

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Rube

Untersuchungen zum Stellenwert der
diffusionsgewichteten Kernspintomographie in
der Verlaufsbeurteilung nach primärer
Strahlentherapie des Lungenkarzinoms

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

2022

Vorgelegt von

Mathias Alexander Sonnhoff

Geboren am 30.10.1991 in Bremen

Untersuchungen zum Stellenwert der diffusionsgewichteten
Kernspintomographie in der Verlaufsbeurteilung nach primärer
Strahlentherapie des Lungenkarzinoms

Dissertation von Mathias Alexander Sonnhoff

Betreuer: PD Dr. med. Jochen Fleckenstein

Tag der Promotion: 27.07.2022

Dekan: Univ. Prof Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof Dr. med Christian Rube

Prof Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	2
<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	4
<u>ABSTRACT</u>	6
<u>TEIL I: EINLEITUNG</u>	7
HINTERGRUND	7
DIE MRT	8
DIE DWI.....	11
DAS DIFFUSIONSVERHALTEN IN TUMOREN	15
RADIATION-INDUCED LUNG TOXICITY (RILT).....	17
RECIST	20
FRAGESTELLUNG	22
<u>TEIL II: MATERIAL UND METHODEN</u>	23
DAS PATIENTENKOLLEKTIV.....	23
UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTE.....	24
DAS BILDMATERIAL	24
AUSWERTUNG DER BILDDATENSÄTZE	25
STATISTIK	28
<u>TEIL III: ERGEBNISSE</u>	29
PATIENTEN.....	29
AUSGEWÄHLTE FÄLLE.....	32

VERGLEICH DER LÄNGSAXIALEN DURCHMESSER DER TUMORE UND IHRE BEWERTUNG NACH RECIST IN DWI UND CT	44
VERGLEICH DER VOLUMETRIE BEI CT UND DWI	47
AUSWERTUNG DER RILT	48
DIE VERÄNDERUNG DER ADC-WERTE IM ZEITLICHEN VERLAUF	50
DISKUSSION	52
SCHLUSSFOLGERUNG	58
LITERATURVERZEICHNIS	60
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	68
TABELLENVERZEICHNIS	70
LEBENS LAUF.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
Adeno:	Adenokarzinom
CR:	Complete Remission
CT:	Computertomographie
DWI:	Diffusion-weighted Imaging
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG:	Fluordesoxyglukose
LD:	Längsaxialer Durchmesser
MRT:	Magnetresonanztomographie
NSCLC:	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PACS:	Picture Archiving and Communication System
PD:	Progressive Disease
PEC:	Plattenepithelkarzinom
PET-CT:	Positronen-Emissions-Tomographie-CT
PR:	Partial Remission
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RILT:	Radiation-induced Lung Toxicity
ROI:	Region of Interest
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT:	Stereotactic Body Radiation Therapy

SD: Stable Disease

T₂-TSE: T₂-gewichtete Turbospinechorequenz

Vx: Prozentuale Strahlenbelastung x eines definierten Volumens

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Computertomographie (CT) ist die Standarduntersuchung in der Nachsorge des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach erfolgter Radio(chemo)therapie. Die CT weist allerdings häufig Limitierungen bei der diagnostischen Abgrenzung des Primärtumors von einer radiogenen Schädigung der Lunge (Radiation-induced Lung Toxicity [RILT]) auf. Die diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DWI) ermöglicht prinzipiell eine genauere Erkennung von vitalem Tumorgewebe.

Ziel der Studie ist es, den diagnostischen Mehrwert der DWI im Vergleich zur CT im Rahmen der Nachsorge des NSCLC zu untersuchen.

Patienten und Methoden: Bei 12 Patienten mit einem NSCLC in den Stadien I–III mit Indikation für eine Radio(chemo)therapie wurden vor der Strahlentherapie sowie anschließend nach 3, 6 und 12 Monaten eine CT- und zusätzlich eine MRT-inkl.-DWI-Untersuchungen durchgeführt. Für die thorakale MRT wurden mittels eines 1,5T-Scanners (Siemens, Magnetom@ Aera) atemgetriggerte axiale T₂-Sequenzen sowie, ohne Atemgating, DWI-Sequenzen akquiriert (b = 0, 800, 1400 und eine ADC-Map). Die Primärtumore wurden volumetriert und ihre Größenänderung im Verlauf nach RECIST (Version 1.1) ausgewertet. Die Beurteilung der RILT erfolgte nach einem für CT und MRT einheitlichen vierstufigen Scoring-System (0 = keine RILT, 1 = retikuläre Parenchymveränderungen, 2 = inhomogene Konsolidierungen, 3 = homogene Konsolidierungen).

Ergebnisse: Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Auswertung des längsaxialen Durchmesser (LD) der untersuchten Tumore und des Tumorumfanges zwischen MRT und korrespondierender CT (p = 0.6221 und p = 0.25). Die Auswertung der RILT zeigte eine sehr hohe Korrelation zwischen MRT und CT (3-Monatskontrolle: r = 0.8750, und 12-Monatskontrolle: r = 0.903). Die Analyse der ADC-Werte suggeriert, dass Patienten mit einem guten lokalen Tumoransprechen bereits initial und im weiteren Verlauf höhere ADC-Werte aufweisen als Patienten mit einem geringeren lokalen Ansprechen.

Schlussfolgerung: Die DWI-MRT ist im Rahmen der Nachsorge vergleichbar mit der CT bei der Bestimmung des Tumolvolumens. Die Ausprägung radiogener Lungenschäden (RILT) kann verlässlich in der MRT erfasst werden. Die DWI-MRT ermöglicht im Vergleich mit der CT insgesamt eine zuverlässigere Beurteilung des Tumoransprechens. ADC-Werte haben möglicherweise einen Stellenwert als prognostische Marker.

Abstract

Background: Computed tomography (CT) is the standard examination in the follow-up of non-small cell lung cancer (NSCLC) after radio(chemo)therapy. However, CT often has limitations in the diagnostic differentiation of the primary tumour from radiogenic damage to the lung (radiation-induced lung toxicity [RILT]). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in principle allows a more accurate detection of vital tumour tissue. The aim of the study is to investigate the diagnostic added value of DWI compared to CT in the follow-up of NSCLC.

Patients and methods: In 12 patients with stage I–III NSCLC with indication for radio(chemo)therapy, CT and MRI including DWI examinations were performed before radiotherapy and subsequently after 3, 6 and 12 months. For thoracic MRI, breath-triggered axial T2 sequences and, without breath gating, DWI sequences were acquired using a 1.5T scanner (Siemens, Magnetom@ Aera) ($b=0, 800, 1400$ and an ADC-map). The primary tumours were volumetrised and their size change during the course was evaluated according to RECIST (version 1.1). RILT was assessed according to a four-level scoring system uniform for CT and MRI (0 = no RILT, 1 = reticular parenchymal changes, 2 = inhomogeneous consolidations, 3 = homogeneous consolidations).

Results: There was no significant difference in the evaluation of the longitudinal axial diameter (LD) of the examined tumours and tumour volume between MRI and corresponding CT ($p = 0.6221$ and $p = 0.25$). Evaluation of RILT showed a very high correlation between MRI and CT (3 month control: $r = 0.8750$, and 12 month control: $r = 0.903$). The analysis of the ADC values suggests that patients with a good local tumour response already initially and in the further course show higher ADC values than patients with a lower local response.

Conclusion: DWI-MRI is comparable to CT in determining tumour volume in the context of follow-up. The extent of radiogenic lung damage (RILT) can be reliably detected by MRI. DWI MRI provides a more reliable overall assessment of tumour response compared to CT. ADC values may have value as prognostic markers.

Teil I: Einleitung

Hintergrund

Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) hat ein hohes Potenzial als kuratives Therapiekonzept des Stadiums I des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), einhergehend mit hohen Raten der lokalen Tumorkontrolle [2]. Im häufig inoperablen, lokal fortgeschrittenen Stadium III ist die Radiochemotherapie die etablierte Standardtherapie mit medianen Überlebensraten von ca. 30 % nach 5 Jahren [3]. Mit Anwendung konformaler Techniken wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) zusammen mit der FDG-PET-CT-basierten Bestrahlungsplanung können im Rahmen der primär definitiven Radiochemotherapie langfristige lokale Tumorkontrollraten bis nahezu 50 % erreicht werden [4, 5]. Eine weitere Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens erbrachte im Stadium III zuletzt die konsolidierende Immuntherapie nach Radiochemotherapie [6, 7].

Nach erfolgter onkologischer Therapie sind strukturierte bildgebende Kontrollen maßgeblich für die Beurteilung des Behandlungserfolges, um im Rezidivfall rechtzeitig die Entscheidung über die Durchführung einer weiteren Tumorthherapie treffen zu können. Die aktuell gültigen Leitlinien empfehlen hier CT-basierte Kontrollen im Abstand von 3 Monaten in den ersten 2 Jahren [8].

Die MRT

Die MRT gehört zu den in Deutschland am häufigsten angewendeten diagnostischen Verfahren. Stand 2009 standen laut BARMER GEK Arztreport von 2011 etwa 2000 MRT-Geräte in den deutschen Praxen und Krankenhäusern zur Diagnostik zur Verfügung [9]. Damit gehört die MRT zu einer flächendeckend verfügbaren Bildgebung. In der onkologischen Diagnostik und Nachsorge bestimmter Tumorentitäten gehört diese Untersuchungstechnik bereits zum etablierten Standard [10, 11]. Die MRT kommt bei der Bilderzeugung gänzlich ohne ionisierende Strahlung aus und bisher sind keine negativen Folgen der erzeugten Magnetfelder auf den menschlichen Körper bekannt [12, 13].

Das physikalische Grundprinzip ist die Larmorkreisfrequenz. Sie beschreibt die Präzession (Richtungsänderung) eines Drehimpulses bzw. Spins eines Protons mit magnetischem Dipolmoment in Bezug auf eine Ausrichtung auf ein äußeres Magnetfeld [14]. In einem starken Magnetfeld kommt es zu einer parallelen und antiparallelen Ausrichtung der Protonenspins, wobei es zu einem geringen Anteil zu einer vermehrten Ausrichtung der Protonenspins entsprechend der energetisch günstigeren parallelen Anordnung kommt [13, 15]. Der Vektor des Spins richtet sich im konstanten Feld in einem dreidimensionalen Koordinatensystem als Längsmagnetisierung entlang der z-Achse aus [13]. Wird ein elektromagnetisches Wechselfeld senkrecht eingestrahlt, mit einer spezifischen Resonanzfrequenz, kommt es zu einer Auslenkung der Protonen aus ihrem Spin in die xy-Achse [16]. Die Messung der Rückbildung kann durch 2 Messwerte abgebildet werden. Die T_1 -Relaxationszeit (auch longitudinale Relaxation) beschreibt die Zeit, die benötigt wird, um sich aus der Auslenkung in die xy-Achse in die initiale Längsmagnetisierung entlang der z-Achse zurückzubilden [17]. Diese Rückbildung ist mit einem Energieverlust verbunden, der als messbares Signal detektiert werden kann [13, 18].

Unmittelbar nach der Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls befindet sich ein Teil der Spins in gleichen Winkeln (genannt Phasen) zueinander. Die T_2 -Relaxationszeit (auch transversale Relaxation) beschreibt die Zeit der Rückbildung zweier phasenkohärenter Spins, bis sich diese Phasengleichheit wieder aufhebt [17, 18]. Die sich unter Phasenkohärenz addierenden Signale bilden sich bei der Rückbildung der Phasengleichheit zurück, und die messbare Signalstärke nimmt ab.

Die Anwendung magnetischer Resonanz von Lithium- und Fluor-Atomkernen gelang Isidor Rabi in den Versuchen 1939 [19]. In seiner Arbeit erzeugte er eine Richtungsänderungsfrequenz von Atomkernen in einem gleichförmigen Magnetfeld. Erste

Versuche der Bilderzeugung mittels magnetischer Feldgradienten gelangen Paul Lauterbur, der seine Ergebnisse 1973 veröffentlichte [20]. In einem konstanten Magnetfeld, welches eine protonenresonante Frequenz von 700 Hz cm^{-1} erzeugte, wurden über das Einstrahlen einer 60-MHz-Frequenz über Empfänger-Spulen die zurückgestrahlten Resonanzsignale detektiert [20]. In seinem Versuchsaufbau detektierte er die empfangenen Signale in 45° -Umkreisungen um 2 mit Wasser gefüllte Kapillarröhrchen und zeichnete die Veränderung der Gradienten auf [20]. Ein aus den Signalen algorithmisch generiertes Diagramm ermöglichte es, die relative Position der wassergefüllten Kapillarröhrchen zu rekonstruieren (siehe Abbildung 1).

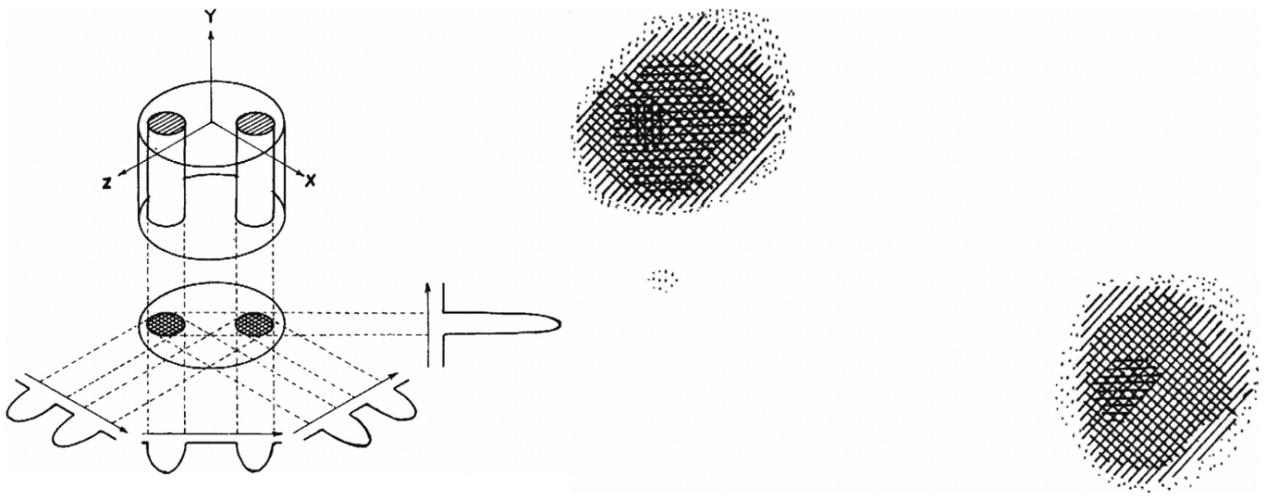


Abbildung 1: Versuchsaufbau nach Lauterbur; aus der Signalveränderung entlang der Achse ist ein Rückschluss auf die topographische Anordnung der Kapillarröhrchen möglich. Abbildung aus der Originalveröffentlichung in „Nature“ 1973 [20].

Die Funktionsweise moderner MRT-Geräte entspricht denselben Grundlagen. In einem kontinuierlichen Magnetfeld kommt es zur Ausrichtung der Protonen und ein Gradienten-Impuls wird eingestrahlt; danach wird das empfangene Resonanzsignal computergestützt algorithmisch in ein Bild prozessiert [21].

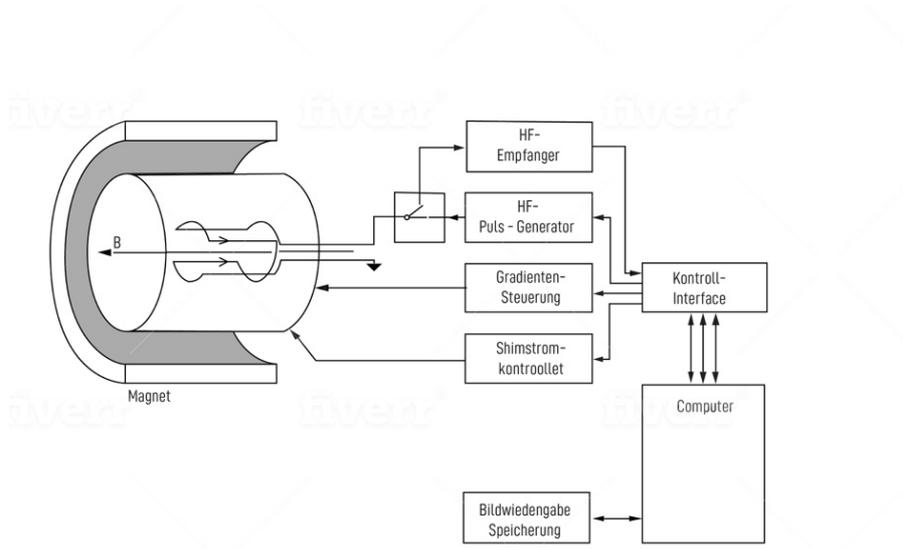


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Magnetresonanztomograph aus dem Buch „Technik der Medizin“ von 1991 [21].

Abhängig von der Betonung der T_1 - oder T_2 -Relaxation in der Messung kommen die gewebeabhängigen Signalbildungen zur Darstellung [13, 22, 23].

Die DWI

Diffusion ist ein Prozess der Teilchenphysik, bei dem sich die Moleküle einer Lösung aus Regionen mit einer höheren Konzentration in Regionen mit einer niedrigeren Konzentration bewegen, bis ein Fließgleichgewicht erreicht wird [24]. Dieser Effekt ist allerdings viel allgemeiner zu fassen, denn auch ohne Konzentrationsgradienten gibt es auf Teilchenebene eine ständige, ungerichtete Bewegung [25]. Beschrieben wird dieses Phänomen als Brown'sche Molekularbewegung bzw. thermische Zufallsbewegung. Durch Zusammenstöße der Moleküle ist die Bewegung erratisch. Trägt man diese Bewegung auf einer Zeitachse ein, dann ergibt sich eine lineare Nettoverschiebung [24]. Beschrieben wird dies in der Formel:

$$R^2 = 6 \times D \times \Delta$$

Formel 1: Berechnung der Nettoverschiebung.

R steht hier für die lineare Nettoverschiebung, und ist das Produkt des spezifischen Diffusionskoeffizienten (D) und der zeitlichen Veränderung Δ .

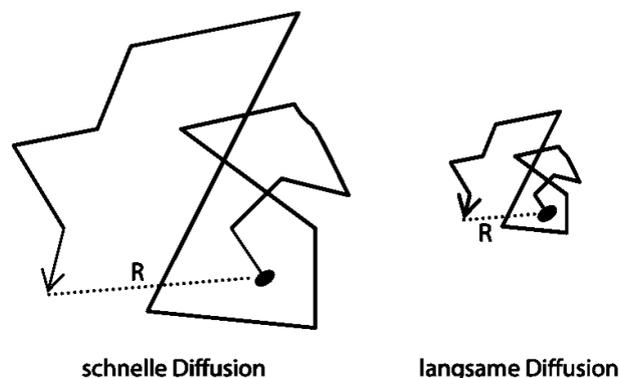


Abbildung 3: Bildliche Darstellung der Nettoverschiebung; bei schneller Diffusion ist die Verschiebung R in derselben Zeitspanne größer als bei langsamer Diffusion [25].

