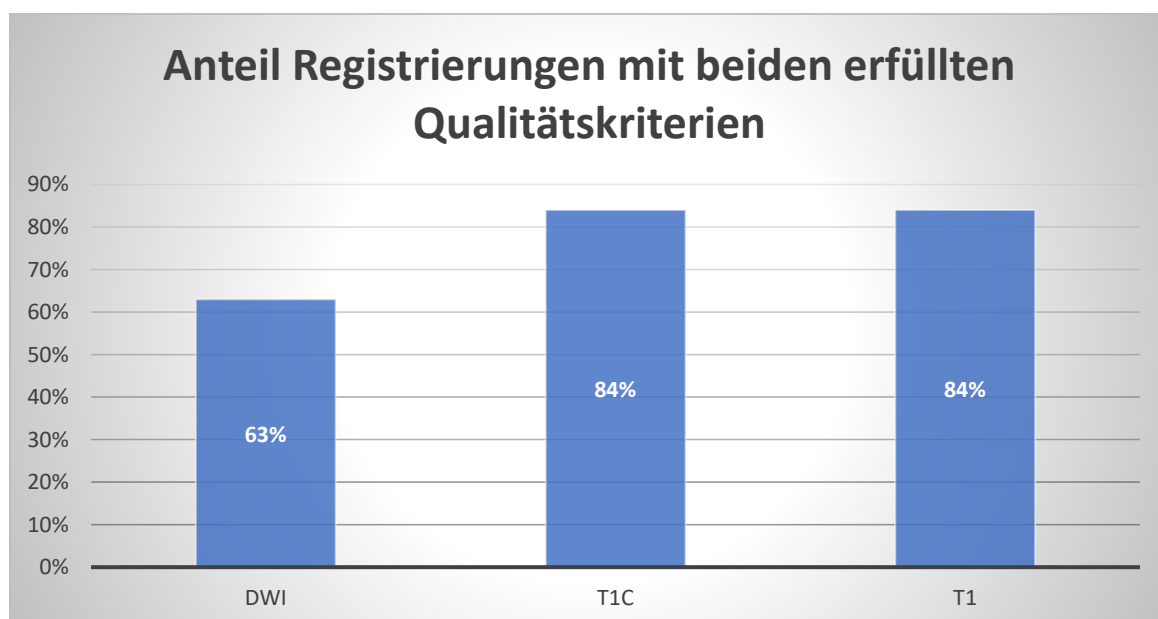
	T1	T1c	ADC
Mittelwert	0,103	0,096	0,144
Median	0,041	0,181	0,017
Max	0,958	0,978	0,001
Min	0,891	0,232	<0,001
Std	0,009	0,35	0,028
Skew	0,961	0,221	0,016
Kur	0,232	0,015	0,108

Beim Testen der Histogramm-Parameter auf Unterschiede zwischen annotiertem und registriertem Tumor zeigt sich, dass für ADC-Map bei fünf von sieben Variablen signifikante Unterschiede zu finden sind.

Weniger Unterschiede ergeben sich für T1- und T1c-Aufnahmen, bei denen nur zwei bzw. eine Variable signifikante Abweichungen zeigen.

In Abschnitt 3.6 wurden die Qualitätskriterien für eine gute Registrierungsqualität beschrieben. Bei der Überprüfung der Registrierungen auf Erfüllung dieser beiden Kriterien fällt auf, dass nur 63% der Registrierungen auf ADC-Map diese erfüllen, während es für Registrierungen auf T1 und T1c jeweils 84% sind.

Abbildung 26: Anteil der Registrierungen mit beiden erfüllten Qualitätskriterien von allen erfolgten Registrierungen auf ADC-Map, T1c und T1



## 5. Diskussion

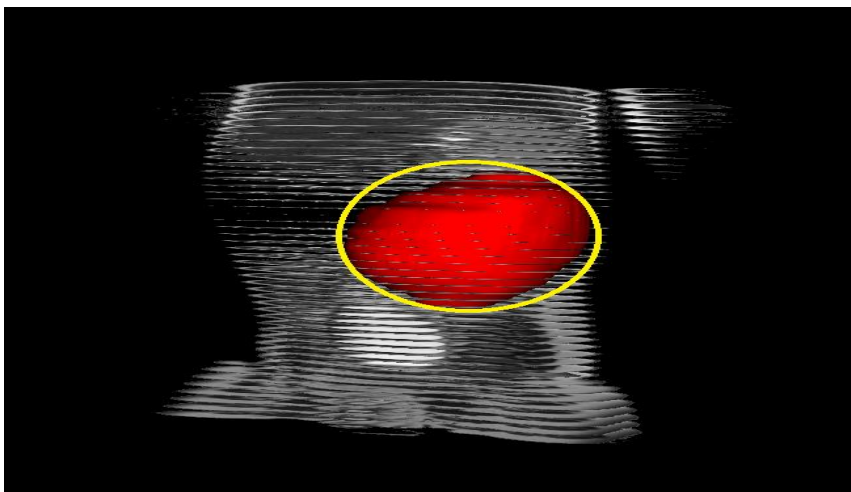
### 5.1 Vergleich der Volumenberechnung

Bei dieser Fragestellung geht es darum, ob die bei dieser Studie verwendete Methode der Volumenberechnung eine Alternative zur bisher verwendeten Berechnung über die Ellipsoid-Formel darstellt.

Bei Übersicht der Daten zeigt sich, dass die Annotationen T1 und T1c vor und nach Chemotherapie kleinere Unterschiede zur Referenzsequenz T2 aufweisen als die mit Ellipsoid-Formel berechneten Sono- und MRT- Volumina. Die Unterschiede zeigten sich für die mit Ellipsoid-Formel berechneten Sono- und MRT-Volumina nicht nur in relativen und absoluten Anteilen am größten, sondern auch statistisch signifikant.

Als Beispiel wurde der Tumor eines Patienten ausgewählt, um aufzuzeigen, welche Ursachen es haben könnte, dass das durch Ellipsoid-Formel berechnete Volumen in dieser Arbeit im Median größer ist als das Volumen, welches durch manuelle Annotation berechnet wurde. Bei diesem Tumor ergab die Berechnung über die manuelle Annotation ein Volumen von 264,9ml, während die Ellipsoid-Formel durch Messungen im MRT ein Volumen von 340,7ml ergab. Dies entspricht einer Differenz von 28,6% und rund 75ml. In Abbildung 27 zeigt sich beispielhaft, warum die Ellipsoid-Formel die Tumolvolumina als zu hoch bewertet. Das liegt in diesem Falle daran, dass in die Berechnung der maximale Durchmesser in alle drei Ausrichtungen einfließt. Die Form des Tumors entspricht jedoch nicht immer einer perfekten Ellipse, was dazu führt, dass gesundes Gewebe, bzw. Gewebe von benachbarten Organen wie Milz, Leber und Darm mit in die Volumenberechnung einfließt.

*Abbildung 27: Annotiertes Nephroblastom im 3D-Modell (rot) maximaler Durchmesser des Tumors (gelb), T2-Aufnahme, vor Chemotherapie*



Dafür, dass die Überschätzung des Volumens durch Miteinbeziehung von gesundem Gewebe eine Schwäche der Formel darstellt, spricht, dass in 70 von 93 Fällen, also 75,2%, das

Ellipsen-Volumen größer als das in T2 annotierte Volumen ausfiel. Im Umkehrschluss fiel das Ellipsen-Volumen nur 23-mal, also zu 24,8%, kleiner aus. Wenn das Ellipsen-Volumen größer ausfiel, betrug der Volumenunterschied im Mittelwert 81,75ml, während er nur 39,86ml betrug, wenn das Ellipsen-Volumen kleiner ausfiel. Hierfür wurden die in T2 annotierten Tumorumfänge vor und nach Chemotherapie mit den durch Ellipsen-Formel berechneten Volumina verglichen. Die Diskrepanz zwischen bei 61 Tumoren erwartbaren 122 Vergleichsfällen und den 93 tatsächlich vorgenommenen Vergleichen ergibt sich daraus, dass in 29 Fällen kein Ellipsen-Volumen in der Patienten-Akte notiert war.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass es üblich ist, bei mangelhafter Differenzierbarkeit zwischen Tumor und gesunder Niere in der Bildgebung, das Konglomerat aus gesunden und erkrankten Teilen auszumessen (30). Auch dadurch wird das Volumen des Nephroblastoms höher gemessen, als es eigentlich ist. Dies geht mit den Ergebnissen von Müller et al. aus 2019 einher, in der das von fünf Experten per Annotation bestimmte Volumen mit dem über die Ellipsoid-Formel berechneten Tumorumfang verglichen wurde (60). Hier zeigt sich das berechnete Volumen vor Chemotherapie in 71,43% der Fälle größer als das durch Annotation gewonnene Volumen mit einer durchschnittlichen Abweichung von 21,88%. Weiterhin legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die Volumenberechnung von Nephroblastomen mittels manueller Annotation durch Experten präziser ist als die bestehende Methode der Berechnung mittels Ellipsoid-Formel.

