

Diplomarbeit

**ETABLIERTE KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG EINES
THERAPIEANSPRECHENS IN DER ONKOLOGISCHEN
RADIOLOGIE**

eingereicht von

Wolfgang Kübler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast

Dr.med.univ. Emina Talakic

Graz, 22.06.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.06.2017

Wolfgang Kübler eh

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt:

Dr.med.univ. Emina Talakic und Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast für die Möglichkeit meine Diplomarbeit an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik zu erstellen, sowie für die interessante Themenbereitstellung und wahrlich unkomplizierte Betreuung.

Meiner besseren Hälfte Lisa, mit der ich eine wunderbare Studienzeit verbracht habe und die mir währenddessen unsere zwei Kinder geschenkt hat.

Meinen Kindern Simon und Aurelia, die in den Diplomarbeitspausen für Kurzweil sorgten und die Motivation ein gutes Vorbild zu sein aufrecht erhielten. Ihr beide wart zwar maßgeblich an der zeitlichen Ausdehnung meines Studienabschlusses beteiligt, ich habe jedoch jede einzelne Minute mit euch genossen.

Zusammenfassung

Einleitung: Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens in der onkologischen Radiologie sind, seit deren Ersteinführung durch die World Health Organization (WHO) 1979, ein wichtiger Bestandteil der im erweiterten Umkreis der Onkologie tätigen Fachpersonen. Der Wandel der Zeit verlangt nach steter Aktualisierung durch Adaptierung an die Gegebenheiten der Bildgebung und Therapie. In dieser Arbeit sollen sämtliche relevanten Kriterien von Grund auf erarbeitet und auf ihren aktuellsten Stand gebracht werden, sodass sie praktisch direkt hieraus anwendbar sind.

Methoden: Dies ist eine Literaturrecherche in PubMed in den Sprachen Deutsch und Englisch. Dabei wird versucht bis Ende des ersten Quartals 2017 sämtliche Aktualisierungen der Kriterien miteinfließen zu lassen. Sehr spezifische und nicht etablierte Richtlinien werden nur erwähnt, jedoch nicht voll ausgeführt.

Ergebnisse: Als Ausgangsbasis dient die Erarbeitung der Urkriterien der WHO von 1979. Von dort aus werden die relevantesten Kriterien, innerhalb ihrer Sparte jeweils chronologisch, bis zur aktuellsten Fassung detailliert beschrieben. Dies sind die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in Version 1.0 und 1.1, sowie deren Erweiterung iRECIST von 2017, Positron Emission Tomography Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (PERCIST) und deren Vorgänger von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), modified RECIST für primäre hepatozelluläre Karzinome ausgehend von den Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), die immune-related Response Criteria (irRC), die modifizierten Computertomographie Kriterien von Choi et al. für gastrointestinale Stromatumore (GIST) und die Lugano-Klassifikation inklusive sämtlicher Vorgängerversionen und der Erweiterung Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy (LyRIC).

Diskussion: Es werden Fehlerquellen besprochen, die zu einer inkorrekten Einteilung der PatientInnen in die diversen Kategorien der Kriterien führen können. Dabei wird vor allem versucht zu zeigen, dass ohne Vereinheitlichung der Bildgebungsmodalitäten und solange die UntersucherInnen selbst das Therapieansprechen beurteilen, eine gewisse Subjektivität nicht zu verhindern ist.

Abstract

Introduction: Since the first ever introduction of standardized response evaluation criteria in oncological radiology by the World Health Organization in 1979 they evolved into an important part of oncologists and accompanying medical professions. As time went by criteria needed to be adapted and updated to fit the need for various sometimes very specific changes of therapy and to account for emerging possibilities of medical imaging. The purpose of this diploma thesis is to investigate most of the established criteria from scratch up until the most recent updates so they can be readily used.

Methods: This is a literature review based on PubMed including the languages German and English. Studies from 1955 until the end of the first quarter of 2017 were considered. Very specific and not established criteria are mentioned but were not elaborated on.

Results: Base of operations are the WHO guidelines of 1979 and from there several established criteria are investigated chronologically within their respective medical subjects. These are RECIST 1.0 and 1.1 and their new extension iRECIST, PERCIST and their precursor EORTC, modified RECIST for hepatocellular carcinoma with EASL- and AASLD-criteria, irRC, modified computed tomography criteria in GIST according to Choi et al. and the Lugano classification including its LyRIC extension.

Discussion: The sources of error regarding to changes in the modality of medical imaging and difficulties in objectively assessing response through measurements executed by human individuals are spotlighted. It is shown that as long as there is any kind of human interaction needed response keeps being subjective to a certain degree.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xvi
Formelverzeichnis	xviii
1 Einleitung	1
2 Die Evaluationskriterien im Überblick	4
3 Material und Methoden	6
4 Etablierte Kriterien	7
4.1 WHO-Kriterien von 1979	7
4.1.1 Erkenntnisse und Intention	7
4.1.2 Bevorzugte aktuelle Anwendungsgebiete	9
4.1.3 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien	10
4.1.4 Probleme und Unzulänglichkeiten der WHO Kriterien von 1979	13
4.2 RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	20
4.2.1 Bevorzugte Anwendung der RECIST	20
4.2.2 RECIST 1.0	21
4.2.3 RECIST 1.1	32
4.3 PERCIST 1.0 - PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	47
4.3.1 Grundlagen und Intention	47
4.3.2 EORTC PET Study Group Evaluationskriterien von 1999	49
4.3.3 PERCIST 1.0	52
4.3.4 Wissenswerte Schwierigkeiten der PET in der Onkologie	67