Für die DWI (Diffusion-weighted Imaging) ist allerdings nur die Selbstdiffusion des Wassers im Gewebe relevant [25]. Zur Entstehung eines Diffusionssignals in der MRT wird zunächst das gesamte Drehimpuls-Ensemble eines Voxels durch einen Gradientenimpuls dephasiert. Dabei verlassen einige Spins das Voxel und andere Spins aus benachbarten Voxeln diffundieren in das Voxel wieder hinein. Die Spins, die nicht aus dem Voxel herausdiffundiert

sind, werden durch einen gegenüber dem initialen Gradientenimpuls entgegengesetzten Gradientenimpuls rephasiert.

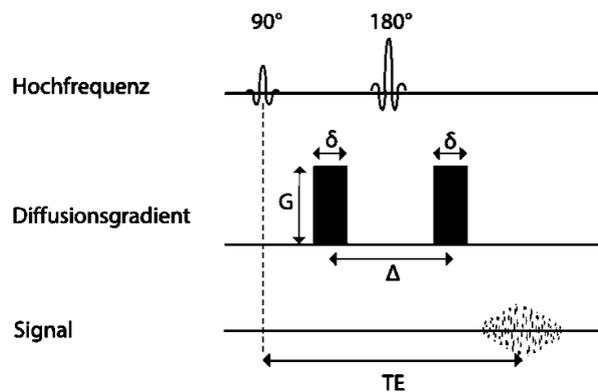


Abbildung 4: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Signalentstehung der DWI-Technik; G repräsentiert den Gradienten, δ die zeitliche Veränderung des Gradienten und Δ die zeitliche Veränderung [25].

Wenn in das Voxel Spins mit ursprünglich anderen Spin-Phasen hineindiffundieren, dann gelingt die vollständige Rephasierung nicht [26, 27]. In Voxeln mit einem großen Diffusionskoeffizienten werden viele Spins ausgetauscht. Je mehr Spins ausgetauscht werden, umso geringer ist der Anteil der vollständig rephasierten Spins im Voxel. Das ursprüngliche Signal S_0 ist direkt abhängig von der Diffusion D . Der Wert b ist hierbei der modellierbare Sequenzparameter, der im Folgenden nochmals von Bedeutung ist. Es resultiert, dass die Signalstärke S umso geringer wird, je stärker sich die Wassermoleküle bewegen [25].

$$S = S_0 \times \exp(-b \times D)$$

Formel 2: Berechnung der Signalstärke.

Die DWI-MRT dient damit der Darstellung von Diffusion im Gewebe [28]. Im menschlichen Körper ist die durchschnittliche Nettoverschiebung von diffundierenden Molekülen abhängig vom Gewebe, in dem die Diffusionsbewegung stattfindet. Sie wird durch den gewebespezifischen Diffusionskoeffizienten beschrieben [29]. Der b-Wert ist ein modulierbarer Sequenzparameter der Diffusionswichtung. Er steht in einer proportionalen linearen Abhängigkeit von der Amplitude, der Dauer und dem zeitlichen Verlauf des Diffusionsgradienten [30]. Dieser Zusammenhang wird durch die folgende Formel beschrieben:

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

Formel 3: Berechnung des b-Wertes.

Der Term γ beschreibt die gyromagnetische Rotation als den Zusammenhang zwischen dem Spin und dem magnetischen Moment. G repräsentiert den Gradienten und δ die zeitliche Veränderung des Gradienten. Eine Veränderung des zeitlichen Abstandes Δ führt zu einer linearen proportionalen Veränderung des b-Wertes, beeinflusst die Signalintensität und dadurch letztlich auch die Diffusionswichtung im Bild [30].

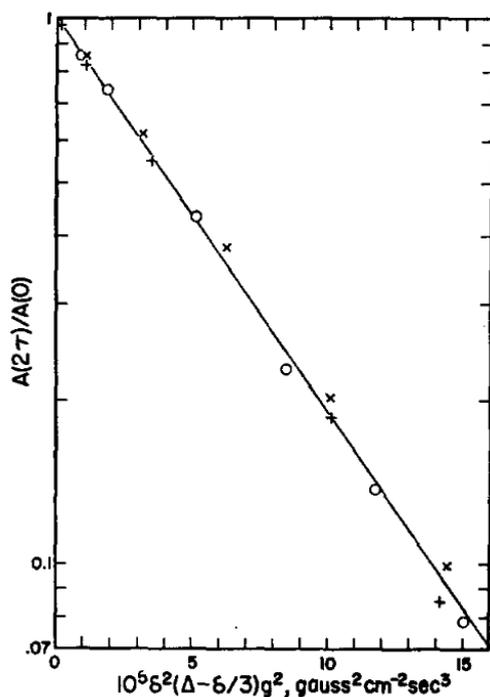


Abbildung 5: Graphische Darstellung der proportionalen linearen Abhängigkeit des b-Wertes vom zeitlichen Abstand Δ [30].

ADC-Map

Bei den DWI-Sequenzen enthält jedes Voxel den Informationsgehalt verschiedener intra- und extrazellulär entstehender Diffusionssignale. Das einzelne Voxel enthält damit die Summe unterschiedlicher Diffusionskoeffizienten [28].

Mittels eines nicht linearen Regressionsmodells lassen sich der *Apparent Diffusion Coefficient* (kurz ADC) bestimmen und durch die anfängliche Position des Voxels einem festen Punkt in einem zweidimensionalen Koordinatensystem zuordnen [31].

$$ADC = \frac{\left[\ln \left(\frac{S_1}{S_2} \right) \right]}{[b_2 - b_1]}$$

Formel 4: Berechnung des ADC-Wertes.

In der aufgeführten Formel beschreibt das logarithmische Verhältnis von S1 zu S2 den Abfall der Signalintensität zwischen 2 diffusionsgewichteten Signalmessungen. Die Differenz aus b2 und b1 ergibt sich aus den beiden zu vergleichenden b-Werten. Es resultiert der ADC-Wert, der sich dann einer Koordinate zuordnen lässt. Somit geht es hier nicht um eine anatomische Bildgebung im engeren Sinne, sondern vielmehr um eine Abbildung von Pixeln und Positionen auf einer Karte (Map), die sowohl eine anatomische Zuordnung zulässt als auch eine Aussage zum Diffusionsverhalten der am Ort befindlichen Struktur erlaubt [32]. Außerdem lässt sich durch das supprimierte T₂-Signal die freie Flüssigkeit von tatsächlicher Diffusion diskriminieren [31]. Gewebeverbände mit niedriger Diffusion werden in der errechneten ADC-Map dunkel dargestellt, Gewebe mit hoher Diffusion hell [33].

Das Diffusionsverhalten in Tumoren

Bereits 1971 gelang es, unterschiedliche Relaxationszeiten in malignen Tumoren im Tiermodell nachzuweisen [26]. Die Untersuchung des Diffusionsverhaltens von Tumoren gewann in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung und ist inzwischen in der medizinischen Diagnostik für einige Tumorentitäten sogar Standard [10, 34, 35].

Bereits sehr frühe Experimente unter Laborbedingungen konnten einen Zusammenhang sehen zwischen den T_2 -Relaxationszeiten und der Diffusion von Wasser in lebenden Zellen [36, 37]. Dabei besteht ein reziproker Zusammenhang zwischen der zellulären Dichte und der Diffusion von Wasser [29, 38]. Raymond Damadian stellte im Tiermodell dar, dass die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten in Leberzellkarzinomen höher sind als im gesunden Lebergewebe [26]. Die von ihm aufgestellte Annahme der erleichterten Diffusion in Tumoren konnte nicht bestätigt werden. Erklärungsansätze für die Beobachtung von Damadian lieferten Untersuchungen zu den Anwendungen in der Schlaganfalldiagnostik bei Katzen, die einen Zusammenhang mit einer steigenden Diffusion im nekrotischen Hirngewebe nahelegten [33, 39]. Später – mit einer höheren örtlichen Auflösung und unter Berücksichtigung des Tumoraufbaus – konnte beschrieben werden, dass die Diffusionserleichterung somit nur für die nekrotischen Tumoranteile gilt [40, 41].

Die Arbeitsgruppe um Wang et al. konnte mit einem Abgleich der ADC-Maps mit den anatomischen T_1 -Sequenzen Gliomrezidive von radiogenen Nekrosen abgrenzen [41]. Eine weitere Arbeit, die die Rolle der DWI-Bildgebung bei der Unterscheidung von gutartigen Fibrosen des Peritoneums zu malignen Neoplasien untersuchte, zeigte, dass die ADC-Werte im Bereich chronischer Fibrosen deutlich höher liegen als in Arealen einer frischen Fibrose oder einer malignen Neoplasie [42]. Eine negative Korrelation zwischen der zellulären Dichte und ADC-Wert konnte für Astrozytome beschrieben werden [43]. Die oben aufgeführten Untersuchungen und daraus resultierenden Zusammenhänge zeigen, dass die Signalstärke des ADC-Wertes in reziprokem Zusammenhang steht mit der zellulären Dichte, der Diffusion von Wasser und dem Fibrosegrad von Geweben.

Anhand dieser Erkenntnisse lassen sich durch die Diffusion Rückschlüsse ziehen auf die zelluläre Zusammensetzung von Gewebeformationen, wodurch eine Einordnung ihrer biologischen Aktivität möglich erscheint [44–47]. Unter Einbeziehung der anatomischen Lagebeziehungen der Diffusionsveränderungen in den T_1 - und T_2 -Sequenzen werden Aussagen über das lokale Vorliegen maligner Tumore ermöglicht.

	DWI-Sequenz	ADC-Map
Signaldarstellung hoher Diffusion / niedrige zelluläre Dichte	dunkel	hell
Signaldarstellung niedriger Diffusion / hohe zelluläre Dichte	hell	dunkel

Tabelle 1: Signaldarstellung in den verschiedenen Bildmodalitäten [48, 35].

Radiation-induced Lung Toxicity (RILT)

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“ – dieses Zitat stammt vom deutschen Pharmakologen Gustav Kuschinsky (1904–1992) [49]. Somit steht vor einer jeden medizinischen Anwendung eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Der zu erwartende Nutzen sollte dabei den möglichen Schaden überwiegen. Schon in dem 1935 erschienenen Buch „Klinik der gynäkologischen Röntgentherapie“ wurden Toleranzdosen für unterschiedliche Gewebetypen vorgestellt, um im Rahmen einer Therapie mit ionisierender Strahlung Risiken abschätzen zu können und mögliche Spätfolgen zu begrenzen [50]. In der modernen Radioonkologie basieren allgemein anerkannte Referenzen für die Toleranz von Risikoorganen auf den 2010 publizierten QUANTEC-Daten (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) [51]. So kann im Rahmen der Therapieplanung eine Abschätzung über die zu erwartende Normalgewebetoxizität erfolgen [52]. Die Lunge als Risikoorgan im Rahmen der Radiotherapie des Lungenkarzinoms ist als parallel geschaltetes Organ zu betrachten [53]. So können Anteile des Organs geschädigt werden, ohne einen klinischen Effekt auszulösen [54]. Nach der Literatur wird bei der Lunge in deutlich weniger als 20 % der Fälle eine symptomatische Pneumonitis erwartet, wenn ≤ 30 % des Volumens mindestens 20 Gy ausgesetzt werden [54]. Das Risiko einer radiogenen Nebenwirkung kann bereits bei niedrigeren Belastungen abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten bestehen. Einflussfaktoren sind hier unter anderem die Applikation einer systemischen Therapie, Nikotinabusus, die anatomische Dosisverteilung sowie pulmonale Vorerkrankungen [55–58]. Es erfolgt eine weitere Unterscheidung radiogener Nebenwirkungen in Akutnebenwirkungen und Spätnebenwirkungen, die Monate bis Jahre später auftreten können [52]. Klinisch manifestieren sich Symptome wie trockener Husten, Dyspnoe, ggf. subfebrile Temperaturen häufig bereits 6 bis 8 Wochen nach erfolgter Radiotherapie [59]. Der in der Leitlinie festgelegte Standard zur Behandlung der symptomatischen Pneumonitis besteht aus einer Therapie mit hoch dosierten Cortison [60]. Eine etablierte Klassifikation der akuten radiogenen Nebenwirkungen ist die der RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer). Es handelt sich dabei um eine klinische Einteilung [61]. Die ergänzende Diagnostik zur Ermittlung eines bildmorphologischen Korrelats erfolgt in der Regel über eine CT, welche den Goldstandard in der Diagnostik der RILT bildet [62, 63].

Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Geringe Symptome eines trockenen Hustens oder einer Belastungsdyspnoe	Persistierender Husten, der zentrale wirksame Antitussiva erfordert; bei geringer Belastung, nicht aber in Ruhe	Schwerer Husten ohne Ansprechen auf zentrale wirksame Antitussiva oder Ruhedyspnoe; klinische oder radiologische Zeichen einer akuten Pneumonitis; intermittierender O ₂ - oder Steroid-Bedarf möglich	Schwere respiratorische Insuffizienz; kontinuierlicher O ₂ -Bedarf und Bedarf einer assistierten Beatmung

Tabelle 2: Einteilung der akuten Nebenwirkungen der Lunge nach RTOG [61].

Technisch sind Bilddatensätze mit einer hohen Auflösung (High Resolution CT) und somit einer verhältnismäßig dünnen Schichtung erforderlich [64]. Kontrastmittelgaben sind in der klinischen Routine möglich, aber nicht obligat erforderlich [65]. In der CT stellt sich ein interstitielles Ödem als Verdickung der Septen dar, während sich ein alveoläres Ödem als milchglasartige Trübung zeigt [66].

Die Pathophysiologie der RILT ist ein durch Zytokine gesteuerter inflammatorischer Prozess, der sich in 3 Phasen einteilen lässt [67, 68]:

Latenzphase: Es entstehen ultrastrukturelle Schäden an der Plasmazellmembran, den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum [68]. Die Typ-II-Pneumozyten produzieren Surfactant, um ein Kollabieren der Alveolen zu verhindern [69]. Als Folge einer Einwirkung ionisierender Strahlung auf das Lungengewebe kommt es zu einer verminderten Surfactant-Produktion, was zu einem Einströmen von Fibrin in den Alveolarraum führt. Im Weiteren kommt es zu einer Ablösung der die Alveolen auskleidenden Typ-I-Pneumozyten. Beide Prozesse führen zu einer vermehrten Permeabilität der Kapillaren, einer Verdickung der Alveolarsepten und einem interstitiellen Ödem [67]. Lichtmikroskopisch sind in dieser Phase noch keine Auffälligkeiten zu erkennen, die ultrastrukturellen Veränderungen lassen sich nur elektronenmikroskopisch darstellen [67, 70].

Die Intermediärphase setzt 3 bis 4 Wochen bis mehrere Monate nach der entsprechend dosiskritischen Strahlenexposition des Lungengewebes ein. Es kommt zu einem weiteren Verlust der Typ-I-Pneumozyten, zytokininduzierter Infiltration mit inflammatorischen Zellen [71–73]. Fibrin und Kollagenablagerungen führen zur weiteren Verdickung der Alveolarsepten [68]. Es folgt eine Alveolitis in den betroffenen Alveolen der Lunge, begleitet von einem alveolären Ödem [64]. Die Entzündungsreaktion führt lokal zu einem hohen Sauerstoffverbrauch und zu einer entsprechenden Sauerstoffmangelreaktion im Bereich der entzündeten Alveole [74].

Die Spätphase ist gekennzeichnet durch endgültigen Kapillarverlust und einen ausgeprägten, narbigen Umbau des Parenchyms, d. h. der Entstehung einer Lungenfibrose [72, 75]. Letztlich führt dieser Fibrosierungsprozess zum Funktionsverlust der Alveole [71].

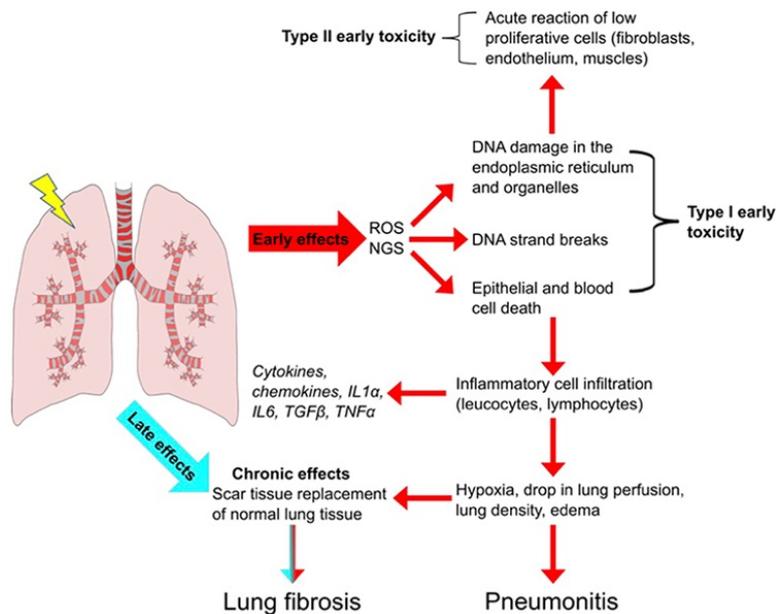


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Pathogenese der radiogenen Pneumopathie nach Giuranno et al. [1].

RECIST

Die RECIST-Kriterien (kurz für Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) wurden 1999 von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als Werkzeug zur Beurteilung des Ansprechens solider Tumorerkrankungen eingeführt und 2005 in der Version RECIST 1.1 novelliert [76, 77].

Nach RECIST 1.1 eignen sich besonders CT- und MRT-Bildgebungen, wobei empfohlen wird, dass die Folgebildgebungen jeweils immer derselben Modalität entsprechen sollten wie die initiale Bildgebung [78].

Um eine geeignete Zielstruktur (Target Lesion) nach RECIST 1.1 auswählen zu können, ist zunächst die Reproduzierbarkeit der Struktur in der Verlaufsmessung entscheidend [78]. Tumore, die kleiner als 10 mm sind, eignen sich hierbei nicht (non-measurable), da die Genauigkeit einer erneuten (Verlaufs-)Messung nicht ausreichen würde, um eine valide Aussage über eine Größenveränderung treffen zu können [79].

Gemessen werden Zielstrukturen jeweils entlang ihres längsaxialen Durchmessers (LD). Beim Follow-up wird dann jeweils die prozentuale Veränderung des LD im Vergleich zur Referenz ausgewertet [78]. In der ersten Folgeuntersuchung ist die Referenz jeweils die Messung aus der initialen Diagnostik; im Falle, dass es in den weiteren Folgeuntersuchungen zu einer Zunahme der Größe der Target-Läsion kommt, ist die Referenz der Nadir, andernfalls bleibt die Referenz die Messung der initialen Diagnostik [78].

$$\Delta p\% = \left(\left(\text{Follow-up} - \frac{\text{Baseline}}{\text{Nadir}} \right) : \frac{\text{Baseline}}{\text{Nadir}} * 100 \right)$$

Formel 5: Berechnung der prozentualen Veränderung nach RECIST 1.1 [78].

Die Auswertung des LD erfolgt nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Kategorien:

Complete Remission (CR)	Verschwinden aller Target-Läsionen und non-Target-Läsionen
Partial Remission (PR)	Abnahme der Summe um > 30 % in einer Referenz zur Baseline; non-Target-Läsionen sind vorhanden oder verschwunden
Progressive Disease (PD)	> 20 % Zunahme der Summe; non-Target-Läsion eindeutig progredient oder neue non-Target-Läsionen detektierbar
Stable Disease (SD)	Weder PR noch PD

Tabelle 3: Auswertung nach RECIST 1.1 [78].