Eine genaue Volumenberechnung ist jedoch wichtig, weil die postoperative Therapie von Tumoren des intermediären Risikotyps exklusive epithel- und stromareichem Subtyp, davon abhängt, ob der Tumor ein Volumen von größer oder kleiner 500ml hat (s. Abbildung 7). So erhalten Tumoren, die nach präoperativer Chemotherapie größer sind, eine aggressivere Therapie als Tumoren, die kleiner sind. Auch für die Prognose bezüglich Event-Free Survival (engl. für Event-Freies Überleben) ist die Grenze von 500ml wichtig, weil größere Tumoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Rezidive einhergehen (59).

## 5.2 Volumenänderung verschiedener histologischer Subtypen

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, zeigen sich im Patientenkollektiv Unterschiede bezüglich der Verteilung der histologischen Subtypen im Vergleich zu anderen Studien (44). So ist zum Beispiel in der Referenzarbeit Mischtyp der zweithäufigste, während in meiner Studie der stromareiche Subtyp der zweithäufigste Subtyp ist. Diese Unterschiede sind unter anderem dadurch zu erklären, dass Tumoren mit Nephroblastomatose für diese Studie 10% der Tumoren dieses Patientenkollektivs ausmachen, während die Referenzstudie diese Tumoren nicht aufzählt. Außerdem sind etwaige Über- bzw. Unterrepräsentationen einzelner histologischer

Subtypen durch die kleine Fallzahl von 56 Patienten zu erklären, da ein einzelner Patient schon knapp 2% in der Verteilung ausmacht. Dass sich der Gesamtanteil der Risikogruppen von der Summe der zugehörigen Subtypen unterscheidet, hängt damit zusammen, dass die zitierte Studie Subtypen miteinbezieht, die in dieser Studie nicht vorkommen, wie zum Beispiel die fokale Anaplasie, welche zur Gruppe mit mittlerem Risiko gehört.

Im Ergebnisteil wurde unter anderem die Volumenänderung unterschiedlicher histologischer Subtypen beschrieben. Wichtig hierbei ist es, sich in Erinnerung zu rufen, dass es sich bei den histologischen Subtypen um histologische Diagnosen handelt, die nach der präoperativen Chemotherapie gestellt wurde. Die Volumenveränderung, die durch die präoperative Chemotherapie hervorgerufen wird, zu messen ist per se kein neuer Ansatz und war bereits Gegenstand anderer Arbeiten (61) (62) (63). Der Unterschied zu anderen Arbeiten besteht in der Methode, das Volumen mittels manueller Annotation zu berechnen.

So befasst sich eine Studie von Verschuur et al. mit den Patienten der SIOP 93-01 Studie, und beschrieb die Volumendifferenz vor und nach Chemotherapie bei mehr als 1000 Patienten (61). Hier wurde für den epithelialen Subtyp ein Volumenrückgang von 38,60% im Median beschrieben, und für den stromareichen Subtyp ein Volumenrückgang von 33,38% im Median. Für andere histologische Subtypen wird ein Volumenrückgang von 66,98% beschrieben. Im Vergleich zu den Daten dieser Studie zeigt sich eine gewisse Übereinstimmung mit dem Volumenrückgang des stromareichen Subtyps (33,98% vs. 39,89%) und den anderen Subtypen der Gruppe mit mittlerem Risiko, wenn man in meiner Studie den Mischtyp und den regressiven Typ zusammenfasst (66,98% vs. 63,54%). Zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt man beim Vergleich des Epitheltyps, der in meiner Studie nur einen Volumenrückgang von 3,21% aufwies. Den Volumenrückgang des Blastemtyps, der in meiner Studie mit 71,8 % im Median bestimmt wurde, kann mit dem Ergebnis einer Arbeit van den Heuvel-Eibrink et al. verglichen werden. Hier wurden 2015 351 Patienten mit Nephroblastoms des Blastemtyps beobachtet, die entsprechend dem Protokoll SIOP WT 2001 behandelt wurden. Es wurde ein Volumenrückgang von 64,4 % im Median festgestellt (62).

Taskinen et al. verglichen 2018 den Rückgang des Tumolvolumens bei 52 Patienten mit Nierentumoren, welche eine präoperative Chemotherapie zwischen 1988 und 2015 erhalten hatten, mit dem Anteil von Blastem-, Stroma- und epithelialen Zellen, der in den Proben einer prätherapeutischen Nadelbiopsie gefunden wurde (63). Auch in jener Studie wurden die größten Volumenverluste durch präoperative Chemotherapie für den Blastem- und den regressiven Typ gefunden, während Epithel- und Stromatyp den geringsten Volumenverlust zu verzeichnen hatten.

Weirich et al. untersuchten 2001 258 lokalisierte nicht-anaplastische Nephroblastome auf ihren Volumenverlust im Rahmen der präoperativen Chemotherapie (64). Hier konnten Tumoren



vom Blastem-, Misch- und regressiven Typ als Tumoren identifiziert werden, die in der Mehrzahl der Fälle mehr als 40% ihres Volumens durch die Chemotherapie verlieren (sog. ‚Good Responder‘). Tumoren vom Epithel- und Stromatyp verloren durch die Chemotherapie in der Mehrzahl der Fälle weniger als 40% ihres Ausgangsvolumens (sog. ‚Poor Responder‘). Dies lässt sich mit den Daten dieser Studie nachvollziehen. So verlieren 5 von 6 Tumoren vom Epithel- und 6 von 12 Tumoren vom Stromatyp weniger als 40% ihres Ausgangsvolumens, während 4 von 7 Tumoren vom Mischtyp, 12 von 13 Tumoren vom regressiven Typ und 6 von 7 Tumoren vom Blastemtyp mehr als 40% verlieren.

Zu bedenken ist, dass für die absolute Volumenänderung nicht nur der histologische Subtyp eine Rolle spielt, sondern ebenso das Volumen bei Diagnose des Tumors. Ebenso beeinflussen die Dauer und Intensität der präoperativen Chemotherapie den Rückgang des Volumen (40). Es konnten in meiner Studie die Aussagen anderer Studien in ihrer Tendenz nachvollzogen werden.

Im zweiten Teil dieser Fragestellung wurde die Volumenveränderung in Abhängigkeit von der Risikogruppe beschrieben. Die großen Unterschiede zwischen Mittelwert und Median können durch eine fehlende Normalverteilung für die beiden IR-Gruppen erklärt werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: P-Wert 0,000 und 0,001).

Der Vergleich des Volumenrückgangs nach histologischer Risikogruppe wurde mit dem Patientenkollektiv SIOP 93-01/GPOH gezogen (59). Die zitierte Arbeit befasst sich mit dem Therapieerfolg unilateraler, nicht fernmetastasierter Nephroblastomen. Bei insgesamt niedriger Fallzahl wurden in meiner Fragestellung auch bilaterale Tumoren eingeschlossen. Hierbei zeigen sich beim Vergleich des absoluten Volumenrückgangs im Median deutliche Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungen. Die Tumoren von SIOP 93-01/GPOH hatten in der IR-1 Gruppe einen Volumenrückgang von 88,5ml (vs. 30,07ml in dieser Studie) in der IR-2-Gruppe 231,5ml (vs.123,94ml) und 105ml (vs.161,74ml) in der HR-Gruppe zu verzeichnen (59). Wenn man stattdessen die Mittelwerte dieser Studie betrachtet, stellt man fest, dass zumindest die gleiche Reihenfolge bezüglich des Volumenrückgangs eingehalten wird. Dann weist nämlich die IR-2-Gruppe den größten Volumenrückgang auf, HR den zweitgrößten und die IR-1-Gruppe den niedrigsten.

Auch bezüglich des relativen Volumenrückgangs weist IR-1 mit 27% im Median den geringsten Wert auf im Vergleich zu IR-2 (64%) und HR (56%). Dies ist insofern zu erwarten, da die IR-1-Gruppe aus den histologischen Subtypen stromareicher Subtyp und Epitheltyp besteht welche, wie in Tabelle 14 dargestellt, einen geringeren Volumenrückgang zeigen als z.B. der

regressive Subtyp und der Mischtyp (IR-2), bzw. der Blastemtyp, der einen Großteil der HR-Gruppe ausmacht.

Zu bedenken ist, dass die Studie, mit deren Ergebnissen hier Vergleiche gezogen werden, auf ein Patientenkollektiv von 384 zurückgreifen kann, während in dieser Studie nur das Volumen von 47 Tumoren ausgewertet wurde. Diese Fallzahl ist zu klein, um für die verschiedenen Risikogruppen Unterschiede bezüglich der Volumenveränderung statistisch signifikant aufzuzeigen.

Besondere Erwähnung soll hier noch der histologische Subtyp der diffusen Anaplasie erhalten. Da sich nur zwei Tumoren dieses Subtyps im Patientenkollektiv meiner Studie befanden, wurde eine einzelne Betrachtung in Tabelle 14 nicht vorgenommen. Auffällig war dennoch, dass beide Tumoren unter präoperativer Chemotherapie wuchsen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Taskinen et al. 2018 bei der Untersuchung von 52 Nephroblastomen. Auch hier wiesen drei Tumoren unter Chemotherapie ein Tumorwachstum auf, von denen zwei zur diffusen Anaplasie gehörten (63). Weitere Untersuchungen sollten hierzu folgen, da Patienten mit Tumoren dieser Histologie eventuell nicht von der präoperativen Chemotherapie profitieren.

### 5.3 Volumenveränderung nach lokalem Stadium

Für diese Fragestellung wurde untersucht, ob ein großer Volumenverlust mit einer Einteilung in ein niedriges Stadium einhergeht. Dass die präoperative Chemotherapie einen Einfluss auf die Verteilung der Tumoren hinsichtlich des lokalen Stadiums hat, ist bekannt (65). So ist der Anteil der Tumoren mit Stadium I bei Patienten nach Chemotherapie höher als bei Patienten, die primär operiert wurden, es kommt also zu einem Downstaging (40). Weiterhin ist das lokale Stadium bedeutend für die Rate von eventfreiem Überleben, welche für Tumoren des Stadium I am höchsten ist, gefolgt von Stadium II und dann III (66).

N. Graf et al. beschrieben den absoluten Volumenrückgang von nicht-anaplastischen Tumoren des Stadiums II (Median: 200ml) und Stadium III (Median: 282ml) bei über 400 Patienten, die im Rahmen der Studie SIOP 93-01 behandelt worden waren (67). Auch in meiner Studie zeigt sich der absolute Rückgang im Median tendenziell für Stadium III größer als für Stadium II, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz der Unterschiede.

Die Volumenveränderungen zeigen sich jedoch nicht übereinstimmend, wenn man den relativen Volumenrückgang betrachtet und die Ausgangsvolumina der Tumoren vergleicht. Bei N. Graf zeigte sich ein Ausgangsvolumen von 402ml bei Stadium II im Median mit einem relativen Volumenverlust von 50% durch präoperative Chemotherapie. Für Stadium III sah man ein Ausgangsvolumen von 523ml und einen relativen Volumenverlust von 54%. Das bedeutet,

dass in diesem Patientenkollektiv auch der relative Volumenrückgang bei Stadium III größer ist als bei Stadium II.

In dieser Studie sind die Ausgangsvolumina mit 711ml im Median bei Stadium II und 933 ml im Stadium III wesentlich größer. Das Verhältnis betreffend den relativen Volumenrückgang ist umgekehrt, da in meinem Patientenkollektiv das Stadium II 53% durch Chemotherapie verliert und Tumoren des Stadiums III nur 41%. Stadium I hat einen relativen Volumenrückgang von 50%.

Ein Grund für die Unterschiede zwischen den beiden Studien könnte die kleine Fallzahl meiner Arbeit von 6 Patienten mit Stadium II und 7 Patienten mit Stadium III sein. Diese kleine Anzahl von Patienten führt im Zusammenhang mit der großen Spannweite betreffend Ausgangsvolumina (z.B. 109-1560ml für Stadium III) und absoluten Volumenänderung (z.B. (-304)-975ml für Stadium III) zu einer Anfälligkeit für Schwankungen bei der Bestimmung der relativen Volumenänderung.

Die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen absoluten und relativem Volumenrückgang sind am ehesten durch die niedrigeren Ausgangsvolumina vor präoperativer Chemotherapie von Stadium I und II zu erklären (s. Abb. 16). Diese zeigten sich für Stadium I statistisch signifikant kleiner als für Stadium II und III. Zusammenfassend lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahl meiner Studie keine belastbare Aussage zum Zusammenhang zwischen Stadieneinteilung und damit einhergehendem Volumenverlust durch präoperative Chemotherapie treffen.

Generell ist die Einteilung in ein niedrigeres Stadium ein wesentlicher Vorteil der präoperativen Chemotherapie im Gegensatz zur primären Operation (59). Vergleiche zwischen SIOP 93-01/GPOH und NWT5-5 ergaben, dass die Patientengruppe, welche Actinomycin D und Vincristin über vier Wochen erhielt, einen Anteil von Stadium I-Anteil von 61% hatte. Die Patientengruppe, welche primär operiert wurde, wies nur einen Anteil von 29% auf (66). In meinem Patientenkollektiv, welches nach SIOP-Schema behandelt wurde, sind 74% der Tumoren dem Stadium I, 12% Stadium II und 14% Stadium III zugehörig, was zu der Schlussfolgerung anderer Studien passt, dass eine präoperative Chemotherapie zu einer Einteilung in ein niedriges Stadium führt.

#### 5.4 Volumenänderung nach Dauer der Chemotherapie

In Fragestellung 4.4 ist der Rückgang des Tumorzvolumens in Abhängigkeit von der angewendeten Chemotherapie dargestellt. Schon eine andere Arbeit stellte fest, dass eine längere Therapiedauer der Chemotherapie einen größeren Volumenrückgang des Nephroblastoms mit sich bringt (40). In einer Untersuchung des Patientenkollektivs von SIOP 9 konnte zwar ebenfalls eine weitere Volumenreduktion durch die Verlängerung der Chemotherapie von 4 auf 8 Wochen festgestellt werden. Vorteile bezüglich der postoperativen Stadienverteilung,

Reduktion intraoperativer Tumorrüpturen oder eine Verbesserung des Event-free-Survivals konnten jedoch nicht festgestellt werden (68).

Diese Tendenz kann mit den Ergebnissen dieser Studie für den relativen Volumenverlust nachvollzogen werden. Für den absoluten Volumenrückgang ist das Verhältnis jedoch invers. Daher lohnt sich ebenso wie für Fragestellung 4.3 eine differenzierte Auseinandersetzung mit den Ausgangsvolumina.

Der Ausgangswert, sprich das Volumen vor präoperativer Chemotherapie, ist für die lokal begrenzten Tumoren mit 353 ml im Median mehr als zehn Mal so hoch wie der Ausgangswert für bilaterale Tumoren (s. Tabelle 18). Dementsprechend ist es nicht verwunderlich, dass der absolute Volumenrückgang bei den lokalen Tumoren am größten ausfällt.