Fragestellung

Nach Abschluss der strahlentherapeutischen Behandlung des Lungenkarzinoms ist ein strukturiertes Vorgehen in der Nachsorge und der weiteren Therapie unabdingbar.

Sowohl die Validierung des Therapieergebnisses als auch das rechtzeitige Erkennen eines Rezidivs sind zentrale Themen der onkologischen Nachsorge.

Etablierter Standard ist hier die CT, welche aber keine direkten Rückschlüsse auf die biologische Aktivität des Tumors und teilweise keine adäquate Abgrenzung des Lungenkarzinoms von radiogenen pulmonalen Veränderungen zulässt. Zur Diagnostik der RILT ist die CT im Zusammenhang mit klinischen Symptomen allerdings der definierte Goldstandard [63].

Nach prä- und postradiotherapeutischen Untersuchungen verschiedener Tumorentitäten können mit dem Einsatz der DWI Rückschlüsse auf die biologische Tumoraktivität gezogen werden [44, 46, 80].

In der hier präsentierten Arbeit soll der Stellenwert der DWI in der Beurteilung des Therapieansprechens nach Radio(chemo)therapie des Lungenkarzinoms bewertet werden. Weiterhin soll untersucht werden, welches diagnostische Potenzial die DWI in der zuweilen anspruchsvollen Differenzialdiagnose von Tumorresiduum bzw. Tumorrezidiv und radiogenen Lungenparenchymveränderungen bietet.

Teil II: Material und Methoden

Das Patientenkollektiv

Das Kollektiv der Untersuchung beinhaltet 12 Patienten mit NSCLC, die zwischen 2013 und 2015 bereits im Rahmen einer prospektiven Studie zum Stellenwert der MRT in der Bestrahlungsplanung eine DWI-Bildgebung präradiotherapeutisch und im Verlauf erhielten [81]. Von diesen erhielten 9 Patienten eine primär definitive Radiochemotherapie und 3 Patienten eine stereotaktische Strahlentherapie.

Die Patienten wurden über Inhalte und Zielsetzung der Studie aufgeklärt und erklärten sich mit der Teilnahme einverstanden. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor.

Untersuchungszeitpunkte

Vorgesehen waren eine Planungs-CT und eine MRT mit DWI-Sequenz vor Beginn der Strahlentherapie sowie im Verlauf, 3, 6 und 12 Monate nach erfolgter Radio(chemo)therapie.

Das Bildmaterial

Die MRT-Sequenzen wurden alle am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie akquiriert. Bei dem verwendeten MRT-Gerät handelt es sich um eine SiemensTM Magnetom[®] Aera mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla.

Die MRT-Follow-up-Untersuchung enthielt die folgenden Sequenzen:

- Eine atemgetriggerte Half-Fourier-Acquisition-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo-Sequence: TE = 91 ms, TR = 1000 ms, Flip-Angle = 125°, Schichtdicke = 5 mm, Matrix = 320 x 192, in einer transversalen Ebene.
- Eine DWI-Sequenz: TR = 15400, TE = 75 ms, b-value = 0 s/mm² bis 800 s/mm², Schichtdicke = 5 mm, in einer transversalen Ebene, FOV = 309 x 380 mm, Matrix = 208 x 128, interpoliert auf 208 x 256.

Aus den erworbenen DWI-Sequenzen wurde die korrespondierende ADC-Map zur qualitativen Erfassung der Diffusionsveränderungen berechnet. Die initiale CT-Bildgebung entstand im Rahmen der Bestrahlungstherapieplanung in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Bei dem verwendeten CT-Gerät handelt es sich um einen BigBoreTM 120-kV-Scanner von Philips Medical SystemsTM (Amsterdam, Niederlande). Es erfolgte zur Kontrastverstärkung eine gewichtsadaptierte Gabe eines CT-Kontrastmittels auf Iod-Basis. Die CT-Schichtung lag bei 3 mm. In den Fällen, in welchen eine stereotaktische Radiotherapie geplant war, erfolgte zusätzlich eine 4D-CT. Die korrespondierenden Follow-up-CT-Untersuchungen des Thorax erfolgten in Inspiration.

Auswertung der Bilddatensätze

Die erfassten Messungen des LD und des Volumens bezogen sich jeweils auf die vorliegenden Primärtumore (bei 2 Patienten lagen 2 simultan entstandene Primärtumore vor, die als eigenständige Target-Läsionen bewertet wurden und jeweils separat nach RECIST ausgewertet wurden).

Der LD wurde in der prätherapeutischen und der jeweiligen Follow-up-Bildgebung in der CT und der DWI-MRT bestimmt. Die Messungen erfolgten jeweils immer in der axialen Schichtführung, und gemäß den Kriterien nach RECIST 1.1 wurde jeweils die Schicht mit der größten Tumorausdehnung ausgewählt.

Zudem wurden die Volumina der Primärtumore in den korrespondierenden DWI-MRT- und CT-Verlaufsserien ermittelt. Hier diente jeweils die präradiotherapeutische Ausgangsbildgebung als Referenz.

Die Auswertung nach den RECIST-Kriterien erfolgte jeweils durch 2 Fachärzte für Radiologie oder Strahlentherapie mit langjähriger Erfahrung in der Erhebung thoraxonkologischer Befunde. Bei den CT-Untersuchungen wurde der Tumor jeweils im Lungen- und Weichgewebefenster beurteilt; die volumetrische Abgrenzung und die Ausmessung des LD erfolgten jeweils im Lungenfenster. Für die MRT-Datensätze erfolgte die Erfassung des Tumolvolumens und des LD jeweils in den DWI-Sequenzen. Die MRT-Datensätze wurden ohne die Zuhilfenahme der CT-Datensätze ausgewertet. Es erfolgte die DWI-Auswertung der Tumoreigenschaften sowie mittels der T₂-TSE-Sequenz die Überprüfung der anatomischen Plausibilität.

Zur ADC-Bestimmung wurde die Region des Tumors mit dem niedrigsten ADC-Wert mittels standardisiertem ROI-Feld (Region of Interest) von 100 mm² in den jeweiligen korrespondierenden ADC-Maps ermittelt. Die ROIs wurden im Folgenden angepasst, sodass sie komplett im Tumor lagen und unter Zuhilfenahme der T₂-TSE-Sequenz wurde sichergestellt, dass sich kein nekrotisches Tumorareal innerhalb der ROI befand.

Die Auswertungen des LD erfolgten an einer PACS-Arbeitsstation (SECTRA IDS 7 Workstation™, Sectra AB, Linköping, Schweden). Die volumetrischen Analysen wurden am DICOM-Viewer Osirix durchgeführt (Osirix MD 6.0™, Pixmeo Sarl, Schweiz).

Jeder Bilddatensatz wurde auf bildmorphologische Kriterien einer RILT hin untersucht. Die Auswertung erfolgte in den CT-Datensätzen jeweils im Lungenfenster, die Auswertung der

RILT in der MRT erfolgte in den T₂-TSE-Sequenzen. Die Auswertung erfolgte ebenfalls mit SECTRA IDS 7™ an einem geeigneten Befundungsmonitor.

In Voruntersuchungen zeigte sich, dass in der MRT eine homogene radiogene Parenchymkonsolidierung von einer retikulären Veränderung schlecht abzugrenzen ist. Die T₂-TSE-Sequenz weist einerseits gute Eigenschaften beim Erfassen von homogenen und inhomogenen Konsolidierungen auf (dies wurde bereits im Rahmen von Untersuchungen gezeigt, die den diagnostischen Stellenwert der MRT im Rahmen der Tuberkulosedagnostik darstellten [82]). Andererseits aber mangelt es in der MRT-Bildgebung an der Darstellung von kalzifizierenden und retikulären Veränderungen [82, 83].

Der oben aufgeführte Umstand machte es für die vorliegende Arbeit erforderlich, eine etablierte Klassifizierung zur Beurteilung einer RILT in der CT anzupassen [84]. In diesem Fall wurden die in der CT als inhomogen und homogen unterscheidbaren milchglasartigen Veränderungen in der Kategorie 1 zusammengefasst, um diese so mit der möglichen Erfassung in der MRT vergleichen zu können (Tabelle 4).

Score nach Kimura et al. [84]	Score nach Jagoda et al. [80]	Beschreibung
5	0	Keine Veränderungen
4		Inhomogene milchglasartige Veränderungen
3	1	Homogene diffuse milchglasartige Veränderungen
2	2	Inhomogene Konsolidierungen
1	3	Homogene diffuse Konsolidierungen

Tabelle 4: Vergleich der Scores zur radiologischen Klassifizierung der RILT.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm GraphPAD Prism™ (Prism® 8 for Mac, Version 8.00, GraphPad Software Inc. San Diego, CA USA). Es erfolgte eine beschreibende Statistik mit der Berechnung des Mittelwertes und der Darstellung des Medians und der Spannweite (Minimalwert bis Maximalwert). Die weitere Analyse nicht parametrischer Daten erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, und nicht normalverteilte Daten wurden mittels Spearman-Korrelation ausgewertet. Für die Auswertung der 4 verschiedenen ADC-Zeitpunkte wurde auf ein gemischtes Modell nach Fischer zurückgegriffen und anschließend mittels Turkey-Test geprüft [85]. Die statistische Auswertung der Veränderung der durchschnittlichen ADC-Werte über den Verlauf der Untersuchungszeitpunkte erfolgte mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Bei kontinuierlichen Daten wurde die Zuverlässigkeit anhand des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) bewertet, der im Allgemeinen als sehr gut gilt, wenn er größer als 0.90 ist [86, 87]. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ definiert.

Teil III: Ergebnisse

Patienten

Insgesamt wurden für die vorliegende Untersuchung 12 Patienten (3 weibliche, 9 männliche) berücksichtigt. Bis auf einen Fall, in dem eine histologische Sicherung aufgrund des klinischen Zustands nicht möglich war (P8), lag in 11 Fällen ein histologisch gesichertes Lungenkarzinom vor.

In 8 Fällen handelte es sich dabei um ein Plattenepithelkarzinom (PEC) und in 3 Fällen lag ein Adenokarzinom (Adeno) vor. Bei dem Patienten ohne histologische Sicherung erfolgte die Festlegung auf ein Lungenkarzinom im Rahmen der klinikumsinternen interdisziplinären Fallkonferenz.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 68,5 Jahren (Spannweite: 42 bis 79 Jahre). Die UICC-Stadien waren wie folgt verteilt: IA (n = 3), IIB (n = 1), IIIA (n = 3), IIIB (n = 3) und IIIC (n = 2).

In 3 Fällen kam eine stereotaktische Strahlentherapie zum Einsatz. In einem Fall (P8) kam eine stereotaktische Strahlentherapie mit 60 Gy (48 Gy auf die 80-Prozent-Isodose) in 5 Fraktionen zum Einsatz. 2 Therapien erfolgten in 5 Fraktionen mit 75 Gy (60 Gy in umschließender 80-Prozent-Isodose [P10 und P3]). Im Fall P10 wurden 2 Läsionen therapiert.

Die übrigen Patienten erhielten eine Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie. Die Strahlentherapie erfolgte als intensitätsmodulierte Radiotherapie mit einer Kumulativdosis von 60 Gy auf das Planungszielvolumen. Das mittlere Planungszielvolumen betrug 484 ml (Spannweite: 24.5–1407 ml). Der Median der mittleren Lungendosis (MLD) betrug 14.9 Gy (Spannweite: 4–20.8 Gy).

Die Medianwerte für das Gesamtvolumen der Lunge, welche 20 Gy erhielt (V20), lagen bei 26 % (Spannweite: 3–30.2 %), analog zur V20 die V5 bei 63.5 % (Spannweite: 17–88 %). Die mittlere Ösophagusdosis betrug im Median 27.7 Gy (Spannweite: 2.1–37.1 Gy), die mittlere Herzdosis im Median 6.85 Gy (Spannweite: 0.1–33.5 Gy) und die maximale Dosis am Rückenmark lag im Median bei 37.3 Gy (Spannweite: 1.8–42.8 Gy).

Patient	Lokalisation	TNM/UICC	Histologie	Tumoransprechen		
				3 Monate	6 Monate	12 Monate
				CT/DWI	CT/DWI	CT/DWI
P1	Oberlappen rechts	cT4 cN2 cM0 IIIB	PEC	SD/SD	SD/ MRT fehlt	Verstorben
P2	Mittellappen	cT3 pN0 cM0 IIB	PEC	PR/SD	SD / nicht abgrenzbar	RILT / nicht abgrenzbar
P3	Untelappen links	cT1b cN0 cM0 IA2	PEC	SD/PR	PD/PD	PD/PD
P4	Links zentral	cT4 cN3 cM0 IIIC	PEC	PR/PD	Verstorben	
P5	Oberlappen rechts	cT4 cN3 cM0 IIIC	PEC	PR/PR	RILT/RILT	Nicht erschienen
P6	Oberlappen links	cT3 cN2 cM0 IIIB	Adeno	PR/PR	Operiert und danach aus der Untersuchung ausgeschlossen	
P7	Untelappen links	cT2a pN2 cM0 IIIA	PEC	PR/PR	RILT/RILT	RILT / keine MRT
P8	Oberlappen links	cT1 cN2 pN0 IA	Keine histologische Sicherung	PR/SD	SD/PR	Nicht erschienen

P9	Oberlappen und zentral rechts	rechts	cT4 cN2 cM0 IIIB	Adeno	PR/PR	RILT/PR	RILT/PR
P10	Oberlappen und Oberlappen links	rechts	jeweils cT1b cN0 cM0 jeweils IA	Adeno	a: SD/SD b: SD/SD	a: SD/PR b: RILT/PR	Nicht erschienen
P11	Rechter Lymphknotenbulk und 4R	Hilus	cT1 cN2 cM0 IIIA	PEC	a: PR/PR b: CR/CR	a: PR / nicht abgrenzbar b: CR/CR	a: SD/PR b: CR/CR
P12	Links zentral		cT2 cN2 cM0 IIIA	PEC	PR/PR	SD/PR	SD/PR

Tabelle 5: Übersicht über die Fälle.

Ausgewählte Fälle

Patient 1: männlich, Alter bei Radiotherapie: 69 Jahre

Klinischer Verlauf:

Bei der ersten klinischen Kontrolle nach dem Therapieende konnten keine wesentlichen Symptome einer Pneumopathie festgestellt werden.

Der Patient entwickelte 6 Monate nach Ende der Radiotherapie ein Lokalrezidiv und verstarb weitere 3 Monate später an seiner Tumorerkrankung. Die Durchführung einer systemischen palliativen Therapie war aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich.

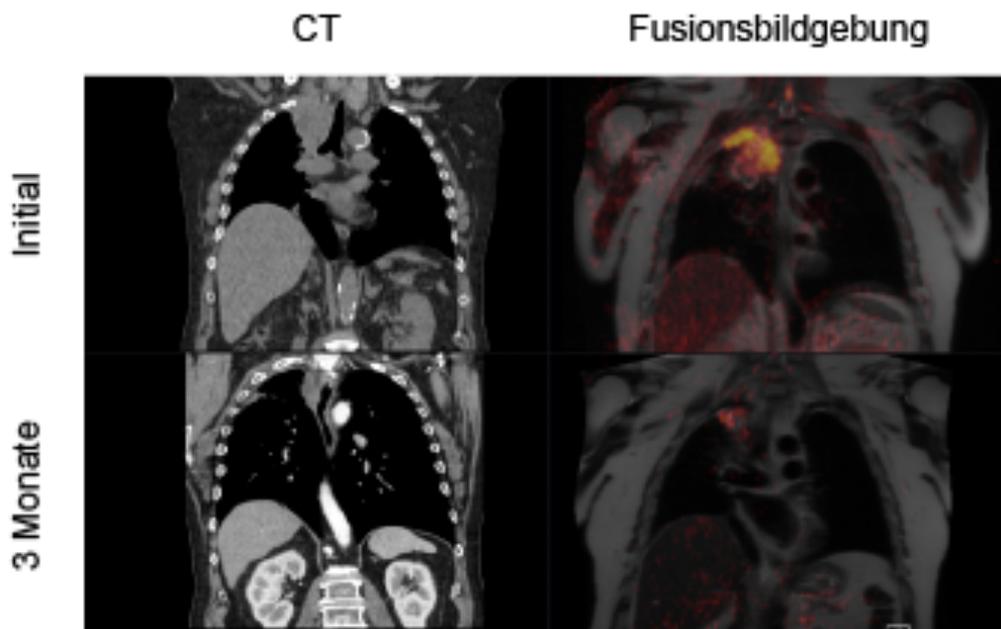


Abbildung 7: Patient 1; Vergleich der CT mit der DWI/T₂-TSE-Fusionsbildgebung; oben die initiale Bildgebung, darunter die Untersuchungen nach 3 Monaten.

CT-Verlauf: Bei der RECIST-Beurteilung bei der ersten Kontrolle nach 3 Monaten konnte eine *Stable Disease* (SD) erhoben werden, die auch nach 6 Monaten weiter bestand.

Die Volumetrie in der CT zeigte sogar eine Reduktion des Volumens um ca. 50 % des Ausgangsvolumens. Eine Zunahme des Tumolvolumens oder eine progressive Erkrankung gemäß RECIST konnte nach 6 Monaten in der CT nicht erfasst werden. Bei der Beurteilung

der Pneumonitis gab es bei der Untersuchung nach 3 Monaten keinen Hinweis auf eine RILT (Score-Wert = 0). Bei der 6-Monatskontrolle gab es deutliche bildmorphologische Hinweise auf eine RILT in der Form einer inhomogenen Konsolidierung (Score-Wert = 3).

MRT-Verlauf: Im Vergleich zur initialen Referenz-MR-Tomographie konnte bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten eine SD erhoben werden. Unter funktionellen Gesichtspunkten zeigte sich in der Tumorregion weiterhin eine veränderte Diffusionsrestriktion, die auf eine Tumorrestaktivität hindeutete (Abbildung 7).

Die RILT stellte sich mit einem Score-Wert von 0 gleich ausgeprägt wie in der CT dar. Die MRT-Bildgebung nach 6 Monaten entfiel bei diesem Patienten aufgrund einer auswärtigen Hospitalisierung.

Beurteilung: In der CT fanden sich weder nach 3 Monaten noch nach 6 Monaten Anzeichen für einen Progress. Die DWI zeigte bereits bei der Kontrolle nach 3 Monaten eine weiter bestehende Diffusionsrestriktion des Primärtumors und lieferte einen Hinweis auf eine klinisch relevante Restaktivität des behandelten Tumors. Der klinische Verlauf bestätigte diesen Verdacht eines inkompletten Tumoransprechens in der DWI-Bildgebung. Bei der Bewertung der RILT deckten sich die Bewertungen aus der CT- und DWI-Bildgebung (Abbildung 8). Genauso lag klinisch zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis auf eine Manifestation einer RILT vor.