Was außerdem auffällt ist, dass der Bereich, in welchem sich die absolute Volumenänderung bewegt, besonders bei der Gruppe der metastasierten Tumoren enorm ist. Dieser reicht bei einer geringen Anzahl von acht von einem Tumorwachstum um 305 ml bis zu einer Tumorschrumpfung um 1164 ml.

Es gilt festzuhalten, dass die Aussage anderer Studien, eine längere Chemotherapie gehe mit größerem Volumenrückgang einher, anhand der relativen Volumenveränderungen nachvollzogen werden konnte, auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde. Während in anderen Studien wesentlich größere Patientenkollektive zur Verfügung standen, ist auch für diese Fragestellung der fehlende Signifikanznachweis der kleinen Fallzahl geschuldet.

Hierbei sollte nicht vergessen werden, dass nicht die maximale Tumorverkleinerung um jeden Preis das Ziel der präoperativen Chemotherapie ist, sondern das Erreichen einer besseren Operabilität des Tumors.

Bei der Vielzahl an morphologischen und histopathologischen Formen, in welchen das Nephroblastom in Erscheinung tritt, bleibt die große Herausforderung, für den einzelnen Patienten eine Therapie zu finden, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben mit sich bringt, ohne den Patienten einem hohen Risiko für Therapie-assoziierte Komplikationen auszusetzen.

## 5.5 Identifizierung der histologischen Subtypen mittels Auswertung der Signalintensität und Volumenveränderung

In dieser Fragestellung geht es darum, ob man mit der oben beschriebenen Auswertung der Signalintensitäten, ADCs und der Volumenveränderung die einzelnen histologischen Subtypen voneinander differenzieren kann. Es soll also herausgefunden werden, ob man mit mittels

MRT-Aufnahmen vor und nach der präoperativen Chemotherapie den histologischen Subtyp vorhersagen kann.

Diese und ähnliche Fragestellungen sind Bestandteil aktueller Forschung (69–71). Ein statistischer Zusammenhang zwischen Zellularität eines Gewebes und den dazugehörigen ADCs konnten schon Humphries et al. 2007 feststellen, auch wenn eine sichere Abgrenzung zwischen benignen und malignen Tumoren nicht gelang (69). Außerdem gab es schon Versuche, den Blastemtyp mittels Annotation des Nephroblastoms auf ADC-Maps zu identifizieren. Während hierbei eine Abgrenzung vom Blastemtyp zum Epitheltyp nicht gelang, konnte man eine Korrelation von Tumoren des Stromatyps mit vergleichsweise hohen ADCs feststellen (70). Auch meine Daten weisen höhere ADCs bei Tumoren des Stromatyps, als bei Tumoren des Blastem- und Epitheltyps auf. Im Unterschied zu dieser Studie, wurden hier zusätzlich zu ADC-Maps noch T2- und T1-Sequenzen annotiert und ausgewertet, um eventuell auftretende typische Muster identifizieren und den dazugehörigen histologischen Subtypen zuordnen zu können. Auch wurden nicht nur die Mediane und Mittelwerte der Signalintensitäten von T2-, T1-gewichteten Sequenzen und ADCs beschrieben, sondern auch ihre Maximal- und Minimalwerte, sowie die jeweilige Standardabweichung, die Skewness und die Kyrtnosis.

Ein weiterer Ansatz von Littooij et al. war, die prozentualen Anteile der Hauptgewebearten des Nephroblastoms (Stroma, Blastem, Epithel) auf makroskopischen Querschnitten des resezierten Tumors mit dem dazu passenden radiologischen Querschnitt der MRT zu vergleichen. Hierzu wurde die Verteilung der ADC-Values mit den prozentualen Anteilen von Stroma, Epithel und Blastem des korrespondierenden histopathologischen Querschnitts verglichen, welcher von einem Pathologen untersucht wurde (71). Ein Unterschied zu der letztgenannten Arbeit ist, dass die Autoren bei der Annotation Tumoranteile mit sehr niedriger Signalintensität ausschlossen, aufgrund der Vermutung, dass diese Tumoranteile nekrotischem oder zystischem Gewebe entsprechen und somit nicht zum eigentlich diagnostizierten histologischen Subtyp gehören. In der Arbeit von Littooij et al. von 2017 wurde die autochthone Rückenmuskulatur als untere Grenze für die Signalintensität benutzt, die nicht unterschritten werden darf, um bei der Auswertung hinzugezogen zu werden. Im Gegensatz hierzu wurden in meiner Studie Anteile mit niedriger Signalintensität nicht ausgeschlossen, sondern der gesamte Tumor annotiert.

Im Rahmen einer weiteren Arbeit wurden ADC-Maps von 130 Tumoren untersucht. Auch hierbei war das Ziel, Zusammenhänge zwischen MRT-Parametern und sowohl Stadieneinteilung als auch histologischer Subtypen aufzuzeigen. Unter anderem zeigten sich bei einem Untersucher die ADC-Values in der 25. und 75. Perzentile bei Tumoren vom stromareichen Subtyps signifikant höher als bei anderen histologischen Subtypen (72). Wie bereits erwähnt zeigen

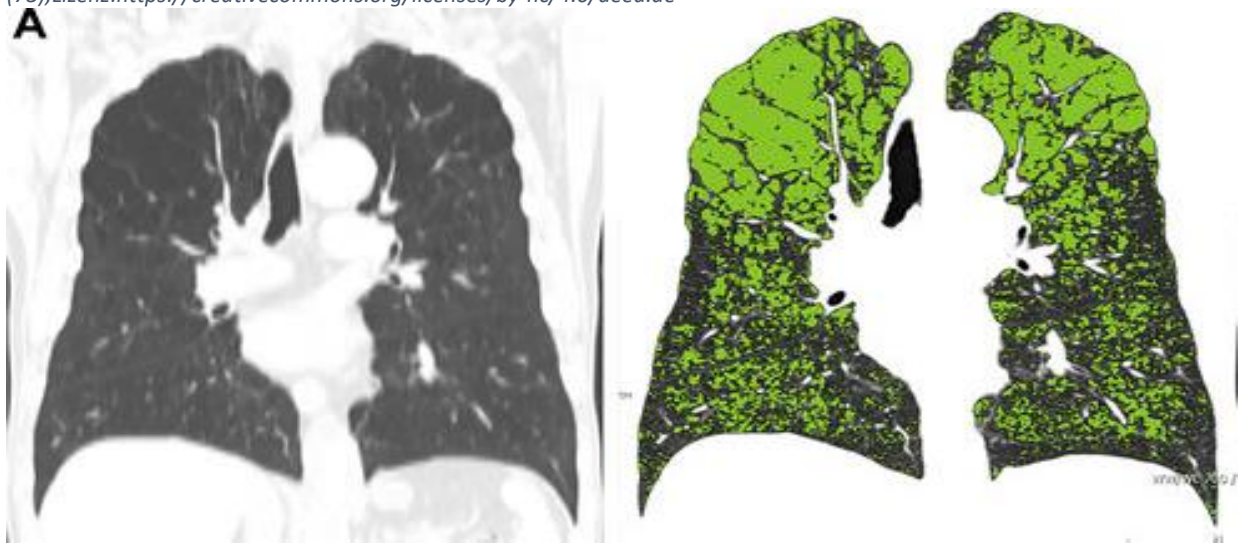
sich auch in meiner Arbeit die ADC-Values bei Tumoren des stromareichen Typs im Mittelwert signifikant höher als bei Tumoren des Misch- und blastemreichen Typs. Im Gegensatz zur Arbeit von Hötcker et al. lässt sich diese Differenzierung in meiner Arbeit jedoch nur nach neoadjuvanter Chemotherapie nachweisen.

Besonders die statistisch signifikanten Unterschiede, welche sich bereits vor präoperativer Chemotherapie zeigen, könnten von klinischer Relevanz sein. In meiner Arbeit gelang anhand der Kyrtose der Signalintensitäten in T2-Aufnahmen und des Minimums der Signalintensitäten in T1c-Aufnahmen die Differenzierung von regressivem, Misch-, Stroma-, Blastem- und Epitheltyp bereits vor Chemotherapie. Ein radiologischer Verdacht betreffend den histologischen Subtyp noch vor Chemotherapie könnte den Therapieansatz grundsätzlich ändern. Dazu sind allerdings nicht nur wesentlich höhere Fallzahlen für die hier dargestellten histologischen Subtypen nötig, sondern auch für alle Nierentumoren, welche keine Nephroblastome sind, wie zum Beispiel Sarkome, Nierenzellkarzinome und Lymphome.

Anhand der gewonnenen Daten wurde ein Muster zur Unterscheidung der drei histologischen Subtypen erstellt. Auch wenn dieses Muster teilweise nur Tendenzen und keine signifikanten Unterschiede wiedergibt, kann es eine Entscheidungshilfe zur Identifizierung des histologischen Subtyps allein anhand der MRT-Bilder und des annotierten Tumors sein. Es ist zu beachten, dass in der Tabelle 27 die histologischen Subtypen Mischtyp, fokale und diffuse Anaplasie, und regressiver Typ fehlen. Außerdem fehlen alle anderen Nierentumoren, die keine Nephroblastome sind.

Die Identifizierung des histologischen Subtyps anhand der Histogramm-Parameter der Signalintensitäten und des Volumenrückgangs kann auch nach bereits durchgeführter präoperativer Chemotherapie von Bedeutung sein. Zum Beispiel könnte man genauere Aussagen zur Prognose treffen, indem der Blastemanteil eines Tumors aufgrund der Histogramm-Parameter der Signalintensitäten und ADCs berechnet wird. Radiologen nutzen bereits die farbliche Kodierung verschiedener Hounsfield-Einheiten in der Computertomographie zur visuellen Darstellung des Ausmaßes eines Lungenemphysems, welches zum Beispiel bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung auftritt. Die Hounsfield-Einheit (Abk. hU) ist eine Einheit, welche das Ausmaß der Abschwächung von Röntgenstrahlen beim Durchtritt verschiedener Gewebe wiedergibt (10).

Abbildung 28: Visuelle Darstellung eines Lungenemphysems, Lungenanteile unter 950 hU werden grün dargestellt, Quelle: (73), Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>



Gelänge eine Visualisierung der histologischen Subtypen anhand der Signalintensitäten, ließen sich durch den Pathologen gezielt Proben zur histologischen Verifizierung entnehmen. Für diesen Schritt sind weitere Studien notwendig. Einen Zusammenhang zwischen pathologisch und radiologisch erhobenem Blastenzellvolumen und Prognose der Patienten zu finden, ist eines der primären Ziele der aktuellen Nephroblastom-Studie Umbrella Protokoll SIOP-RTSG 2016 (74).

Mit den Daten meiner Studie ist man in der Lage, aufgrund statistisch signifikanter Unterschiede zwischen histologischen Subtypen zu differenzieren. Allein für die Differenzierung von Misch- und Epitheltyp fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der oben genannten Variablen (s. Tabelle 22-27). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Subtypen komplett nekrotisch und regressiv, sowie Mischtyp und diffuse Anaplasie jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

Außerdem könnten prospektive Studien mit großen Patientenkollektiven weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Subtypen zu Tage fördern.

## 5.6 Vergleich der Signalintensitäten von Annotation und Registrierung

Für diese Fragestellung wurden Unterschiede bei den Signalintensitäten und ADCs zwischen dem Bereich, welcher im Rahmen der Registrierung von T2 auf die anderen Modalitäten übertragen wurde, und dem entsprechenden annotierten Bereich auf statistische Signifikanz untersucht. Das Ergebnis war, dass sich die Unterschiede vor allem für die ADC-Maps zeigten, es also eine große Diskrepanz zwischen den Signalintensitäten des registrierten und des annotierten Bereichs gab.

Welche Vorteile hat die Registrierung von ADC-Maps oder DW- und T2-Aufnahmen gegenüber der Verwendung einzelner MRT-Modalitäten? Ähnlich wie beim PET-CT profitiert man

auch hier bei der Tumordiagnostik von der Kombination einer morphologischen und funktionellen Bildgebung (75). Untersuchungen liefern bereits Hinweise darauf, dass die Beurteilung von registrierten, also fusionierten, T2- und DW-Aufnahmen zu einer signifikant höheren Detektionsrate von Malignomen führt als die alleinige Beurteilung der T2- und DW-Aufnahmen oder ADC-Maps (76). In der Arbeit Fischer et al. aus dem Jahr 2011 wurde die Genauigkeit betreffend die Malignom-Detektion im Vergleich zum PET-CT von 83% (DWI allein) und 84% (T2 allein) auf 91% (Registrierung von T2 und DWI) gesteigert. Dies ist eine wünschenswerte Entwicklung, wenn man bedenkt, dass das PET-CT zwar eine hohe Sensitivität für die Detektion von Malignomen aufweist, allerdings den Nachteil der hohen Strahlenbelastung mit sich bringt. Gerade pädiatrische Patienten möchte man dieser nicht aussetzen. Von Tsushima et al. konnte ebenfalls nachvollzogen werden, dass die Bewertung einer registrierten MRT-Aufnahme (T2 und DWI) der Bewertung der alleinigen DW-Aufnahme hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik abdomineller Tumoren überlegen ist (77). Lin et al. untersuchten die Bewertung des infiltrativen Wachstums des Endometrium-Karzinoms für T1c-, T2- und registrierte Aufnahmen (T2 und DWI) und verglichen das radiologische mit dem histologischen Ergebnis. Auch hier zeigte sich die registrierte Aufnahme der Bewertung der einzelnen Modalitäten überlegen. Das Ausmaß der Infiltration wurde also mit Hilfe der Registrierung häufiger richtig bestimmt (78). Jedoch nutzten weder Fischer et al., Tsushima et al. noch Lin et al. ADC-Maps für die Registrierung, sondern DW-Sequenzen mit jeweils einem B-Wert. In einer Studie nutzten Kazerooni et al. die Registrierung von T2w-Bildern auf ADC-Maps zur exakten Darstellung von ödematösem, nekrotischem und vitalem Tumorgewebe bei 13 Patienten mit einem Glioblastom (79). Zusätzlich kam in dieser Arbeit halbautomatische Segmentierung der Tumoren zum Einsatz.

Die Registrierung von T2- mit DW-Aufnahmen oder ADC-Maps scheint ein vielversprechender Ansatz zur MRT-Diagnostik von Malignomen zu sein. Erstmals wurden in meiner Arbeit T2- und ADC-Maps von Nephroblastomen registriert und mit der Annotation in der entsprechenden ADC-Map verglichen. Da sich hier bei fünf von sieben Histogramm-Parametern (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung, Skewness, Kurtose) der Signalintensitäten statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem annotierten Tumor und dem registrierten Äquivalent zeigten, scheint die Qualität der Registrierungen von T2 auf die ADC-Map für Nephroblastome ausbaufähig zu sein. Dazu passend erfüllten nur 63% der ADC-Map-Registrierungen die beiden in Abschnitt 3.6 genannten Qualitätskriterien einer guten Registrierung, während es für T1- und T1c-Registrierungen jeweils 84% waren. Hierbei ist zu beachten, dass die Erfüllung der Qualitätskriterien sicherlich subjektiv beurteilt wurde und vom Untersucher abhängig ist.



Da das Nephroblastom ein Tumor mit enorm schneller Wachstumsrate ist und eine sichtbare Vorwölbung im Abdomen der Patientin eine häufige klinische Erstmanifestation ist, ist die alleinige Detektion des Tumors für den Radiologen meist keine Herausforderung. So war das Durchschnittsvolumen der Tumoren bei Diagnose im Rahmen dieser Studie 377 ml. Allerdings können Tumorresiduen nach präoperativer Chemotherapie, sowie intra- und extrarenale Metastasen extrem klein sein und in der Bildgebung wesentlich schwerer zu detektieren sein. Außerdem lassen sich postoperative Residuen oder Lymphknotenmetastasen aufgrund des kleinen Volumens oft nur schwer finden.