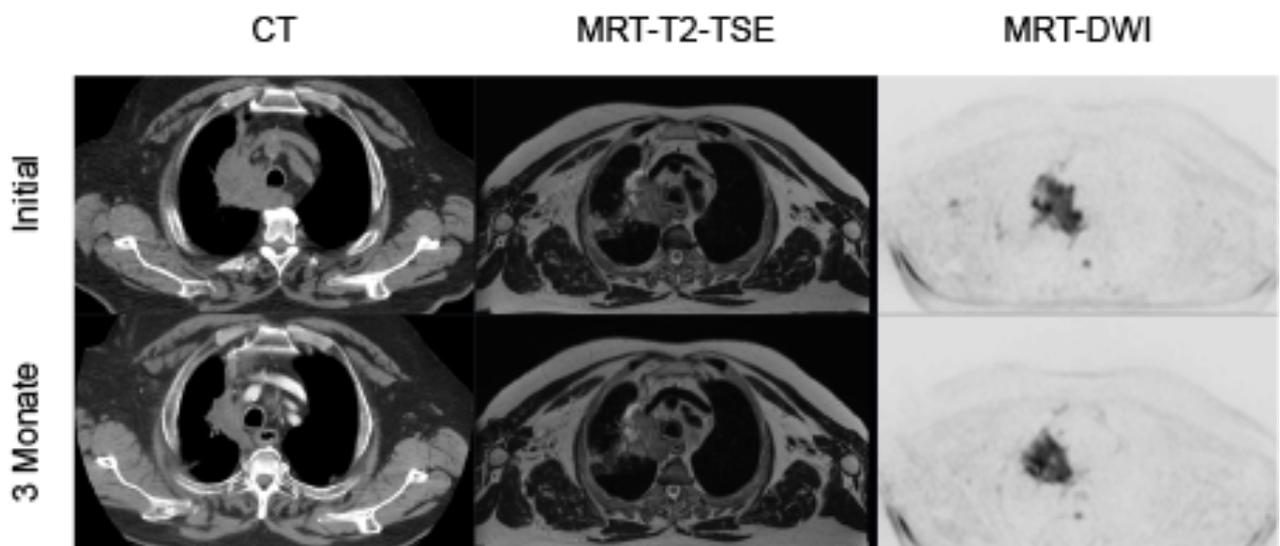


Abbildung 8: Patient 1; Übersicht repräsentativer Ausschnitte aus allen 3 Bildmodalitäten.

Patient 3: weiblich, Alter bei Radiotherapie: 75 Jahre

Klinischer Verlauf:

Klinisch war beim Follow-up des 3. Monats eine mittelgradige Belastungsdyspnoe zu erheben, die aber bereits vor dem Bestrahlungsbeginn bei bekannter COPD bestand. Ein Reizhusten oder vergleichbare Symptome, die man mit einer radiogenen Pneumopathie hätte assoziieren können, bestanden nicht. Auch nach 6 Monaten konnten keine neuen relevanten Beschwerden erhoben werden.

Im Oktober 2014 erfolgte die bioptische Sicherung eines Rezidivs des Lungenkarzinoms im linken Unterlappen und im November die Einleitung einer palliativen Chemotherapie (Stadium im Rezidiv: rcT3 rcN2 rcM0). Es wurde ein Zyklus mit Carboplatin und Gemcitabinen appliziert. Die Patientin verstarb im Januar 2015 an den Folgen des lokalen Tumorprogresses vor der Applikation des zweiten Zyklus.

Symptome einer RILT lagen im gesamten Verlauf nicht vor.

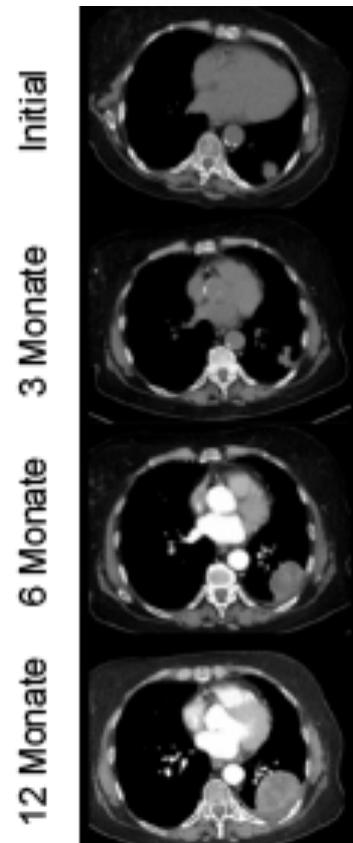


Abbildung 9: Patient 3; CT-Verlauf.

CT-Verlauf: In der CT nach 3 Monaten wurde das Therapieergebnis noch als *SD* gewertet, bei Reduktion des Volumens auf ein Drittel des initialen Wertes.

Bei der Kontrolle nach 6 Monaten wurden erstmals das Rezidiv des Primarius und eine lymphogene Aussaat beschrieben. Der Progress bestand trotz laufender Chemotherapie auch nach 12 Monaten und wurde in der CT weiter als *PD* gewertet (siehe Abbildung 9).

Bildmorphologische Hinweise auf eine RILT lagen zu keinem Zeitpunkt während des Follow-ups vor.

MRT-Verlauf: Die Auswertungen der MRT-Sequenzen zeigten eine gute Übereinstimmung mit denen der CT. Während die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten noch als *SD* gewertet wurden, lag nach 6 und 12 Monaten analog zur CT eine *PD* vor. Eine RILT konnte auch in der MRT nicht festgestellt werden.

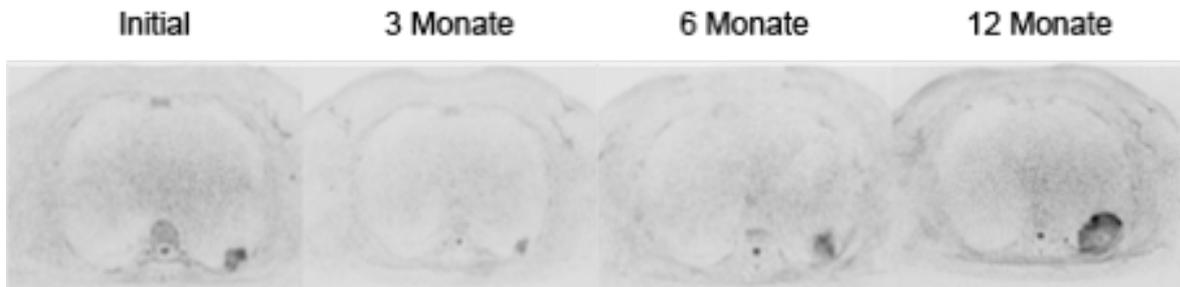


Abbildung 10: Patient 3; DWI-Verlauf; selbst im Nadir nach 3 Monaten zeigt sich eine weiterbestehende Diffusionsrestriktion des Primarius. Die folgenden Kontrollen zeigen einen weiteren Progress und decken sich mit dem progressiven klinischen Verlauf.

Die DWI-Sequenz zeigte bereits nach 3 Monaten eine weiter bestehende Diffusionsrestriktion der Tumorregion. Eine weitere Zunahme der Diffusionsrestriktion war bereits nach 6 Monaten erkennbar, und sie setzte sich bei der Untersuchung nach 12 Monaten abermals fort.

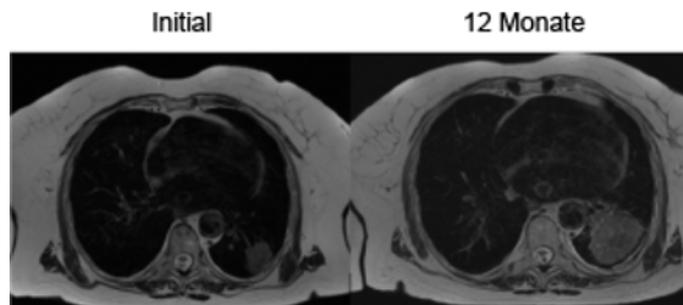


Abbildung 11: Patient 3; Vergleich der initialen T_2 -TSE mit der Kontrolle nach 12 Monaten; eine Pneumopathie lag bis zum Ende der Untersuchung nicht vor.

Beurteilung: Sowohl der klinische Verlauf als auch die Auswertung der CT werden von den MRT-Sequenzen adäquat nachvollzogen. Die Auswertung nach RECIST ist in diesem Fall nahezu deckungsgleich, bis auf eine geringe Diskrepanz bei der Untersuchung nach 3 Monaten. Eine RILT lag sowohl klinisch als auch bildgebend nicht vor.

Patient 8: männlich, Alter bei Radiotherapie: 74 Jahre

Klinischer Verlauf:

Beim Follow-up nach 3 Monaten zeigte der Patient eine unveränderte Belastungsdyspnoe bei vorbekannter COPD. Bei den durchgeführten Kontroll-Bildgebungen konnte ein Ansprechen der Tumorerkrankung verzeichnet werden.

Nach 6 Monaten gab der Patient eine maximale Gehstrecke von 150 Metern an mit einer deutlichen Verschlechterung der Belastungsdyspnoe. Beim Follow-up nach 12 Monaten reduzierte sich die Gehstrecke auf 50 Meter und der Patient klagte über einen trockenen Reizhusten. Er beendete das Follow-up ohne klinischen Anhalt für eine strahleninduzierte Pneumopathie oder einen Progress der Tumorerkrankung.

Der Patient erschien leider nicht zur Bildgebung im Rahmen der 12-Monatskontrolle.

Allerdings fanden sich bei einer weiteren Recherche zum weiteren Verlauf nach Studienende keine Anhaltspunkte für einen Tumorprogress oder höhergradige Strahlennebenwirkungen. Dokumentiert wurde allerdings im späteren Verlauf eine infektassoziierte Exazerbation der bereits vorbekannten COPD, an der der Patient ca. 4 Jahre nach dem Abschluss der Strahlentherapie im Rahmen eines globalen respiratorischen Versagens verstarb.

CT-Verlauf: Bei der Untersuchung nach 3 Monaten konnte in der CT eine Abnahme von ca. 35 % des ursprünglichen LD verzeichnet werden. Nach RECIST zeigte sich eine PR. Bei der Kontrolle nach 6 Monaten betrug die Abnahme des Primarius weitere 13 %. Bei der CT-Kontrolle nach 3 Monaten konnte zunächst keine RILT nachgewiesen werden. Erst nach 6 Monaten zeigten sich Hinweise auf eine RILT. Das Ausmaß wurde mit einem Score-Wert von 2 in der CT beurteilt.

MRT-Verlauf: Die Rückbildung des Primarius um ca. 29 % in Bezug auf den LD war nach RECIST als *SD* zu beurteilen. Nach 6 Monaten wurde eine weitere Rückbildung des Primarius um 40 % verzeichnet und entsprechend als PR gewertet. Bei der Kontrolle nach 3 Monaten konnte in der MRT kein Anzeichen für das Vorliegen einer RILT detektiert werden. Retikuläre Veränderungen im Lungenparenchym wurden in der entsprechenden MRT-Sequenz analog zum Scoring-System mit einem Wert von 1 belegt.

Beurteilung: Die Diskrepanz bei der Beurteilung der beiden Bildmodalitäten nach RECIST ergab sich durch einen Unterschied von $< 6\%$ des als Referenz gewählten initialen LD des Primarius. Ansonsten ist in beiden Bildmodalitäten eine Rückbildung des Primärtumors zu verzeichnen. Eine große Divergenz ergibt sich bei der Untersuchung nach 6 Monaten sowohl in Bezug auf die Beurteilung nach RECIST als auch deutlich in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Größe des Primarius. Hier zeigt sich das Potenzial der DWI-Sequenz, den Primarius von der umliegenden radiogenen Veränderung des Lungenparenchyms abzugrenzen.

Der klinische Verlauf des Patienten und der im weiteren Verlauf fehlende Hinweis auf ein Rezidiv oder einen Progress der initialen Erkrankung weisen in diesem Fall auf die Validität der klinischen Aussagen aus den MRT-Datensätzen hin. In der Auswertung der radiogenen Veränderungen ergaben sich auch hier wieder Unterschiede bei der Beurteilung. Während sich die Beurteilungen in der CT und in der MRT noch bei der Untersuchung nach 3 Monaten entsprechen, wird nach 6 Monaten die Ausprägung der RILT in der MRT als niedriger bewertet. Inwieweit diese Pneumopathie Auswirkungen auf die klinische Präsentation des Patienten hatte, ist schwer zu fassen. Formal sind die Ausprägungen in den Bildgebungen nachweisbar, allerdings handelt es sich um einen kleinen peritumoralen Bereich in der oberen apikalen Lunge. Es lässt sich spekulieren, dass somit die radiogene Schädigung nur einen kleinen Beitrag an den Gesamtbeschwerden des Patienten leistete; letztlich war es die exazerbierte COPD, an welcher der Patient verstarb.

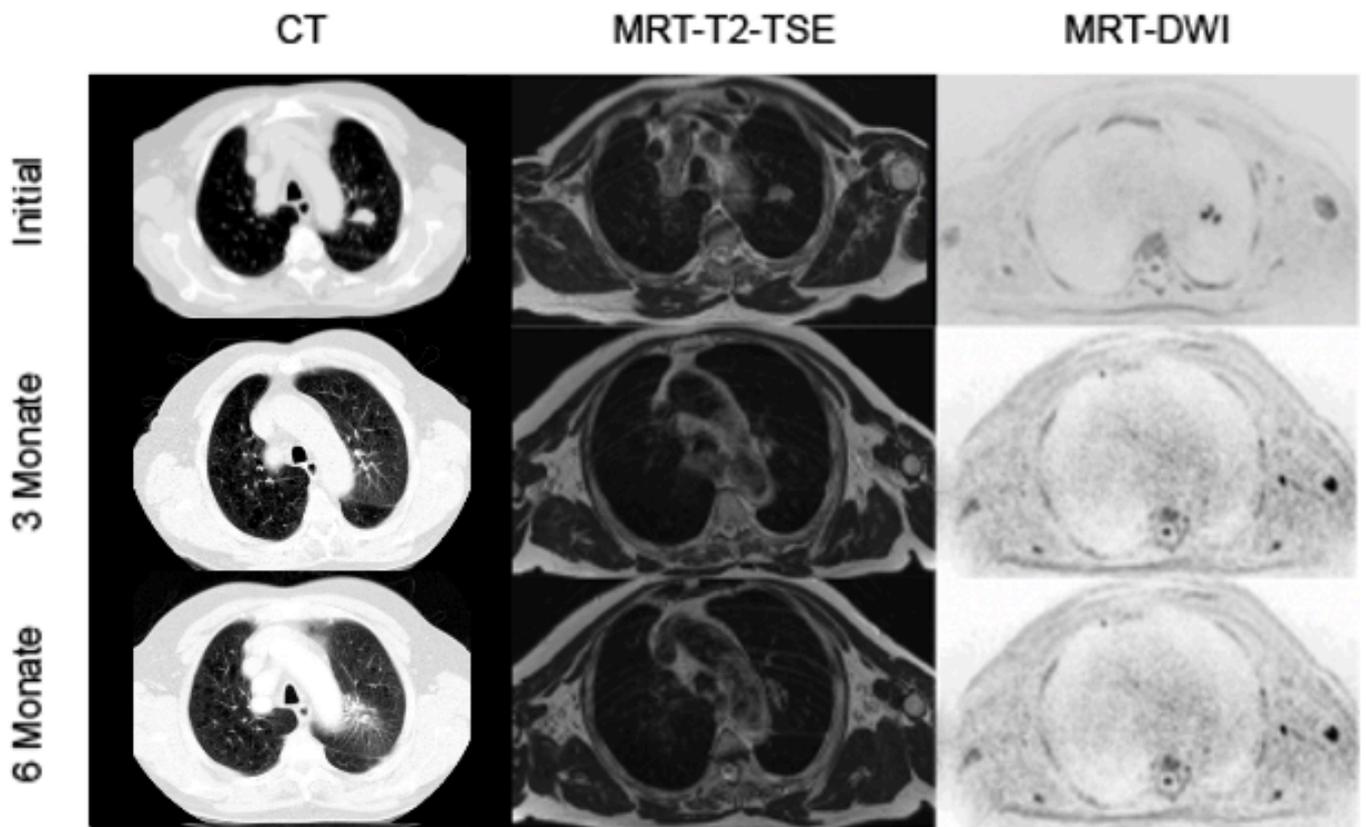


Abbildung 12: Patient 8; die Übersicht zeigt sehr deutlich, wie sich der Primarius im erfassten Verlauf in allen Modalitäten zurückbildet. Es finden sich zwar bildmorphologische Zeichen einer RILT in der CT, allerdings handelt es sich dabei nur um einen kleinen peritumoralen Bereich, sodass die klinischen Beschwerden des Patienten am ehesten auf die bekannte COPD zurückgeführt werden können.

Patient 9: weiblich, Alter bei Radiotherapie: 61 Jahre

Klinischer Verlauf: Im Rahmen des ersten Follow-ups klagte die Patientin über nächtlichen Reizhusten und eine leichte Dyspnoe. Die klinische Untersuchung der Lunge war unauffällig. Im Rahmen der 6-Monatskontrolle konnte keine weitere klinische Verschlechterung festgestellt werden. Ein zu diesem Zeitpunkt vorliegendes verschärftes Atemgeräusch ging zurück auf eine Bronchitis, die im Verlauf folgenlos ausheilte. Im Mai 2015 wurden bei einem vorausgehenden klinischen Verdacht in einer MRT-Bildgebung Hirnmetastasen gesichert, die in der Folge mittels einer Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden. Die Patientin verstarb nach weiteren 6 Monaten in einem heimatnahen Hospiz infolge der zerebralen Metastasierung.

CT-Verlauf: Bei der Untersuchung nach 3 Monaten wurde eine Rückbildung des Primarius um ca. 32 % hinsichtlich des LD eruiert, was einer PR entsprach. Eine weitere CT-basierte Auswertung des Tumoransprechens war aufgrund einer Fibrose sowohl in der 6- als auch in der 12-Monatskontrolle nicht möglich. Die RILT wurde bereits bei der Kontrolle nach 3 Monaten mit dem Höchstwert von 3 belegt. Das Ausmaß der RILT hielt sich konstant bei einem Score-Wert von 3 in der CT.

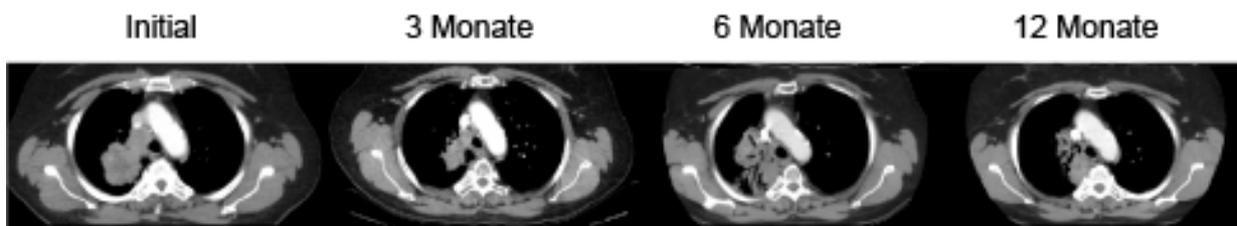


Abbildung 13: Patient 9; CT-Verlauf; eine Rückbildung des Primarius ist im 3. Monatsintervall noch erkennbar, ab dem 6. Monatsintervall wird die Darstellung bereits durch die RILT überlagert.

MRT-Verlauf: Die Auswertung der MRT zeigte bei der Kontrolle bei der Untersuchung nach 3 Monaten eine Rückbildung des LD des Primarius um ca. 35 %. Diese Rückbildung wurde als PR gewertet. Eine weitere Rückbildung des LD um ca. 49 % nach 6 Monaten und ca. 40 % nach 12 Monaten wurde weiterhin als PR gewertet. Die inhomogene Konsolidierung bei der Untersuchung nach 3 Monaten in der MRT wurde entsprechend mit einem Score-Wert von 2 belegt. Eine Zunahme der radiogenen Veränderungen bei der Kontrolle nach 6 Monaten wurde als Maximalvariante der Ausprägung radiogener Veränderungen gewertet und entsprechend mit dem Wert 3 belegt.

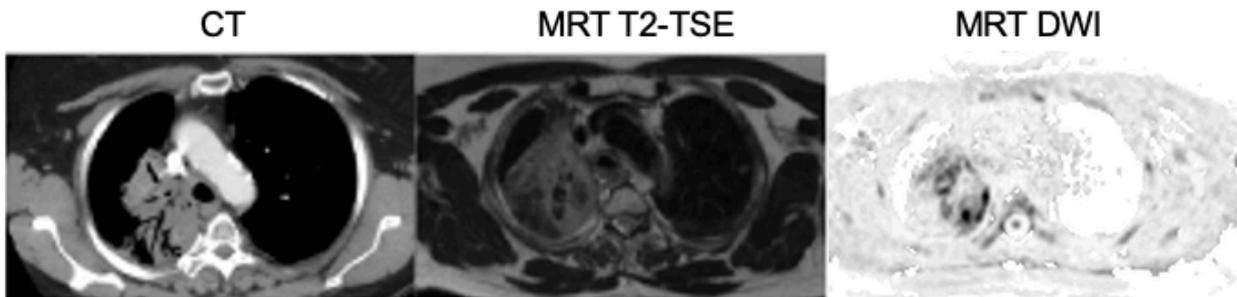


Abbildung 14: Patient 9; direkter Vergleich zwischen CT und den MRT-Sequenzen im 6-Monatsvergleich; in beiden Bildmodalitäten ist die RILT deutlich darstellbar, eine Beurteilung de Primarius gelingt allerdings nur mit Einschränkungen in der CT und der T₂-TSE-Sequenz der MRT. In der MRT-DWI-Sequenz ist weiterhin die Diffusionsrestriktion als Hinweis auf eine biologische Aktivität des Primarius darstellbar.

Auch bei der Kontrolle nach 12 Monaten konnte keine Rückbildung der radiogenen Veränderungen verzeichnet werden, sodass der Wert von 3 weiterhin bestehen blieb.

Beurteilung: Die in beiden Untersuchungsmodalitäten beschriebene RILT blieb im Verlauf ohne wesentliche klinische Penetranz. Bei diesem Fall ist besonders hervorzuheben, dass wegen der bestehenden RILT – im Gegensatz zur CT – weiterhin in der MRT eine Beurteilung des Primarius möglich war (vergleiche Abbildung 14). An einem solchen Fall zeigt sich insofern ein klarer informationeller Mehrwert bei der Beurteilung des Primarius durch die MRT-Sequenz.

Patient 12: männlich, Alter bei Radiotherapie: 68 Jahre

Klinischer Verlauf:

Bereits bei der 3-Monatskontrolle klagte der Patient über Luftnot und ausgeprägten Reizhusten. Im weiteren Verlauf verstärkte sich diese Symptomatik und der Patient stellte sich mit Sprechdyspnoe außerplanmäßig nach einem Monat erneut vor. Eine infektiologische Genese konnte ausgeschlossen werden und es wurde eine Hochdosis-Cortisontherapie unter stationären Bedingungen eingeleitet. Unter der Therapie stellte sich eine deutliche Besserung der Dyspnoe-Symptomatik ein und die Cortison-Behandlung konnte im Verlauf eingestellt werden. Bei vorbekanntem Upside-down-Magen musste im Rahmen der Genese auch an eine Mikroaspiration von Magensaft gedacht werden. Eine Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren wurde eingeleitet.

Im Rahmen der letzten klinischen Kontrolle nach 12 Monaten klagte der Patient über eine ausgeprägte Ruhedyspnoe. Die CT nach 12 Monaten zeigte eine Lungenfibrose auch in Parenchymanteilen, die weit außerhalb des Bestrahlungszielvolumens lagen.

Der Patient verstarb 25 Monate nach erfolgter Radiotherapie im Rahmen eines respiratorischen

Versagens unter der weiter progredienten Lungenfibrose. Klinisch lag zu keinem Zeitpunkt ein fassbarer Anhaltspunkt für ein Rezidiv der Karzinomerkrankung vor.

CT-Verlauf: In diesem Fall waren bereits vor Initiierung der Radiochemotherapie Veränderungen des Lungenparenchyms zu erkennen. Diese wurden als chronisch entzündliche Veränderungen der Lunge durch Aspiration bei bekanntem Upside-down-Magen bewertet (siehe Abbildung 15). Bei der Kontrolle nach 3 Monaten konnte in der Computertomographie mit der Abnahme des initialen LD um 1/3 ein Ansprechen auf die Therapie und nach RECIST eine PR erhoben werden. Bei der Kontrolle nach 6 und 12 Monaten kam es jeweils zu einer weiteren Größenabnahme um > 25 %. Eine radiogene Veränderung der Lunge konnte bei der Untersuchung nach 3 Monaten nicht diagnostiziert

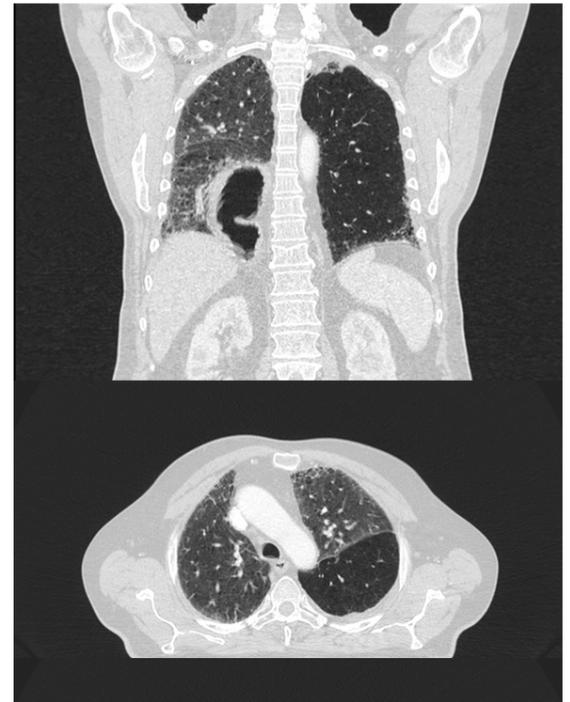


Abbildung 15: Patient 12; initiales CT als Axialschnitt und als rekonstruierter Frontalschnitt; dargestellt ist der Upside-down-Magen im Frontalschnitt. Im Lungenfenster sind bereits prätherapeutisch milchglasartige Veränderungen zu erkennen.

werden. Nach 6 Monaten wurde die RILT mit einem Score-Wert von 1 belegt und nach 12 Monaten wurde ein Score-Wert von 2 erhoben.

MRT-Verlauf: Die Abnahme des initialen LD um ca. 30 % nach 3 Monaten führte gemäß RECIST zu einer Bewertung des Ansprechens als PR.

Dieser Trend setzt sich bei den Kontrolluntersuchungen nach 6 und nach 12 Monaten fort. Der Tumor nahm zwischen den erfolgten Kontrolluntersuchungen weiterhin deutlich ab: nach 6 Monaten um ca. 35 % und nach 12 Monaten nochmals um ca. 45 %. Diese Entwicklung wurde in der MRT durchgängig als PR gewertet.

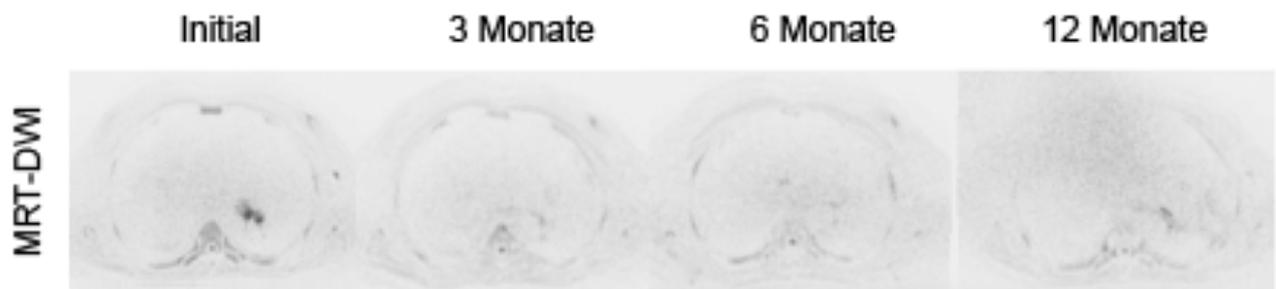


Abbildung 16: Patient 12; DWI-Sequenzen im Verlauf; es zeigen sich im gesamten Verlauf keine erneute Manifestation eines klinisch relevanten Tumors und keine Neumanifestation der initialen Diffusionsrestriktion.

Die Auswertung der MRT der radiogenen Pneumopathie deckte sich mit der Auswertung der Computertomographie. Nach 3 Monaten konnte auch hier kein Nachweis einer radiogenen Veränderung gefunden werden. Nach 6 Monaten lagen nur retikuläre Veränderungen vor, die gemäß dem Scoring-System mit einem Wert von 1 belegt wurden. Die deutlichste Ausprägung von Veränderungen des Lungenparenchyms fand sich bei der Kontrolle nach 12 Monaten mit einem Score-Wert von 2.

Beurteilung: Die MRT zeigt in diesem Fall ein deutlich besseres Ansprechen des Primarius als die CT. Das Ansprechen in der MRT korreliert hier also besser mit dem rezidivfreien klinischen Verlauf. Letztlich ergibt sich dennoch keine Divergenz zwischen CT und MRT, aus der sich therapeutische Konsequenzen ergeben hätten.

In beiden Bildmodalitäten konnten Veränderungen der Lunge bei den Kontrollen nach 6 und 12 Monaten beschrieben werden, die im Verlauf mit einer klinisch manifestierten Dyspnoe-

Symptomatik korrelierten. Aus dem klinischen Verlauf konnten keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Genese gezogen werden. Bereits in der prätherapeutischen CT-Bildgebung zeigten sich – sehr diskrete – fibrotische Parenchymveränderungen. In der Retrospektive ist von einer tumor- oder therapiebedingten Aktivierung einer vorbestehenden pulmonalen Fibrose am ehesten als Folge der chronischen Magensäureaspiration bei Upside-down-Magen auszugehen.

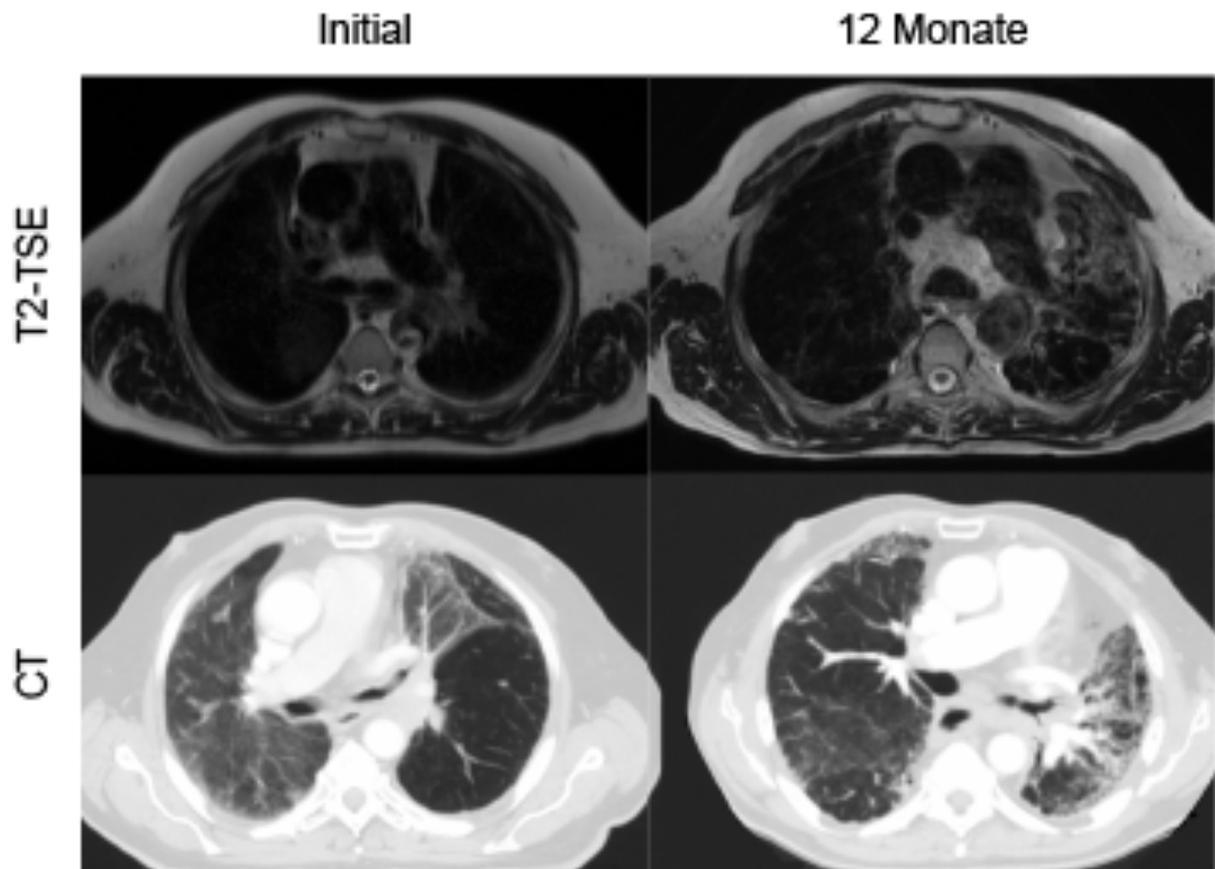


Abbildung 17: Patient 12; Vergleich zwischen CT und T₂-TSE-Sequenz; deutlich zeigen sich Veränderungen der Lunge erst nach 12 Monaten in der MRT, die initialen Veränderungen des Lungenparenchyms sind nur im CT-Lungenfenster darstellbar.

Vergleich der längsaxialen Durchmesser der Tumore und ihre Bewertung nach RECIST in DWI und CT

Bei der Auswertung der prozentualen Unterschiede des LD zwischen den korrespondierenden Bildmodalitäten erfolgte zunächst ein nicht parametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Nach 3 Monaten lagen 12 Bilddatenpaare von CT- und MRT-Datensätzen vor und 13 Tumorlokalisationen konnten anhand dieser Bilddatensätze beurteilt werden. Bei MRT und CT gibt es in Bezug auf die mittlere prozentuale Veränderung der Tumorgöße keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bildmodalitäten: CT (-33.3 % [-72.0 % bis 5.0 %]) vs. DWI (-31.9 % [-76.0 % bis 13.9 %]) ($p = 0.6221$).

Bei der Kontrolle nach 3 Monaten trat keine die Auswertung beeinflussende RILT auf.

Bei einem Fall wurde der Status der Erkrankung in der DWI als PR und in der CT als Stable Disease gewertet. Die Abnahme des Primarius war in der DWI deutlich größer als bei der CT (-9.4 % in der CT vs. 31.9 % in der DWI).

In Bezug auf die Einordnung in die RECIST-Kategorien lag in 2 Fällen eine weitere Differenz vor. Bei diesen wurde das Ansprechen in der CT als PR und in der DWI als SD gewertet. Hier ist anzumerken, dass es sich in diesen 2 Fällen um einen nominell geringen Unterschied handelte, der jedoch zur Einordnung in die unterschiedlichen Kategorien führte.

Im gesamten Kollektiv lässt sich bei der Auswertung des Ansprechens des Primärtumors durch eine Ausmessung des LD keine wesentliche Divergenz zwischen den Bildmodalitäten beschreiben (69.2 mm in der DWI vs. 59 mm in der CT).

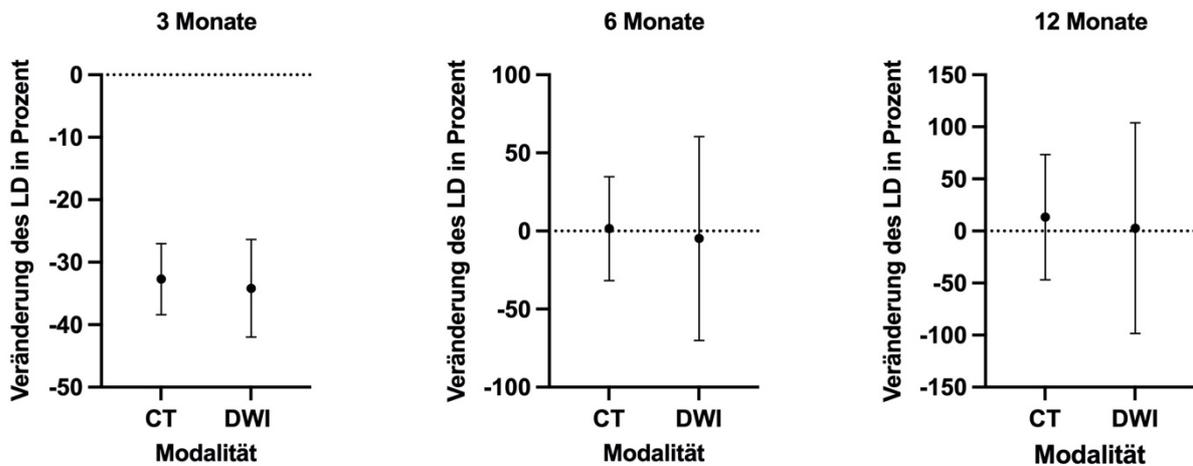


Abbildung 18: Vergleich der prozentualen Veränderungen des LD in CT und DWI; Untersuchung zu den jeweiligen Kontrollzeitpunkten nach 3, 6 und 12 Monaten; Bezugsgröße ist jeweils die vorangegangene Untersuchung bzw. im Fall der 3-Monatskontrolle die initiale Bildgebung. Unpaarige Datensätze wurden nicht berücksichtigt.

Nach 6 Monaten waren noch 5 der vorhandenen 7 Datenpaare auswertbar, weiterhin wurden in einem Fall 2 separate Läsionen abgebildet und ausgewertet. Ein Patient versäumte aufgrund einer Hospitalisierung die MRT-Bildgebung, ein Patient verstarb und ein weiterer Patient wurde aus der weiteren Studie ausgeschlossen, da der Tumor ein resektables Stadium erreicht hatte und deshalb eine chirurgische Resektion des Tumors erfolgte. Es erfolgten in diesem Fall keine studienbezogenen Bildgebungen mehr.

Bei der Auswertung nach RECIST 1.1 wurde in 3 Fällen in der MRT die Tumor-Remission als PR, in der CT aber als SD bewertet. In einem Fall wurde die Erkrankung in der CT als SD gewertet, in der MRT wurde sie dagegen als PD erfasst. Der folgende Krankheitsverlauf hat die in der DWI getroffene Einschätzung in einer nicht studienbezogenen CT-Bildgebung 3 Monate später bestätigt.