In Abschnitt 2.2 werden die unterschiedlichen MRT-Modalitäten und die Art, wie Bilder generiert werden, beschrieben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl bei T1- als auch bei T2-Aufnahmen Kontrast durch gewebeabhängige Relaxationszeiten generiert wird, bei ADC-Maps jedoch durch gewebeabhängige Diffusionskapazitäten. Diese grundlegenden Unterschiede betreffend die Bildgewinnung mögen ein Grund sein, dass die Registrierung von T2 auf ADC-Maps mehr statistisch signifikante Unterschiede zur Annotation in ADC-Maps aufweist als bei T1- und T1c-Registrierung zu den jeweiligen Annotationen.

Wie in Abschnitt 3.6 erklärt wird, wird der Vorgang der Registrierung so lange wiederholt, bis entweder der Unterschied zwischen transformiertem Bild und Referenzbild nur noch minimal ist oder der Vorgang der Registrierung so oft durchgelaufen ist, dass die Anzahl der Iterationen erreicht wird. Eine bessere Registrierungsqualität, sprich kleinere Unterschiede der Histogramm-Parameter der Signalintensitäten von direkt annotiertem Bereich und registriertem Äquivalent, könnte mit Erhöhung der Iterationen und Verringerung des Radius erreicht werden. Auf weitere Modifizierung dieser beiden Parameter wurde jedoch verzichtet, da einige Registrierungsvorgänge bereits bis zu 30 Minuten dauerten. Leistungsfähige Computer könnten in Zukunft die Rechenzeit deutlich verkürzen.

Eine weitere Limitierung ist, dass nicht für alle Sequenzen, die im Rahmen dieser Arbeit segmentiert wurden, abzugrenzen war, ob die Sequenzen unter Atemstillstand aufgenommen wurden oder nicht. Besonders für Bildgebungen von Thorax und Abdomen haben die Atembewegungen des Brustkorbs und die Kontraktion des Zwerchfells negativen Einfluss auf die Aufnahmequalität, da hierdurch Bewegungsartefakte entstehen. Unterschiedliche Voraussetzungen bezüglich der Aufnahme der Sequenzen können negativen Einfluss auf die Qualität der Registrierung haben.

Den Bewegungsartefakten kann in Form von Atemkommandos und auf Atempausen abgestimmte Bildakquirierung während der Untersuchung vorgebeugt werden. Pädiatrische Patienten sind jedoch meist nicht in der Lage, den Kommandos suffizient Folge zu leisten. Darüber hinaus kann bei Kindern eine Sedierung zur Reduktion von Bewegungsartefakten notwendig sein, was die Compliance, Atemkommandos zu befolgen, offensichtlich weiter reduziert. Eine

Abstimmung der Bildaufnahmen mit Atempausen zur Reduktion von Atemartefakten ist in manchen Fällen demnach nur möglich, wenn die Patienten im Rahmen einer Allgemeinanästhesie kontrolliert beatmet werden. Die Komplikationen einer Allgemeinanästhesie können mit unter anderem Hypoxie und Kreislaufstillstand schwerwiegend sein (80,81) . Die Abwägung zwischen einer möglichst hohen Bildqualität der Sequenzen, sowie gute Voraussetzungen für die Registrierung verschiedener Modalitäten zu schaffen, und dem Risiko, im Rahmen einer Sedierung oder sogar Allgemeinanästhesie Komplikationen zu erleiden, sollte für jeden Fall individuell getroffen werden.

In dieser Studie blieb im Falle vieler Sequenzen unklar, ob diese unter Atemkommandos oder ohne erfolgten, sodass ein Vergleich der Registrierungsqualität zwischen Aufnahmen mit Atemstillstand und ohne Atemstillstand nicht möglich war. Bewegungsartefakte im Nachhinein mittels Registrierung zu korrigieren, ist Gegenstand mehrerer Untersuchungen (82–84).



## 6. Schlussfolgerung und Ausblick

Es konnte festgestellt werden, dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Volumenberechnung mittels Ellipsoid-Formel in MRT und Sonographie und mittels manueller Annotation in T2 gibt. Da jedoch andere Studien das Tumolvolumen nach Chemotherapie als prognostischen Faktor identifiziert haben und die postoperative Therapie davon beeinflusst wird, ob das Volumen den Grenzwert von 500 überschreitet oder nicht, ist eine exakte Berechnung von Bedeutung.

Des Weiteren konnte die Volumenveränderung durch Chemotherapie in Abhängigkeit von histologischem Subtyp, lokalem Stadium und angewendeter Chemotherapie ausgewertet werden. Trotz der geringen Fallzahl dieses Patientenkollektivs konnten Ergebnisse größerer Studien nachvollzogen werden. Besonders die Auswertung des relativen Volumentrückgangs in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp ergab ähnliche Ergebnisse im Vergleich mit früheren Studien.

Auch wenn eine vergleichsweise kleine Fallzahl für diese Studie vorlag, war mit Hilfe der Auswertung von Signalintensitäten, ADCs und Volumen eine Abgrenzung der einzelnen histologischen Subtypen, mit Ausnahme von Misch- und Epitheltyp, voneinander möglich.

Die Registrierung von Referenzsequenz T2 gelang der Auswertung zufolge am besten mit T1-Sequenzen mit Kontrastmittel als Zielsequenz. Leistungsstarke Computer könnten hier mittels Erhöhung der Iterationen und Verkleinerung des Radius ein besseres Ergebnis für ADC-Maps erzielen.

Ein Nachteil ist sicher der hohe zeitliche Aufwand, den die manuelle Annotation des Nephroblastoms mit sich bringt. Wenn man es schafft, diesen Prozess zu automatisieren, hätte man nicht nur ein wirksames Werkzeug zur exakten Volumenberechnung des Tumors, sondern könnte in kurzer Zeit eine große Anzahl von Tumoren im Hinblick auf Tumorstadium oder -verkleinerung untersuchen.

Die automatisierte Segmentierung von Tumoren ist seit einiger Zeit bereits Gegenstand der Forschung für Tumoren des zentralen Nervensystems (79) (85). Durch eine größere Fallzahl könnten sich außerdem weitere statistisch signifikante Unterschiede, zum Beispiel der ADCs des blastemreichen Typs im Vergleich mit anderen histologischen Subtypen, ergeben. Dies würde eine frühzeitige Identifizierung der histologischen Subtypen mit schlechter Prognose mittels Bildgebung ermöglichen.

Auch eine gut funktionierende Registrierung wäre eine Hilfe bei der Diagnostik des Nephroblastoms, um die Detektionsrate kleiner Tumorresiduen und Metastasen zu erhöhen (76,77). Wenn man weitere Erkenntnisse zum Zusammenhang von ADCs und Signalintensitäten und histologischen Eigenschaften des Nephroblastoms gewinnt, gäbe es die Möglichkeit Tumor-Probability Maps aus MRT-Querschnitten mit makroskopischen Querschnitten des

resezierten Nephroblastom zu registrieren. Der untersuchende Referenzpathologe bekäme somit die genauen Stellen angezeigt, in denen er die verschiedenen Gewebeanteile Stroma, Blastem und Epithel untersuchen kann.