3 CT-Bilddatensätze konnten wegen einer Fibrose nicht ausgewertet werden, wobei nur eines der Datensatzpaare aufgrund der Fibrose sowohl in der CT als auch in der DWI nicht ausmessbar war. Die beiden erstgenannten Datenpaare zeigten in der DWI jeweils eine PR. Die auswertbaren Datensätze zeigten auch bei der Auswertung der mittleren prozentualen Veränderung keinen Unterschied zwischen CT und DWI:

CT (4.2 % [-45.8 % bis 69.0 %]) vs. DWI (-35.2 % [-48 % bis 122.8 %]) ($p > 0.99$).

Nach 12 Monaten standen nur noch 3 auswertbare Datenpaare für eine Auswertung zur Verfügung, wobei in einem dieser Fälle wie bereits in der gesamten Auswertung 2 separat betrachtete Läsionen vorlagen. Somit lagen insgesamt 4 korrespondierende Abbildungen der Läsionen vor.

In einem Fall lag zwar eine CT-Bildgebung vor, es fehlte aber die korrespondierende MRT. In den 2 weiteren Fällen war der CT-Datensatz aufgrund einer Fibrose nicht beurteilbar, in einem dieser beiden Fälle war auch der korrespondierende DWI-Datensatz aufgrund einer Fibrose nicht auswertbar.

Bei den Datensatzpaaren, bei denen eine Einschätzung nach RECIST möglich war, stimmte die Auswertung zwischen CT und DWI in 2 Fällen überein.

Ein Patient hatte einen metastatischen Tumorprogress und verstarb im weiteren Verlauf an Hirnmetastasen. Bezogen auf die im Rahmen der Studie ausgewertete Primärtumorformation bestand Deckungsgleichheit nach RECIST 1.1. Im anderen Fall lag bei CT und DWI eine *CR* vor. Bei den beiden Fällen, in denen die Auswertungen von CT und MRT divergent zueinander waren, wurde der Primärtumor in der CT jeweils als *SD* gewertet und in der DWI als *PR*.

Die mittlere prozentuale Veränderung zeigte auch bei den Kontrollen nach 12 Monaten keinen Unterschied zwischen CT und DWI: *CT* (-20.0 % [-23.0 % bis 82.8 %]) vs. *DWI* (-39.5 % [-63.6 % bis 153.6 %]) ($p > 0.99$). Diese Auswertung bietet ebenfalls aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistisch signifikante Validität.

Vergleich der Volumetrie bei CT und DWI

Zur Auswertung der Volumetrie lag zu den jeweiligen Zeitpunkten dieselbe Anzahl korrespondierender Bilddatensätze wie zur Auswertung nach RECIST vor. Dabei wurde das Volumen zunächst als absolute Maßzahl erfasst, und im Folgenden verglichen mit der prozentualen Veränderung des gemessenen Tumervolumens. Statistisch erfolgte ebenfalls die Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Bei der Kontrolle nach 3 Monaten lag die mittlere prozentuale Veränderung des Volumens bei -84.2 % (-95.7 % bis -36.4 %) in der CT und bei -91.7 % (-95.8 % bis -59.6 %) in den korrespondierenden DWI-Datensätzen. Nach 6 Monaten wurde eine mittlere Veränderung von -29.9 % (-84.0 % bis 228.6 %) bei der Auswertung der CT und von -34.2 % (-89.0 % bis 204.5 %) im Rahmen der Messungen in der DWI erfasst.

Zum Kontrollzeitpunkt nach 12 Monaten lag die Veränderung von -68.29 % (-95.88 % bis 564.7 %) im CT-Datensatz und eine mittlere Veränderung von 89.11 % (-98.26 % bis 427.1 %) in der MRT vor.

Der Unterschied bei den Kontrollen nach 3 Monaten ($p = 0.58$), 6 Monaten ($p = 0.31$) und nach 12 Monaten ($p = 0.25$) war jeweils nicht signifikant.

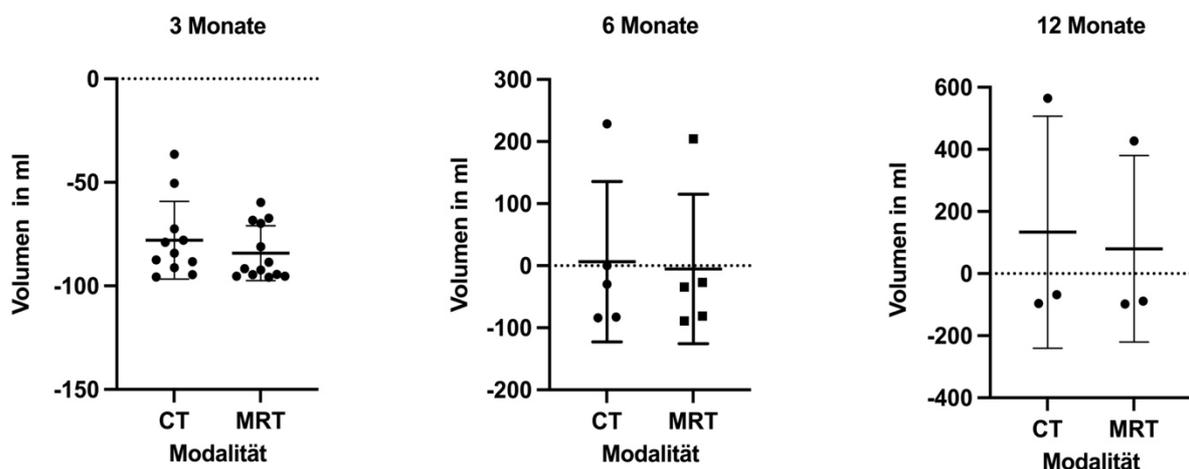


Abbildung 19: Vergleich der Tumervolumina zwischen CT und DWI zu den jeweiligen Kontrollzeitpunkten; unpaare Datensätze wurden nicht berücksichtigt.

Auswertung der RILT

Aus der 3-Monatsuntersuchung lagen 12 Bilddatenpaare vor, die zur Auswertung der RILT zur Verfügung standen.

Nach 6 Monaten umfasste das auswertbare Kollektiv noch 10 Datenpaare und nach 12 Monaten standen noch 6 Datenpaare zur Verfügung.

Bei der Untersuchung nach 3 Monaten bestand eine gute Übereinstimmung ($r = 0.88$) zwischen CT und MRT in Bezug auf die Schweregrade der RILT.

Sowohl bei der Auswertung der CT (Range: 0–3 [mittlere Standardabweichung: 1.2 ± 1.3]) als auch bei der Auswertung der MRT lag der mediane Score-Wert bei 1 (Range: 0–2 [mittlere Standardabweichung: 0.9 ± 0.9]).

Nach 6 Monaten war die Übereinstimmung zwischen den Bildmodalitäten nur noch mäßig ($r = 0.50$). Der Mittelwert in der CT betrug 3.0 (Range: 0–3 [mittlere Standardabweichung: 2.2 ± 1.0]). Für das MRT betrug der Mittelwert 1.5 (Range: 0–3 [mittlere Standardabweichung: 1.5 ± 0.85]) Insgesamt war bei den Untersuchungen nach 6 Monaten die Übereinstimmung zwischen den Auswertungen aus der MRT und der CT am geringsten.

Nach 12 Monaten lag erneut eine sehr gute Übereinstimmung zwischen CT und MRT vor ($r = 0.90$). Der Mittelwert des Score-Werts aus der CT-Auswertung betrug 2.5 (Range: 0–3 [mittlere Standardabweichung: 1.83 ± 1.47]) und der Mittelwert der MRT-Auswertung betrug 2.0 (Range: 0–3 [mittlere Standardabweichung: 1.6 ± 1.37]).

	SCORE-AUSWERTUNG NACH 3 MONATEN				SCORE-AUSWERTUNG NACH 6 MONATEN				SCORE-AUSWERTUNG NACH 12 MONATEN			
	MR0	MR1	MR2	MR3	MR0	MR1	MR2	MR3	MR0	MR1	MR2	MR3
CT 0	36	7	0	0	10	0	0	0	34	0	0	0
	(5)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)
CT 1	7	7	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
CT 2	0	0	14	0	0	10	20	0	0	0	17	0
	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
CT 3	0	0	29	0	0	20	20	10	0	0	17	34
	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(2)	(2)	(1)	(0)	(0)	(1)	(2)

Tabelle 6: Vergleich der Score-Werte aus CT und MRT nach 3, 6 und 12 Monaten; Angaben in Prozent der Gesamtzahl der Patienten (gerundet auf ganze Zahlen) zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; in Klammern jeweils die absolute Anzahl.

Die Veränderung der ADC-Werte im zeitlichen Verlauf

Die statistische Auswertung der Veränderung der durchschnittlichen ADC-Werte über den Verlauf der Untersuchungszeitpunkte erfolgte mittels Rangkorrelationsanalyse nach *Spearman* und mittels t-Test nach Wilcoxon. Die mittlere Fläche der ROI lag bei $99.1 \text{ mm}^2 \pm 6.9 \text{ mm}^2$. Es wurden die mittleren sowie maximalen ADC-Werte erfasst und der Durchschnittswert der ADC-Werte im Kollektiv errechnet. Für die mittleren ADC-Werte des Kollektivs ergeben sich folgende Werte: initialer Untersuchungszeitpunkt: $1113 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 127 \text{ mm}^2/\text{s}$; 3-Monatsuntersuchung: $1500 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 144.6 \text{ mm}^2/\text{s}$; 6-Monatsuntersuchung: $1258 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 104.8 \text{ mm}^2/\text{s}$, und für die 12-Monatsuntersuchung: $1421 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 251.5 \text{ mm}^2/\text{s}$; ($p = 0.0093$). Die maximalen ADC-Werte lagen im Durchschnitt initial bei $1533 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 133.9 \text{ mm}^2/\text{s}$, bei der Kontrolle nach 3 Monaten bei $1940 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 147.9 \text{ mm}^2/\text{s}$, nach 6 Monaten bei $1797 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 150.9 \text{ mm}^2/\text{s}$ und nach 12 Monaten bei $2100 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 477.8 \text{ mm}^2/\text{s}$. Sowohl für den mittleren ADC-Wert als auch für den maximalen ADC-Wert kann hier ein Anstieg im Verlauf beschrieben werden. Zwischen der initialen Untersuchung und den mittleren und maximalen ADC-Werten der 3-Monatskontrolle konnte im Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten nachgewiesen werden (für die mittleren ADC-Werte: $p = 0.021$, für die maximalen ADC-Werte: $p = 0.021$). Beim Vergleich der mittleren ADC-Werte lassen sich zwischen den Kontrollen nach 3 Monaten und 6 Monaten sowie den Kontrollen nach 6 Monaten und 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

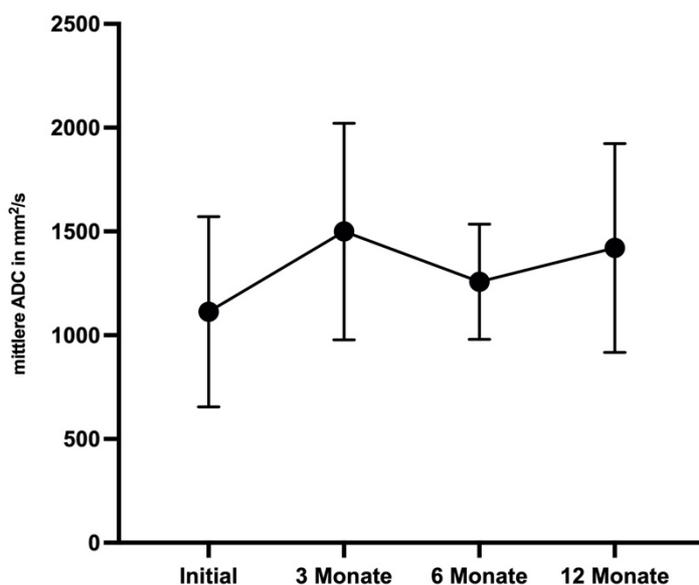


Abbildung 20: Mittlere ADC-Werte aller Tumore des Kollektivs zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Entsprechend der Bewertung nach RECIST 1.1 erfolgte der Vergleich der mittleren ADC-Werte der Tumore mit dem jeweiligen Ansprechen PR (n = 5, Responder) mit PD (n = 2, Non-Responder).

Wie in Abb. 20 dargestellt, zeigte sich die Tendenz, dass Tumore mit anhaltender PR im Verlauf initial höhere mittlere ADC-Werte aufwiesen als jene mit PD innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Die ADC-Werte in der Gruppe der Responder waren zu allen 4 Zeitpunkten höher als bei der Gruppe der Non-Responder.

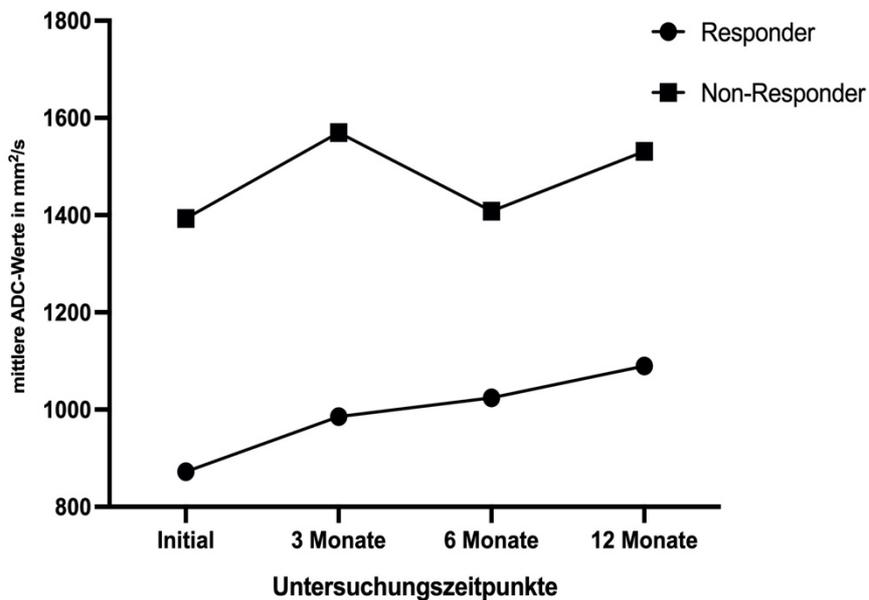


Abbildung 21: Veränderung des mittleren ADC-Wertes über die Untersuchungszeitpunkte; Responder und Non-Responder im Vergleich.

Diskussion

Diffusionsgewichtete MRT-Protokolle, die eine Bildakquisition in Untersuchungszeiten von 15 bis 30 Minuten ermöglichen, bilden eine vielversprechende Ergänzung zu dem in der S3-Leitlinie etablierten Nachsorgestandard des NSCLC mittels Thorax-CT [8, 88–90]. Die vorliegenden Daten sind die ersten veröffentlichten Daten einer longitudinalen Studie zur Analyse morphologischer und funktioneller Bildmerkmale der MRT im Vergleich zur CT in der Nachsorgediagnostik des strahlentherapeutisch behandelten Lungenkarzinoms. Vorangegangene Studien untersuchten hauptsächlich die Vergleichbarkeit zwischen CT bzw. PET-CT und MRT vor einer Therapie [81, 89]. Fleckenstein et al. konnten bereits zeigen, dass es bei der Bestimmung des prätherapeutischen Tumolvolumens eine hohe Übereinstimmung zwischen den PET-CT-Aufnahmen und den Aufnahmen der DWI gibt [81].

In der Verlaufskontrolle findet das FDG-PET seine Anwendung vor allem im Rahmen der Validierung möglicher Lokalrezidive, wenn sich ein entsprechender Hinweis bei der CT-Verlaufskontrolle ergibt [91]. Die Aktivität des FDG-Tracers ist dabei aber auch häufig erhöht in Regionen einer manifesten RILT. Hier weist die DWI sowohl hinsichtlich ihrer Verfügbarkeit als auch aus Kostengründen Vorteile im Vergleich zum FDG-PET auf.

In der hier präsentierten Arbeit war bei der 3-Monatskontrolle bei allen 12 korrespondierenden Datensätzen eine Auswertung des LD und der Volumetrie der Target-Läsionen möglich. Bezüglich des LD bei der Kontrolle nach 3 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den in der CT und in der DWI gemessenen Werten. Genauso war auch in Bezug auf die mittlere prozentuale Veränderung kein Unterschied zwischen CT und DWI darstellbar. Differenzen zwischen der Auswertung nach RECIST 1.1 ergaben sich bei der Kontrolle nach 3 Monaten nur in 2 Fällen und waren begründet in einer geringen Diskrepanz zwischen den gemessenen LDs, was jedoch formal zu einer unterschiedlichen Bewertung des Ansprechens führte.

Bei den beurteilbaren korrespondierenden CT- und DWI-Bilddatensätzen stellte sich hier ebenfalls kein Unterschied bei der mittleren prozentualen Veränderung zwischen der CT und den Messungen aus der DWI dar. Allerdings bestanden, wie bei der 3-Monatskontrolle, auch bei der 6-Monatskontrolle Unterschiede in der Bewertung nach RECIST 1.1, welche allerdings durch geringe prozentuale Unterschiede begründet waren, die zu einer Zuordnung in die angrenzende Kategorie führten.

Bei der 12-Monatskontrolle lagen nur noch 2 auswertbare korrespondierende Datensätze vor, wobei bei einem der beiden Patienten 2 Läsionen beurteilt wurden. Bei der mittleren prozentualen Veränderung konnte in der Auswertung der verfügbaren Datenpaare kein Unterschied gesehen werden, die Aussagekraft der statistischen Testung ist aber aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt.

In der Auswertung der Volumetriemessungen der Tumore konnte in den auswertbaren korrespondierenden CT- und DWI-Bilddatensätzen nach 3, 6 und 12 Monaten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden.

Bezüglich der Auswertung des Schweregrades der RILT bestand nach 3 Monaten eine gute Übereinstimmung zwischen der CT und der DWI. Dieser hohe Grad an Übereinstimmung konnte bei der 6-Monatskontrolle nicht gefunden werden. Nach 12 Monaten zeigte sich wieder eine hohe Übereinstimmung zwischen CT und DWI in der Beurteilung der RILT bei hier allerdings geringem Datenumfang.

Ein signifikanter Unterschied der mittleren und der maximalen ADC-Werte des Kollektivs konnte zwischen den initialen Messungen und den Messungen nach 3 Monaten aufgezeigt werden. Zwischen den folgenden Kontrollzeitpunkten kann nur der Trend dargestellt werden. Eine belastbare Signifikanz kann nicht erbracht werden. Bei der Einteilung nach Krankheitsverlauf in eine Gruppe der Responder und Non-Responder war bei der Gruppe der Responder bereits initial ein höherer ADC-Wert zu verzeichnen, der sich über den gesamten Verlauf fortsetzte. Ein statistisch belastbarer Beweis ist hier aufgrund der geringen Fallzahl und der relativ hohen interindividuellen Streuung der ADC-Werte aber nicht möglich, und es bleibt somit nur eine unspezifische Tendenz darstellbar.

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich in diesem Fall auch mit den Resultaten von Usuda et al., die ebenfalls zeigen konnten, dass die DWI-Sequenz posttherapeutische Rezidive von Lungenkarzinomen effektiver beurteilen kann als ein korrespondierender CT-Bilddatensatz [92]. Eine signifikante Abweichung des LD zwischen der CT und der DWI konnte in den vorliegenden Auswertungen der Daten nicht gesehen werden. Abweichungen zwischen den Bildmodalitäten in der Auswertung nach RECIST 1.1 entstanden durch einstellige prozentuale Unterschiede, die zu der Einordnung in die angrenzende Kategorie führten.