Wie in Abschnitt 3.4 dargelegt, sind die Rahmenbedingungen (technische Daten, Anwendung von Submodalitäten) bei den MRT-Aufnahmen des Nephroblastoms von Klinikum zu Klinikum sehr unterschiedlich. Für die Auswertung von Signalintensitäten und Volumenveränderung dieser Aufnahmen wäre eine Standardisierung der MRT-Diagnostik jedoch wünschenswert. Auf die Normierung mittels Annotation des Rückenmuskels könnte dann verzichtet werden. Kommende Untersuchungen können von der zunehmenden Standardisierung der Nephroblastom-Diagnostik profitieren. Das aktuelle Umbrella Protocol SIOP-RTSG 2016 enthält unter anderem Richtlinien zur MRT-Diagnostik, welche technische Daten, wie magnetische Flussdichte ( $> 1$  Tesla), Schichtdicken, TE und TR, sowie die zu erhebenden MRT-Modalitäten empfehlen. Diese Richtlinien lagen für das Kollektiv der Studie SIOP 2001/GPOH nicht vor (74).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Auswertung des Nephroblastoms mittels Annotation wichtige Erkenntnisse betreffend die Volumenveränderungen des Tumors und Veränderung der Signalintensitäten durch die präoperative Chemotherapie liefern kann. Die Registrierung hingegen bot in anderen Studien die Möglichkeit, die Detektionsrate von Malignomen zu erhöhen und invasives Wachstum präziser zu beurteilen. Ob dies auf die MRT-Diagnostik des Nephroblastoms zu übertragen ist, bleibt offen, jedoch zeigt sich die Registrierungsqualität besonders von T2 auf ADC-Maps in meiner Studie als noch unzureichend. Beide Arbeitsschritte könnten jedoch, automatisiert und breit angewendet, einen Beitrag zur Verbesserung der Nephroblastom-Diagnostik leisten.



## Quellenverzeichnis

1. Varan A. Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(2):c83-90.
2. Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet.* 2014;215–23.
3. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: "State-of-the-art" update, 2016. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Oct 1;25(5):250–6.
4. Schenk JP, Waag K-L, Graf N, Wunsch R, Jourdan C, Behnisch W, et al. 3-D-Visualisierung in der MRT zur Operationsplanung von Wilms-Tumoren. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* 2004 Oct;176(10):1447–52.
5. Le Bihan D. Apparent Diffusion Coefficient and Beyond: What Diffusion MR Imaging Can Tell Us about Tissue Structure. *Radiology.* 2013 Aug 1;268(2):318–22.
6. Chavhan GB, Caro-Dominguez P. Diffusion-weighted imaging in pediatric body magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2016 May;46(6):847–57.
7. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int.* 2009 Apr;103(7):883–8.
8. Caro-Domínguez P, Gupta AA, Chavhan GB. Can diffusion-weighted imaging distinguish between benign and malignant pediatric liver tumors? *Pediatr Radiol.* 2018;48(1):85–93.
9. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2015 Nov 18;278(2):563–77.
10. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie.* 3. Thieme;
11. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung [Internet].* 7th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014 [cited 2018 Jul 12]. Available from: [//www.springer.com/de/book/9783642416156](http://www.springer.com/de/book/9783642416156)
12. Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ.* 2002 Jan 5;324(7328):35.
13. Garwin L, Lincoln T. *A Century of Nature: Twenty-One Discoveries that Changed Science and the World.* University of Chicago Press; 2010. 382 p.
14. Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ. *MRI: The Basics: The Basics.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 400 p.
15. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications - *Chemical Reviews (ACS Publications) [Internet].* [cited 2018 Jul 11]. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr980440x>
16. Die Hersteller und Vertreiber Gadolinium-haltiger Kontrastmittel. Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn

und anderen Geweben [Internet]. 2018. Available from: <https://www.drg.de/de-DE/3882/mrt-kontrastmittel/>

17. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564–70.
18. Raczeck P, Fries P, Bücken A, Schneider G. Gadoliniumablagerungen – Morbus Gadolinium. *Radiol*. 2019 May;59(5):435–43.
19. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Zorena K, Dąbrowski S, Ślęzak D, Malecka-Dubiela A, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis as a Complication after Gadolinium-Containing Contrast Agents: A Rapid Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(6):3000.
20. Shamam YM, De Jesus O. Nephrogenic Systemic Fibrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567754/>
21. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003 Mar 1;45(3):169–84.
22. Afaq A, Andreou A, Koh DM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for tumour response assessment: why, when and how? *Cancer Imaging*. 2010 Oct;10 Spec no A:S179-88.
23. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am J Roentgenol*. 2007 Jun 1;188(6):1622–35.
24. Roberts TPL, Rowley HA. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in stroke. *Eur J Radiol*. 2003 Mar 1;45(3):185–94.
25. Afaq A, Koh DM, Padhani A, van As N, Sohaib SA. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Dec;108(11):1716–22.
26. Erginel B. Wilms Tumor and Its Management in a Surgical Aspect. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. Wilms Tumor [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373361/>
27. Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. Wilms Tumor [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373364/>
28. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1–2):1–36.
29. Schenk J-P, Günther P, Schrader C, Ley S, Furtwängler R, Leuschner I, et al. Kindliche Nierentumoren — Relevanz der Bildgebung. *Radiol*. 2005 Dec 1;45(12):1112–23.
30. Brisse HJ, Smets AM, Kaste SC, Owens CM. Imaging in unilateral Wilms tumour. *Pediatr Radiol*. 2008 Jan 1;38(1):18–29.
31. Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, Offord KP, Shochat SJ, D'Angio GJ. Intracaval and atrial involvement with nephroblastoma: review of National Wilms Tumor Study-3. *J Urol*. 1988 Nov;140(5 Pt 2):1113–8.



32. Weiser DA, Kaste SC, Siegel MJ, Adamson PC. Imaging in childhood cancer: A society for pediatric radiology and children's oncology group joint task force report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug 1;60(8):1253–60.
33. Kim S, Chung DH. Pediatric Solid Malignancies: Neuroblastoma and Wilms' Tumor. *Surg Clin North Am*. 2006 Apr 1;86(2):469–87.
34. Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Feb;38(2):79–82.
35. Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018 Nov;15(11):693–701.
36. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, et al. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Mar;34(3):183–90.
37. Schenk J-P, Schrader C, Zieger B, Furtwängler R, Leuschner I, Ley S, et al. Referenzradiologie des Nephroblastoms: Diagnosegenauigkeit und Bedeutung für die präoperative Chemotherapie. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2006 Jan;178(1):38–45.
38. Bode PK, Moch H. Nephroblastome. *Pathol*. 2016 Mar 1;37(2):166–71.
39. Furtwängler R, Schenk J-P, Reinhard H, Leuschner I, Rube C, von Schweinitz D, et al. Nephroblastom — Wilms-Tumor. *Onkol*. 2005 Oct 1;11(10):1077–89.
40. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology*. *Urol Clin North Am*. 2000 Aug;27(3):443–54.
41. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *The Oncologist*. 2005 Dec;10(10):815–26.
42. THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIE ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT EINEM NEPHROBLASTOM - PDF [Internet]. [cited 2018 Jun 27]. Available from: <http://docplayer.org/15629918-Therapieoptimierungsstudie-zur-behandlung-von-kindern-und-jugendlichen-mit-einem-nephroblastom.html>
43. Graf N, Semler O, Reinhard H. Die Prognose des Wilms-Tumors im Verlauf der SIOP-Studien. *Urol Ausg A*. 2004 Apr 1;43(4):421–8.
44. Smets AMJB, Tinteren H van, Bergeron C, Camargo BD, Graf N, Pritchard-Jones K, et al. The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer*. 2012 May 1;48(7):1060–5.
45. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017 Dec;14(12):743–52.