Die zweidimensionalen Messmethoden nach RECIST 1.1 sind limitiert, da schließlich die Größenveränderung einer dreidimensionalen Formation bewertet werden soll. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass die Volumetrie ein geeigneteres Mittel zur Erfassung des Tumoransprechens ist [91, 93]. Zum direkten volumetrischen Vergleich zwischen CT und MRT in der Tumornachsorge nach einer definitiven Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie des

Lungenkarzinoms liegen insgesamt nur wenige Daten vor. Die Arbeitsgruppe um Weiss et al. veröffentlichte Daten, die zeigen, dass die erfassten Tumervolumina in der CT deutlich größer waren als die erfassten Volumina in der DWI [94]. Die hier dargestellten Messungen des Volumens zeigen wiederum über alle Kontrollzeitpunkte hinweg keine relevante Abweichung der erfassten Werte zwischen der CT und der korrespondierenden DWI. Ein direkter Vergleich mit den Daten von Weiss et al. ist aber nur sehr eingeschränkt möglich. Denn während die Arbeitsgruppe um Weiss et al. ihre Nachuntersuchungen innerhalb von 3 und 6 Wochen durchführte, erfolgte die erste Untersuchung in der hier dargestellten Arbeit erst nach 3 Monaten. Auf Basis der hier präsentierten Daten scheint die DWI der CT nicht unterlegen zu sein.

Ein wichtiger Teil der strahlentherapeutischen Nachsorge besteht darin, relevante radiogene Therapiefolgen zu erfassen. Die nach 6 bis 12 Wochen auftretende RILT spielt in der Nachsorge von Patienten, die eine Strahlentherapie in der Lungenregion erhielten, eine besondere Rolle [95]. Hier gibt die Literatur eine Inzidenz von etwa 10 % der Patienten an, die nach einer Radiotherapie eine RILT entwickeln [96]. Eine Fibrose tritt definitionsgemäß nach frühestens 6 Monaten auf. Einen Ansatz zur Darstellung einer RILT bietet der Röntgen-Thorax, wobei die CT hier die sensitivere Methodik ist und aktuell den Goldstandard in der Darstellung der radiogenen Lungenveränderungen bildet [63, 95, 97]. Die MRT könnte mit der T₂-TSE-Sequenz eine Alternative zur etablierten CT bieten. Sileo et al. nutzten die MRT zur Darstellung des Lungenparenchyms bei Patienten, welche an zystischer Fibrose erkrankt waren, und zeigten hier bereits zuverlässige Ergebnisse bei der Darstellung lungenmorphologischer Veränderungen beim direkten Vergleich mit der als Standardmethode etablierten hochauflösenden Computertomographie [98]. Versuche, unter der Inhalation von Xenon-Gas radiogene Veränderungen der Lunge in der MRT darzustellen, führten bereits zu guten Resultaten [99]. Bei den hier dargelegten Daten war eine Darstellung der radiogenen Veränderungen der Lunge in den überwiegenden Fällen zuverlässig möglich.

Eine Klassifizierung der bildmorphologischen Präsentation dieser Fibroseprozesse war bereits Gegenstand der Untersuchungen von Palma et al. und Kimura et al. nach stereotaktischen Radiotherapien der Lunge [84, 100]. Für einen Vergleich zwischen der morphologischen Darstellung in der CT und der funktionellen Analyse in der DWI bei der hier dargestellten Untersuchung wurde ein individuell entwickelter Score verwendet, um die in der T₂-Sequenz schlechtere Darstellung kalzifizierender und retikulärer Veränderungen zu berücksichtigen [82, 83].

Bei den hier dargestellten, auf der MRT basierenden Daten zeigt sich eine Unterschätzung des Schweregrades der RILT hauptsächlich bei den Kontrollen nach 6 Monaten. Diese

Unterschätzungen können als Hinweis interpretiert werden auf eine Überlegenheit der CT bei der Darstellung von retikulären und kalzifizierenden Veränderungen [2, 63, 83]. Die Vorteile, die die CT hier bietet, sind nicht abzuweisen, dennoch lässt sich hier schließen, dass die atemgetriggerte T₂-TSE für sich genommen eine gute Darstellung der Feinstrukturen der Lunge ermöglicht. Klinisch relevante Befunde konnten in den meisten Fällen in der MRT verlässlich dargestellt werden. Besonders bei den 3-Monatskontrollen ergab sich eine gute Übereinstimmung. Dieser Kontrollzeitpunkt fällt in die Phase der exsudativen Prozesse und der Ausbildung des interstitiellen Ödems der intermediären Phase der RILT [67]. Die MRT bietet eine hohe Sensitivität bei der Darstellung entzündlicher Prozesse der Lunge [101]. So kann eventuell die MRT besonders in dieser Phase des radiogenen Umbaus eine verlässliche Darstellung gewähren. Allerdings fällt die verminderte Darstellung der RILT bei den 6-Monatskontrollen besonders auf. In der Spätphase des radiogenen Umbaus des Lungenparenchyms stehen vor allem fibrotische Prozesse wie die Verdickung der Alveolarsepten und die Ablagerung von Kollagen im Vordergrund [67]. Arbeiten in Bezug auf die Darstellung von Sarkoidose im Vergleich zwischen MRT und CT zeigten zwar Korrelationen für die mit der Erkrankung assoziierten entzündlichen fibrosierenden Umbauprozesse, allerdings war die Darstellung in der MRT derjenigen in der CT nicht gleichwertig [102, 103]. Der Umstand der verminderten Darstellbarkeit kollagener Veränderungen in der MRT bei den Kontrollen nach 6 Monaten könnte so zu begründen sein. Es zeigt, dass die Entscheidung, ob eine MRT ausreicht, um eine klinisch relevante RILT adäquat darzustellen, möglicherweise vom Intervall nach erfolgter Strahlentherapie abhängig ist.

Die Unterscheidung zwischen therapieassoziierten Folgen wie der RILT und einem klinisch relevanten Rezidiv des Lungenkarzinoms ist eine für den Verlauf der Behandlung entscheidende Aufgabenstellung [104]. Bereits die Ergebnisse von Munoz-Schuffenegger et al. boten gleich gute Resultate bei den Versuchen, mittels DWI-MRT rezidivverdächtige Veränderungen in der CT als solche zu bestätigen [105].

Exemplarisch zeigt der Fall P1 ein Rezidiv, das in der DWI früher als bei den CT-Untersuchungen abzugrenzen war. Das Rezidiv wurde erst einige Monate später in einer klinisch indizierten CT-Bildgebung bestätigt, welche schließlich unabhängig von der Studie erfolgte. Chang et al. zeigten, dass die Restriktionsveränderungen der Tumore in den DWI-Sequenzen Hinweise auf deren biologische Aktivität liefern [46]. Exemplarisch scheint die fortbestehende Diffusionsrestriktion im Fall P1 das sich im klinischen Verlauf bestätigte Rezidiv anzukündigen.

Im hier vorgestellten Kollektiv waren über alle Kontrollzeitpunkte gesehen insgesamt 5 CT-Datensätze aufgrund einer Fibrose nicht auswertbar; dies war hingegen nur bei 2 korrespondierenden DWI-Datensätzen der Fall. Bei den übrigen vorliegenden DWI-Datensätzen war eine Abgrenzung der Tumorläsion möglich. Somit kann die DWI-Sequenz eine wertvolle Ergänzung in Situationen sein, in denen Überlappungen von Tumor und RILT in der CT keine sichere klinische Entscheidung zulassen, was eine der Eingangshypothesen der Studie somit bestätigt.

Weiteren Aufschluss über das Tumoransprechen könnte der ADC-Wert aus der jeweils mit der DWI-Sequenz korrespondierenden ADC-Map liefern. Dabei ist der diagnostische Stellenwert des ADC-Wertes noch nicht gänzlich geklärt. Mehrere Untersuchungen konnten bereits Veränderungen des mittleren ADC-Wertes unter Radio- und/oder Chemotherapie nachweisen [46, 94, 106]. Sampath et al. konnten demonstrieren, dass ein Anstieg des ADC-Wertes um 40 % nach einem Monat nach stereotaktischer Bestrahlung der Lunge beim NSCLC mit einer höheren Rate an lokalem Therapieversagen einhergeht [107]. Im Gegensatz dazu konnten Chang et al. einen leichten Rückgang des ADC-Wertes bei den Patienten, die nicht therapeutisch ansprechen, und einen steilen Anstieg bei Patienten mit einem Therapieansprechen darstellen [46]. Weiss et al. konnten sogar zeigen, dass Patienten mit einem niedrigeren Anstieg des ADC-Wertes eine schlechtere Überlebensrate aufwiesen [94]. Bei einer Einteilung des Kollektivs nach Respondern und Non-Respondern zeigen sich bei den ersteren von beiden initial höhere durchschnittliche ADC-Werte als in der Gruppe der Non-Responder. Es kann hier nur eine Tendenz gezeigt werden, eine Aussage über den ADC-Wert als prädiktiver Faktor kann aufgrund der geringen Größe des untersuchten Kollektivs nicht getroffen werden. In verschiedenen Studien wurden uneinheitlich der durchschnittliche, der maximale oder der minimale ADC-Wert herangezogen, außerdem gibt es bisher keine verbindlichen Festlegungen über die erfasste ROI im Tumor [46, 94, 106, 107]. Im Forschungsfeld der Radiomics werden schon seit Langem ähnliche Versuche unternommen, über die voxelbasierte Auswertung messtechnischer Bildparameter (wie z. B. Dichtewerte, Diffusionseigenschaften) Erkenntnisse zu gewinnen, die über den bildmorphologischen Aspekt hinaus gehen [108]. Um vergleichbare Aussagen generieren zu können, sind standardisierte Vorgehensweisen unerlässlich [109]. Ein weiterer Punkt wäre dabei die Notwendigkeit, die histologische und anatomische Struktur des Tumoraufbaus zu berücksichtigen, um die tumorbiologisch relevanten Strukturen erfassen zu können. So gelang bereits im Rahmen von MRT-Untersuchungen die zuverlässige Abgrenzung von Radionekrosen von einem wirklichen Progress bei malignen Tumorläsionen des Gehirns [110–112]. Eine wichtige Aufgabe wird es aber sein, die Bildgewinnung zu standardisieren und Auswertungsalgorithmen zu vereinheitlichen [113, 114]. Der in dieser Arbeit gezeigte

potenzielle Nutzens des ADC-Wertes als prognostischer Marker kann sehr groß sein, da hier ohne invasives Verfahren eine klinische Information über die biologische Aktivität der Tumorläsion ermittelt werden kann. Schließlich jedoch bedarf eine klinische Etablierung des Vorgehens in der Routineanwendung einer standardisierten randomisierten Studie zur genaueren Charakterisierung.

Eine klare Limitation der vorliegenden Daten in ihrer Aussagekraft ist die Beschränkung auf ein einzelnes Zentrum und ein nur relativ kleines Versuchskollektiv. Auch fehlen – bedingt durch das Ausscheiden von Patienten und z. T. auch durch eine fehlende Compliance der Probanden – einzelne Datenpunkte, sodass dadurch bedingte Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden können.

Schlussfolgerung

Bei der Volumetrie der Primärtumoren, der Messung ihrer longitudinalen Durchmesser und letztlich bei der Auswertung nach RECIST 1.1 stimmen die Ergebnisse der DWI-Sequenzen in hinreichendem Maß mit jenen der Computertomographie als bisheriger Referenz überein. Qualitativ und quantitativ ermöglichen die aus der DWI gewonnenen Informationen eine vertiefte klinische Bewertung des Remissionsstatus und können eine wertvolle Hilfe bei der weiteren Therapieentscheidung darstellen.

Bei 3 Kontrolluntersuchungen war eine Beurteilung der posttherapeutischen Veränderungen des Primärtumors in der DWI-Sequenz möglich, während in der korrespondierenden Computertomographie aufgrund fibrotischer Prozesse keine dezidierte Aussage möglich war. In einem Fall zeigte sich ein anschließend pathologisch bestätigtes Lokalrezidiv in der DWI, während es in der korrespondierenden CT keinen Anhalt dafür gab.

Die DWI-Sequenz kommt als potenziell wertvolles Instrument in der Nachsorge infrage, wenn die Beurteilung des Tumoransprechens in der CT durch eine RILT beeinträchtigt ist. Das Potenzial der DWI sollte daher in nachfolgenden Arbeiten weiter untersucht werden.

Die RILT ist in der atemgetriggerten T₂-TSE-Sequenz darstellbar, ihre Ausprägung wird aber in der MRT im Vergleich zur CT oftmals unterschätzt. Dennoch konnte in den Fällen einer klinisch relevanten Pneumopathie die MRT die Diagnose durch einen positiven Bildbefund bei den beschriebenen Fällen stützen.

Publikation

Die vorgestellte Studie wurde 2021 in *Cancer Imaging* publiziert [80].

Literaturverzeichnis

1. Giuranno, L., et al., *Radiation-Induced Lung Injury (RILI)*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 877.
2. Palma, D., et al., *Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(3): p. 1149–56.
3. McCloskey, P., et al., *Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years*. Eur J Cancer, 2013. **49**(7): p. 1555–64.
4. Garg, S., et al., *Patterns of locoregional failure in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation therapy*. Pract Radiat Oncol, 2014. **4**(5): p. 342–348.
5. Kandi, M., et al., *Local failure after radical radiotherapy of non-small cell lung cancer in relation to the planning FDG-PET/CT*. Acta Oncol, 2018. **57**(6): p. 813–819.
6. Antonia, S.J., et al., *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(24): p. 2342–2350.
7. Paz-Ares, L., et al., *Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(21): p. 2040–2051.
8. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 1.0*. 2016: AWMF, DKG, DKH.
9. T.G Grobe, H.D., F.W Schwartz, *Barmer-GEK-Arztreport ..., 2011: Schwerpunkt: Bildgebende Diagnostik - Computer- und Magnetresonanztomographie : Auswertungen zu Daten bis 2009* Bildgebende Diagnostik - Computer- und Magnetresonanztomographie Auswertungen zu Daten bis 2009, 2011. **Band 6** (HT019191734): p. 287 Seiten.
10. Bork, U. and J. Weitz, *Analkarzinom: Leitlinien und Studienlage*. 2018. p. 253–268.
11. Michniewicz, K. and J. Oellinger, *[Diagnostic imaging in invasive cervical carcinoma: MRI, CT, and ultrasonography]*. Zentralbl Gynakol, 2001. **123**(4): p. 222–8.
12. Barnothy, M.F. and I. Sümegi, *Effects of the Magnetic Field on Internal Organs and the Endocrine System of Mice*, in *Biological Effects of Magnetic Fields: Volume 2*, M.F. Barnothy, Editor. 1995, Springer US: Boston, MA. p. 103–126.
13. Weishaupt, D., et al., *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 2009: Springer Berlin Heidelberg.

14. Larmor, J., *IX. A dynamical theory of the electric and luminiferous medium.* Part III. relations with material media. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character, 1897. **190**: p. 205–300.
15. Weizsäcker, C.F.v., *Zur Theorie der Kernmassen.* Zeitschrift für Physik, 1935. **96**(7): p. 431–458.
16. Rabi, I.I., et al., *A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment.* Physical Review, 1938. **53**(4): p. 318–318.
17. Bloch, F., *Nuclear Induction.* Physical Review, 1946. **70**(7–8): p. 460–474.
18. Horowitz, A.L., *MRI Physics for Radiologists: A Visual Approach.* 2012: Springer New York.
19. Rabi, I.I., et al., *The Magnetic Moments of ${}^6\text{Li}$, ${}^7\text{Li}$ and ${}^{19}\text{F}$.* Physical Review, 1938. **53**(6): p. 495–495.
20. Lauterbur, P.C., *Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance.* Nature, 1973. **242**(5394): p. 190–191.
21. Laubenberger, T. and J. Laubenberger, *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz ; für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA; [mit 71 Tabellen].* 1999: Dt. Ärzte-Verlag.
22. Odeblad, E. and G. Lindstrom, *Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biologic samples.* Acta radiol, 1955. **43**(6): p. 469–76.
23. Bloembergen, N., E.M. Purcell, and R.V. Pound, *Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption.* Physical Review, 1948. **73**(7): p. 679–712.
24. Einstein, A., *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen.* Annalen der Physik, 1905. **322**(8): p. 549–560.
25. Backens, M., *[Basic principles and technique of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging].* Radiologe, 2015. **55**(9): p. 762–70.
26. Damadian, R., *Tumor detection by nuclear magnetic resonance.* Science, 1971. **171**(3976): p. 1151–3.
27. Merboldt, K.D., W. Hänicke, and J. Frahm, *Diffusion imaging using stimulated echoes.* Magn Reson Med, 1991. **19**(2): p. 233–9.
28. Taylor, D.G. and M.C. Bushell, *The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique.* Phys Med Biol, 1985. **30**(4): p. 345–9.
29. Cooper, R.L., et al., *Restricted diffusion in biophysical systems. Experiment.* Biophys J, 1974. **14**(3): p. 161–77.

30. Stejskal, E.O. and J.E. Tanner, *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient*. The Journal of Chemical Physics, 1965. **42**(1): p. 288–292.
31. Wedeen, V.J., et al., *Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 2005. **54**(6): p. 1377–86.
32. Van, A.T., C. Granziera, and R. Bammer, *An introduction to model-independent diffusion magnetic resonance imaging*. Top Magn Reson Imaging, 2010. **21**(6): p. 339–54.
33. Moseley, M.E., et al., *Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy*. Magn Reson Med, 1990. **14**(2): p. 330–46.
34. Sugahara, T., et al., *Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(1): p. 53–60.
35. White, N.S., et al., *Diffusion-weighted imaging in cancer: physical foundations and applications of restriction spectrum imaging*. Cancer research, 2014. **74**(17): p. 4638–4652.
36. Bratton, C.B., A.L. Hopkins, and J.W. Weinberg, *Nuclear Magnetic Resonance Studies of Living Muscle*. Science, 1965. **147**(3659): p. 738.
37. Neville, M.C., et al., *Nuclear magnetic resonance studies and water "ordering" in the crystalline lens*. Science, 1974. **184**(4141): p. 1072–4.
38. Chang, D.C., et al., *Spin Echo Studies on Cellular Water*. Nature, 1972. **235**(5334): p. 170–171.
39. van Gelderen, P., et al., *Water diffusion and acute stroke*. Magnetic Resonance in Medicine, 1994. **31**(2): p. 154–163.
40. Jiang, Z.X., et al., *Effect of b value on monitoring therapeutic response by diffusion-weighted imaging*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(38): p. 5893–9.
41. Wang, Y.L., et al., *Application value of apparent diffusion coefficient in differentiation of brain radiation-injuries and glioma recurrence*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2012. **34**(4): p. 396–400.
42. Bakir, B., et al., *Role of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation of benign retroperitoneal fibrosis from malignant neoplasm: preliminary study*. Radiology, 2014. **272**(2): p. 438–45.
43. Chen, J., et al., *[Correlation between magnetic resonance diffusion weighted imaging and cell density in astrocytoma]*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2005. **27**(5): p. 309–11.
44. Liu, Y., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer*. J Comput Assist Tomogr, 2009. **33**(6): p. 858–62.

45. Tsuruda, J.S., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(5): p. 925-31; discussion 932-4.
46. Chang, Q., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of lung cancer at 3.0 T: a preliminary study on monitoring diffusion changes during chemoradiation therapy*. Clin Imaging, 2012. **36**(2): p. 98-103.
47. Nishizawa, S., et al., *Diffusion weighted imaging in the detection of upper urinary tract urothelial tumors*. Int Braz J Urol, 2010. **36**(1): p. 18-28.
48. Schlamann, M., *Diffusionsgewichtung in der Neuroradiologie*. Der Radiologe, 2011. **51**(3): p. 180-185.
49. Lüllmann, H., et al., *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. 2016: Thieme.
50. Wintz, H. and F. Wittenbeck, *Die Radiosensibilität der verschiedenen Körpergewebe und Organe*, in *Klinik der gynäkologischen Röntgentherapie: Die Behandlung der bösartigen Geschwülste*, H. Wintz and F. Wittenbeck, Editors. 1935, J.F. Bergmann-Verlag: Munich. p. 8-29.
51. Bentzen, S.M., et al., *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. **76**(3): p. S3-S9.
52. Wannemacher, M., J. Debus, and F. Wenz, *Strahlentherapie*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
53. Niemierko, A. and M. Goitein, *Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture*. Radiother Oncol, 1991. **20**(3): p. 166-76.
54. Marks, L.B., et al., *Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. **76**(3): p. S10-S19.
55. Dang, J., et al., *Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy*. Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 172.
56. Menoux, I., et al., *Radiation-induced lung toxicity predictors: Retrospective analysis of 90 patients treated with stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma*. Cancer Radiother, 2020. **24**(2): p. 120-127.
57. Hope, A.J., et al., *Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(1): p. 112-24.
58. Graham, M.V., et al., *Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)*. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 1999. **45**(2): p. 323-329.

59. Sun, Y., et al., *Protective effects of ulinastatin and methylprednisolone against radiation-induced lung injury in mice*. J Radiat Res, 2016. **57**(5): p. 505–511.
60. *S3-Leitlinie supportive Therapie - Teil 1 und 2*. 2017: W. Zuckschwerdt Verlag.
61. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1341–6.
62. Rubin, P., et al., *RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1041–2.
63. Sigmund, G., J. Slanina, and W. Hinkelbein, *Diagnosis of radiation-pneumonitis*. Recent Results Cancer Res, 1993. **130**: p. 123–31.
64. Majurin, M.-L., et al., *Low-dose and conventional-dose high resolution CT of pulmonary changes in breast cancer patients treated by tangential field radiotherapy*. European Journal of Radiology, 1995. **20**(2): p. 114–119.
65. Ghobadi, G., et al., *A new CT-based method to quantify radiation-induced lung damage in patients*. Radiotherapy and Oncology, 2015. **117**(1): p. 4–8.
66. Schratte-Sehn, A.U., et al., *High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients*. Radiother Oncol, 1993. **27**(3): p. 198–202.
67. Rube, C.E., H.P. Rodemann, and C. Rube, *[The relevance of cytokines in the radiation-induced lung reaction. Experimental basis and clinical significance]*. Strahlenther Onkol, 2004. **180**(9): p. 541–9.
68. Rubin, P. and G.W. Casarett, *Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy*. Cancer, 1968. **22**(4): p. 767–78.
69. Walski, M., et al., *Pulmonary surfactant: ultrastructural features and putative mechanisms of aging*. J Physiol Pharmacol, 2009. **60 Suppl 5**: p. 121–5.
70. Gross, N.J., *Pulmonary effects of radiation therapy*. Ann Intern Med, 1977. **86**(1): p. 81–92.
71. Kobayashi, T., et al., *Smad3 mediates TGF-beta1 induction of VEGF production in lung fibroblasts*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **327**(2): p. 393–8.
72. Vujaskovic, Z. and H.J. Groen, *TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer*. Int J Radiat Biol, 2000. **76**(4): p. 511–6.
73. Rube, C.E., et al., *The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(5): p. 1482–92.
74. Fleckenstein, K., et al., *Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 196–204.

75. Travis, E.L., et al., *Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1977. **2**(5): p. 475–490.
76. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205–16.
77. Therasse, P., et al., *RECIST vs. WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma*. Eur J Cancer, 2005. **41**(10): p. 1426–30.
78. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228–47.
79. Zhao, B., et al., *Exploring intra- and inter-reader variability in uni-dimensional, bi-dimensional, and volumetric measurements of solid tumors on CT scans reconstructed at different slice intervals*. Eur J Radiol, 2013. **82**(6): p. 959–68.
80. Jagoda, P., et al., *Correction to: Diffusion-weighted MRI improves response assessment after definitive radiotherapy in patients with NSCLC*. Cancer Imaging, 2021. **21**(1): p. 21.
81. Fleckenstein, J., et al., *The Impact of Diffusion-Weighted MRI on the Definition of Gross Tumor Volume in Radiotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0162816.
82. Zeng, J., et al., *MRI evaluation of pulmonary lesions and lung tissue changes induced by tuberculosis*. Int J Infect Dis, 2019. **82**: p. 138–146.
83. Mesurole, B., et al., *Unusual radiologic findings in the thorax after radiation therapy*. Radiographics, 2000. **20**(1): p. 67–81.
84. Kimura, T., et al., *CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): p. 483–91.
85. Fisher, R.A., *XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance*. Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 1919. **52**(2): p. 399–433.
86. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159–74.
87. Koo, T.K. and M.Y. Li, *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. J Chiropr Med, 2016. **15**(2): p. 155–63.
88. Biederer, J., et al., *"Screening for lung cancer: Does MRI have a role?" [European Journal of Radiology 86 (2017) 353-360]*. Eur J Radiol, 2020. **125**: p. 108896.

89. Kim, H.S., et al., *PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(2): p. 247–60.
90. Henzler, T., et al., *Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum*. Eur J Radiol, 2010. **76**(3): p. 329–36.
91. Nishino, M., et al., *CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool*. Acad Radiol, 2011. **18**(1): p. 54–62.
92. Usuda, K., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer*. Transl Oncol, 2019. **12**(5): p. 699–704.
93. Zhao, B., et al., *Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer*. Radiology, 2009. **252**(1): p. 263–72.
94. Weiss, E., et al., *Apparent diffusion coefficient (ADC) change on repeated diffusion-weighted magnetic resonance imaging during radiochemotherapy for non-small cell lung cancer: A pilot study*. Lung Cancer, 2016. **96**: p. 113–119.
95. Choi, Y.W., et al., *Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis*. RadioGraphics, 2004. **24**(4): p. 985–997.
96. Linda, A., M. Trovo, and J.D. Bradley, *Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes*. Eur J Radiol, 2011. **79**(1): p. 147–54.
97. Arroyo-Hernández, M., et al., *Radiation-induced lung injury: current evidence*. BMC pulmonary medicine, 2021. **21**(1): p. 9–9.
98. Sileo, C., et al., *HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems*. J Cyst Fibros, 2014. **13**(2): p. 198–204.
99. Ireland, R.H., et al., *Detection of radiation-induced lung injury in non-small cell lung cancer patients using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging*. Radiother Oncol, 2010. **97**(2): p. 244–8.
100. Palma, D.A., et al., *Radiological and clinical pneumonitis after stereotactic lung radiotherapy: a matched analysis of three-dimensional conformal and volumetric-modulated arc therapy techniques*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(2): p. 506–13.
101. Biederer, J., et al., *[Sensitivity of MRI in detecting alveolar Infiltrates: Experimental studies]*. Rofo, 2002. **174**(8): p. 1033–9.
102. Chung, J.H., et al., *Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT*. Eur J Radiol, 2013. **82**(12): p. 2378–85.
103. Biederer, J., et al., *MRT bei interstitiellen Lungenerkrankungen*. Der Radiologe, 2014. **54**(12): p. 1204–1212.

104. Yang, R.M., et al., *Differentiation of central lung cancer from atelectasis: comparison of diffusion-weighted MRI with PET/CT*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e60279.
105. Munoz-Schuffenegger, P., et al., *A Prospective Study of Magnetic Resonance Imaging Assessment of Post-radiation Changes Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019. **31**(10): p. 720–727.
106. Yabuuchi, H., et al., *Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging*. Radiology, 2011. **261**(2): p. 598–604.
107. Sampath, S., et al., *Change in Apparent Diffusion Coefficient Is Associated With Local Failure After Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Clinical Trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. **105**(3): p. 659–663.
108. Attenberger, U.I. and G. Langs, *How does Radiomics actually work? - Review*. Rofo, 2020.
109. Murray, J.M., et al., *Wie funktioniert Radiomics? Der Radiologe*, 2020. **60**(1): p. 32–41.
110. Larroza, A., et al., *Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(5): p. 1362–8.
111. Peng, L., et al., *Distinguishing True Progression From Radionecrosis After Stereotactic Radiation Therapy for Brain Metastases With Machine Learning and Radiomics*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. **102**(4): p. 1236–1243.
112. Tiwari, P., et al., *Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(12): p. 2231–2236.
113. Haga, A., et al., *Standardization of imaging features for radiomics analysis*. J Med Invest, 2019. **66**(1.2): p. 35–37.
114. Bera, K., V. Velcheti, and A. Madabhushi, *Novel Quantitative Imaging for Predicting Response to Therapy: Techniques and Clinical Applications*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 2018. **38**(38): p. 1008–1018.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERSUCHSAUFBAU NACH LAUTERBUR; AUS DER SIGNALVERÄNDERUNG ENTLANG DER ACHSE IST EIN RÜCKSCHLUSS AUF DIE TOPOGRAPHISCHE ANORDNUNG DER KAPILLARRÖHRCHEN MÖGLICH. ABBILDUNG AUS DER ORIGINALVERÖFFENTLICHUNG IN „NATURE“ 1973 [20].	9
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES MRT AUS DEM BUCH „TECHNIK DER MEDIZIN“ VON 1991 [21].	10
ABBILDUNG 3: BILDICHE DARSTELLUNG DER NETTOVERSCHIEBUNG; BEI SCHNELLER DIFFUSION IST DIE VERSCHIEBUNG R IN DERSELBEN ZEITSPANNE GRÖßER ALS BEI LANGSAMER DIFFUSION [25].	11
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN VERLAUFS DER SIGNALENTSTEHUNG DER DWI-TECHNIK; G REPRÄSENTIERT DEN GRADIENTEN, Δ DIE ZEITLICHE VERÄNDERUNG DES GRADIENTEN UND Δ DIE ZEITLICHE VERÄNDERUNG [25].	12
ABBILDUNG 5: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER PROPORTIONALEN LINEAREN ABHÄNGIGKEIT DES B-WERTES VOM ZEITLICHEN ABSTAND Δ [30].	13
ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PATHOGENESE DER RADIOGENEN PNEUMOPATHIE NACH GIURANNO ET AL. [1].	19
ABBILDUNG 7: PATIENT 1; VERGLEICH DER CT MIT DER DWI/T ₂ -TSE-FUSIONS-BILDGEBUNG; OBEN DIE INITIALE BILDGEBUNG, DARUNTER DIE UNTERSUCHUNGEN NACH 3 MONATEN.	32
ABBILDUNG 8: PATIENT 1; ÜBERSICHT REPRÄSENTATIVER AUSSCHNITTE AUS ALLEN 3 BILDMODALITÄTEN.	33
ABBILDUNG 9: PATIENT 3; CT-VERLAUF.	34
ABBILDUNG 10: PATIENT 3; DWI-VERLAUF; SELBST IM NADIR NACH 3 MONATEN ZEIGT SICH EINE WEITERBESTEHENDE DIFFUSIONSRESTRIKTION DES PRIMARIUS. DIE FOLGENDEN KONTROLLEN ZEIGEN EINEN WEITEREN PROGRESS UND DECKEN SICH MIT DEM PROGRESSIVEN KLINISCHEN VERLAUF.	35
ABBILDUNG 11: PATIENT 3; VERGLEICH DER INITIALEN T ₂ -TSE MIT DER KONTROLLE NACH 12 MONATEN; EINE PNEUMOPATHIE LAG BIS ZUM ENDE DER UNTERSUCHUNG NICHT VOR.	35
ABBILDUNG 12: PATIENT 8; DIE ÜBERSICHT ZEIGT SEHR DEUTLICH, WIE SICH DER PRIMARIUS IM ERFASTEN VERLAUF IN ALLEN MODALITÄTEN ZURÜCKBILDET. ES FINDEN SICH ZWAR BILDMORPHOLOGISCHE ZEICHEN EINER RILT IN DER CT, ALLERDINGS HANDELT ES SICH DABEI NUR UM EINEN KLEINEN PERITUMORALEN BEREICH, SODASS DIE KLINISCHEN BESCHWERDEN DES PATIENTEN AM EHESTEN AUF DIE BEKANNTE COPD ZURÜCKGEFÜHRT WERDEN KÖNNEN.	38

<i>ABBILDUNG 13: PATIENT 9; CT-VERLAUF; EINE RÜCKBILDUNG DES PRIMARIUS IST IM 3. MONATSINTERVALL NOCH ERKENNBAR, AB DEM 6. MONATSINTERVALL WIRD DIE DARSTELLUNG BEREITS DURCH DIE RILT ÜBERLAGERT.</i>	<i>39</i>
<i>ABBILDUNG 14: PATIENT 9; DIREKTER VERGLEICH ZWISCHEN CT UND DEN MRT-SEQUENZEN IM 6-MONATSVergleich; IN BEIDEN BILDMODALITÄTEN IST DIE RILT DEUTLICH DARSTELLBAR, EINE BEURTEILUNG DE PRIMARIUS GELINGT ALLERDINGS NUR MIT EINSCHRÄNKUNGEN IN DER CT UND DER T₂-TSE-SEQUENZ DER MRT. IN DER MRT-DWI-SEQUENZ IST WEITERHIN DIE DIFFUSIONSRESTRIKTION ALS HINWEIS AUF EINE BIOLOGISCHE AKTIVITÄT DES PRIMARIUS DARSTELLBAR.</i>	<i>40</i>
<i>ABBILDUNG 15: PATIENT 12; INITIALES CT ALS AXIALSCHNITT UND ALS REKONSTRUIERTER FRONTALSCHNITT; DARGESTELLT IST DER UPSIDE-DOWN-MAGEN IM FRONTALSCHNITT. IM LUNGENFENSTER SIND BEREITS PRÄTHERAPEUTISCH MILCHGLASARTIGE VERÄNDERUNGEN ZU ERKENNEN.....</i>	<i>41</i>
<i>ABBILDUNG 16: PATIENT 12; DWI-SEQUENZEN IM VERLAUF; ES ZEIGEN SICH IM GESAMTEN VERLAUF KEINE ERNEUTE MANIFESTATION EINES KLINISCH RELEVANTEN TUMORS UND KEINE NEUMANIFESTATION DER INITIALEN DIFFUSIONSRESTRIKTION.....</i>	<i>42</i>
<i>ABBILDUNG 17: PATIENT 12; VERGLEICH ZWISCHEN CT UND T₂-TSE-SEQUENZ; DEUTLICH ZEIGEN SICH VERÄNDERUNGEN DER LUNGE ERST NACH 12 MONATEN IN DER MRT, DIE INITIALEN VERÄNDERUNGEN DES LUNGENPARENCHYMS SIND NUR IM CT-LUNGENFENSTER DARSTELLBAR.</i>	<i>43</i>
<i>ABBILDUNG 18: VERGLEICH DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNGEN DES LD IN CT UND DWI; UNTERSUCHUNG ZU DEN JEWEILIGEN KONTROLLZEITPUNKTEN NACH 3, 6 UND 12 MONATEN; BEZUGSGRÖÙE IST JEWEILS DIE VORANGEGANGENE UNTERSUCHUNG BZW. IM FALL DER 3-MONATSKONTROLLE DIE INITIALE BILDGEBUNG. UNPAARIGE DATENSÄTZE WURDEN NICHT BERÜCKSICHTIGT.</i>	<i>45</i>
<i>ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER TUMORVOLUMINA ZWISCHEN CT UND DWI ZU DEN JEWEILIGEN KONTROLLZEITPUNKTEN; UNPAARE DATENSÄTZE WURDEN NICHT BERÜCKSICHTIGT.</i>	<i>47</i>
<i>ABBILDUNG 20: MITTLERE ADC-WERTE ALLER TUMORE DES KOLLEKTIVS ZU DEN JEWEILIGEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN.</i>	<i>50</i>
<i>ABBILDUNG 21: VERÄNDERUNG DES MITTLEREN ADC-WERTES ÜBER DIE UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTE; RESPONDER UND NON-RESPONDER IM VERGLEICH.</i>	<i>51</i>

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SIGNALDARSTELLUNG IN DEN VERSCHIEDENEN BILDMODALITÄTEN [48, 35].	16
TABELLE 2: EINTEILUNG DER AKUTEN NEBENWIRKUNGEN DER LUNGE NACH RTOG [61].....	18
TABELLE 3: AUSWERTUNG NACH RECIST 1.1 [78].	21
TABELLE 4: VERGLEICH DER SCORES ZUR RADIOLOGISCHEN KLASSIFIZIERUNG DER RILT.	27
TABELLE 5: ÜBERSICHT ÜBER DIE FÄLLE.....	31
TABELLE 6: VERGLEICH DER SCORE-WERTE AUS CT UND MRT NACH 3, 6 UND 12 MONATEN; ANGABEN IN PROZENT DER GESAMTZAHL DER PATIENTEN (GERUNDET AUF GANZE ZAHLEN) ZUM JEWEILIGEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT; IN KLAMMERN JEWEILS DIE ABSOLUTE ANZAHL.	49

Formelverzeichnis

FORMEL 1: BERECHNUNG DER NETTOVERSCHIEBUNG.....	11
FORMEL 2: BERECHNUNG DER SIGNALSTÄRKE.	12
FORMEL 3: BERECHNUNG DES B-WERTES.....	13
FORMEL 4: BERECHNUNG DES ADC-WERTES.	14
FORMEL 5: BERECHNUNG DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG NACH RECIST 1.1 [78].	20

Danksagung

Der besondere Dank an erster Stelle gilt PD Dr. med. Jochen Fleckenstein für die Zeit und Geduld, für die Mühen und besonders für die Gelegenheiten, mich um die Ecke denken zu lassen.

Dr. med Philippe Jagoda und Dr. med Jonas Stroeder danke ich für die gute Zusammenarbeit und das kollegiale Miteinander.

Prof. Dr. med. Christian Rübe danke ich dafür, mir den ersten großen akademischen Schritt zu ermöglichen.

Ich danke auch den Patienten, die bereit waren, ihre wertvolle Lebenszeit in diese Studien zu investieren, um damit anderen Menschen in Zukunft helfen zu können.

Ich danke meinen Kollegen Mohammed Salah, Sobhan Moumeniahangar und Dr. med. Oliver Wick, die mich in der Routine entlastet haben, um mir die Arbeit an der Promotion zu ermöglichen.

Ich bedanke mich auch bei Dirk Guderreith.

Meiner Ewa Maria danke ich dafür, dass sie mich jederzeit auch unter Stress und Anspannung erträgt.

Und zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, die mich jederzeit unterstützt haben und den Menschen aus mir gemacht haben, der ich heute bin.