46. Larobina M, Murino L. Medical Image File Formats. *J Digit Imaging*. 2014 Apr;27(2):200–6.
47. Skounakis E, Farmaki C, Sakkalis V, Roniotis A, Banitsas K, Graf N, et al. DoctorEye: A Clinically Driven Multifunctional Platform, for Accurate Processing of Tumors in Medical Images. *Open Med Inform J*. 2010 Jul 27;4:105–15.
48. Modersitzki J. *Numerical Methods for Image Registration*. OUP Oxford; 2004. 210 p.
49. Jürgens C. Urbane Fernerkundung mit Satellitenbildern:gestern – heute – morgen. In: Taubenböck H, Wurm M, Esch T, Dech S, editors. *Globale Urbanisierung: Perspektive aus dem All* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [cited 2021 Apr 16]. p. 261–3. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-44841-0\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44841-0_29)
50. Lu C, Chelikani S, Jaffray DA, Milosevic MF, Staib LH, Duncan JS. Simultaneous Nonrigid Registration, Segmentation, and Tumor Detection in MRI Guided Cervical Cancer Radiation Therapy. *IEEE Trans Med Imaging*. 2012 Jun;31(6):1213–27.
51. Emri M, Esik O, Repa I, Márián T, Trón L. [Image fusion of different tomographic methods (PET/CT/MRI) effectively contribute to therapy planning]. *Orv Hetil*. 1997 Nov 16;138(46):2919–24.
52. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. 4. 2017.
53. Raghunathan S, Stredney D, Schmalbrok P. Image Registration Using Rigid Registration and Maximization of Mutual Information.
54. Intensity-Based Automatic Image Registration - MATLAB & Simulink - MathWorks Deutschland [Internet]. [cited 2018 Jul 28]. Available from: <https://de.mathworks.com/help/images/intensity-based-automatic-image-registration.html>
55. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellyn TK, Eubank W. Nonrigid multimodality image registration. In: *Medical Imaging 2001: Image Processing* [Internet]. International Society for Optics and Photonics; 2001 [cited 2018 Aug 7]. p. 1609–21. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/4322/0000/Nonrigid-multimodality-image-registration/10.1117/12.431046.short>
56. Wapnir IL, Barnard N, Wartenberg D, Greco RS. The inverse relationship between microvessel counts and tumor volume in breast cancer. *Breast J*. 2001 Jun;7(3):184–8.
57. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, et al. Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1999 Mar 17;91(6):523–8.
58. Wittek A, Mufty H, Catlin A, Rogers C, Saunders B, Sciarrone R, et al. Image, geometry and finite element mesh datasets for analysis of relationship between abdominal aortic aneurysm symptoms and stress in walls of abdominal aortic aneurysm. *Data Brief*. 2020 Jun 1;30:105451.
59. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH Trial and Study for the Treatment of Patients with Unilateral Nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Pädiatr*. 2004 May;216(3):132–40.

60. Müller S, Farag I, Weickert J, Braun Y, Lollert A, Dobberstein J, et al. Benchmarking Wilms' tumor in multisequence MRI data: why does current clinical practice fail? Which popular segmentation algorithms perform well? *J Med Imaging*. 2019 Jul;6(3):034001.
61. Verschuur AC, Vujanic GM, Van Tinteren H, Jones KP, de Kraker J, Sandstedt B. Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: the SIOP 93 01 experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):233–8.
62. van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Bergeron C, Coulomb-L'Hermine A, de Camargo B, Leuschner I, et al. Outcome of localised blastemal-type Wilms tumour patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). *Eur J Cancer*. 2015 Mar 1;51(4):498–506.
63. Taskinen S, Leskinen O, Lohi J, Koskenvuo M, Taskinen M. Effect of Wilms tumor histology on response to neoadjuvant chemotherapy. *J Pediatr Surg*. 2018 May 19;
64. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Tröger J, Abel U, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2001 Mar;12(3):311–9.
65. Reinhard H, Furtwängler R, Graf N. Wilms-Tumor – Update 2007. *Urol*. 2007 Feb;46(2):143–5.
66. D'Angio GJ. Pre- or post-operative treatment for sWilms tumor? who, what, when, where, how, why—and which. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(6):545–9.
67. Graf N, van Tinteren H, Bergeron C, Pein F, van den Heuvel-Eibrink MM, Sandstedt B, et al. Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumour treated according to the SIOP trial and study 93-01. *Eur J Cancer*. 2012 Nov 1;48(17):3240–8.
68. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM b., et al. Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older Than 6 Months: Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):488–500.
69. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology*. 2007 Dec;245(3):848–54.
70. Littooi AS, Sebire NJ, Olsen ØE. Whole-tumor apparent diffusion coefficient measurements in nephroblastoma: Can it identify blastemal predominance? *J Magn Reson Imaging*. 45(5):1316–24.
71. Littooi AS, Nikkels PG, Hulsbergen-van de Kaa CA, van de Ven CP, van den Heuvel-Eibrink MM, Olsen ØE. Apparent diffusion coefficient as it relates to histopathology findings in post-chemotherapy nephroblastoma: a feasibility study. *Pediatr Radiol*. 2017;47(12):1608–14.
72. Hötter AM, Lollert A, Mazaheri Y, Müller S, Schenk J-P, Mildenerberger PC, et al. Diffusion-weighted MRI in the assessment of nephroblastoma: results of a multi-center trial. *Abdom Radiol [Internet]*. 2020 Mar 12 [cited 2020 Jul 4]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02475-w>

73. Bak SH, Kim S, Hong Y, Heo J, Lim M-N, Kim WJ. Quantitative computed tomography features and clinical manifestations associated with the extent of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1421–31.
74. Graf N, van den Heuvel-Eibrink , M et al. Umbrella Protocol SIOP-RTSG 2016,
75. Schreyer AG, Dendl LM. Funktionelle MRT im Abdomen. *Gastroenterol*. 2014 Sep 1;9(5):429–34.
76. Fischer MA, Nanz D, Hany T, Reiner CS, Stolzmann P, Donati OF, et al. Diagnostic accuracy of whole-body MRI/DWI image fusion for detection of malignant tumours: a comparison with PET/CT. *Eur Radiol*. 2011 Feb 1;21(2):246–55.
77. Tsushima Y, Takano A, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Body Diffusion-Weighted MR Imaging Using High b-Value for Malignant Tumor Screening: Usefulness and Necessity of Referring to T2-Weighted Images and Creating Fusion Images. *Acad Radiol*. 2007 Jun 1;14(6):643–50.
78. Lin G, Ng K-K, Chang C-J, Wang J-J, Ho K-C, Yen T-C, et al. Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted 3.0-T MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2009 Mar 1;250(3):784–92.
79. Fathi Kazerooni A, Mohseni M, Rezaei S, Bakhshandehpour G, Saligheh Rad H. Multi-parametric (ADC/PWI/T2-w) image fusion approach for accurate semi-automatic segmentation of tumorous regions in glioblastoma multiforme. *Magn Reson Mater Phys Biol Med*. 2015 Feb;28(1):13–22.
80. Masaracchia MM, Tsapakos MJ, McNulty NJ, Beach ML. Changing the paradigm for diagnostic MRI in pediatrics: Don't hold your breath. *Pediatr Anesth*. 2017 Sep 1;27(9):880–4.
81. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth*. 2000 Jun 1;84(6):743–8.
82. Buerger C, Schaeffter T, King AP. Hierarchical adaptive local affine registration for fast and robust respiratory motion estimation. *Med Image Anal*. 2011 Aug 1;15(4):551–64.
83. Schmidt JFM, Buehrer M, Boesiger P, Kozerke S. Nonrigid retrospective respiratory motion correction in whole-heart coronary MRA. *Magn Reson Med*. 2011;66(6):1541–9.
84. Rohde GK, Dawant BM, Shien-Fong Lin. Correction of motion artifact in cardiac optical mapping using image registration. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005 Feb;52(2):338–41.
85. Fletcher-Heath LM, Hall LO, Goldgof DB, Murtagh FR. Automatic segmentation of non-enhancing brain tumors in magnetic resonance images. *Artif Intell Med*. 2001 Jan 1;21(1):43–63.

## Danksagung

Vielen Dank an Herrn Professor Graf, der mir die Gelegenheit geboten hat, zu promovieren und mit seiner unendlichen Geduld, Erfahrung und Beharrlichkeit immer wieder weitergeholfen hat.

Danke auch an Sabine Müller, ohne deren Kompetenz und tatkräftige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls Dank gebührt Frau Monika Schetting, ohne deren Anleitung ich mich nicht innerhalb der zahlreichen Patientendaten zurechtgefunden hätte.

Auch Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil hat mit Ihrer fachkundigen Beratung die statistische Auswertung der vielen Parameter erst möglich gemacht.

Vielen Dank an meine Partnerin Deborah Steinmetz, die mit Ihrer Lebensfreude und positiven Einstellung mein Leben jeden Tag bereichert.

Zuletzt ein Dankeschön an meine Eltern, Christiane Graf-Dobberstein und Jochen Dobberstein, ohne die ich nie so weit gekommen wäre.

## Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.