4.4	mRECIST - modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors für hepatozelluläre Karzinome	69
4.4.1	Chronologie der Evaluationskriterien für hepatozelluläre Karzinome	69
4.4.2	Bevorzugte Anwendung.....	71
4.4.3	EASL-Kriterien von 2001	72
4.4.4	AASLD-JNCI-Kriterien 2008	76
4.4.5	mRECIST 2010.....	80
4.5	irRC - immune-related Response Criteria	84
4.5.1	Grundlagen und Intention	84
4.5.2	Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien.....	85
4.5.3	Bevorzugte Anwendung.....	87
4.5.4	Bestätigung und Probleme	88
4.5.5	Weiterentwicklungen der irRC - iRECIST von 2017.....	88
4.6	Choi-Kriterien - modified CT Response Evaluation Criteria.....	91
4.6.1	Grundlagen und Intention	91
4.6.2	Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien.....	94
4.6.3	Bevorzugte Anwendung.....	95
4.6.4	Probleme und Unzulänglichkeiten	96
4.7	Lugano- und LyRIC-Klassifikation bei malignen Lymphomen	97
4.7.1	Chronologie der Beurteilungskriterien bei malignen Lymphomen.....	97
4.7.2	International Working Group Kriterien (IWC) für NHL von 1999	98
4.7.3	IWC+PET für maligne Lymphome von 2007.....	105
4.7.4	Lugano-Klassifikation für HL und NHL von 2014	113
4.8	Weitere spezifische Kriterien im Überblick	127
4.8.1	MDA-Kriterien für Knochenmetastasen beim Mammakarzinom	128
5	Allgemeine Fehlerquellen bei der Anwendung von kategorisierten Kriterien	132
5.1	Differenzen in der manuellen Messung von Tumoren	132
5.2	Erschwerte Messung durch therapeutische Nebeneffekte	135

5.3	EinzeluntersucherInnen vs. qualifizierte unabhängige Gruppe	136
5.4	Unterschiede durch fehlende Standardisierung der Untersuchungsmodalität am Beispiel der CT bei Leberläsionen.....	139
5.5	Informationsverlust durch Kategorisierung kontinuierlicher Daten	141
6	Literaturverzeichnis	145

Glossar und Abkürzungen

¹⁸ F	Fluor-18 Isotop
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-2-Fluor-2-deoxy-D-glucose
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
5PS	Deauville/London 5-Punkt-Skala
⁶⁷ Ga	Gallium-67 Isotop
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
aNHL	aggressives Non-Hodgkin-Lymphom
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
Bq	Becquerel
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSLD	Summe der längsten Durchmesser der Ausgangsbasis (Baseline Sum Longest Diameters)
BTL	Zielläsion der Ausgangsbasis (Baseline Target Lesion)
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	ungefähr (circa)
CD	Cluster of Differentiation
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
cm	Zentimeter
CMR	vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response)
CR	vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRR	vollständiges radiologisches Ansprechen (Complete Radiologic Response)
CRu	unbestätigtes vollständiges Ansprechen (Complete Response unconfirmed)
CT	Computertomographie
CUPI	Chinese University Prognostic Index
CVCTWG	Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group
d.h.	das heißt

DEB	Arzneimittel-eluierende Perlen (Drug-Eluting Beads)
dl	Deziliter
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EC	Evaluationskomitee (Evaluation Committee)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	und andere (et alii)
etc.	und so weiter (et cetera)
FDG	¹⁸ F-2-Fluor-2-deoxy-D-glucose
FL	follikuläres Lymphom
FTL	Zielläsion der Folgeuntersuchung (Follow-Up Target Lesion)
GCIG	Gynaecological Cancer Intergroup
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GETCH	Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GIT	Gastrointestinaltrakt
GTD	größter transversaler Durchmesser (Greatest Transversal Diameter)
h	Stunden
H	Wasserstoff (Hydrogenium)
HCC	hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HKLC	Hong Kong Liver Cancer
HL	Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin)
ICC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom (Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma)
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICML	International Conference on Malignant Lymphoma
iCPD	immun bestätigte progressive Erkrankung (immune Confirmed Progressive Disease)

iCR	immun vollständiges Ansprechen (immune Complete Response)
IHP	International Harmonization Project
IL	indolente Lymphome
InterOV	Interobservervariabilität
IntraOV	Intraobservervariabilität
INV	EinzeluntersucherInnen (Investigators)
iPR	immun partielles Ansprechen (immune Partial Response)
ir	immunbezogen (immune-related)
IR	unbestimmtes Ansprechen (Indeterminate Response)
IRC	unabhängiges Evaluationskomitee (Independent Review Committee)
irCR	immunbezogenes vollständiges Ansprechen (immune-related Complete Response)
iRECIST	immune RECIST
irPD	immunbezogene progressive Erkrankung (immune-related Progressive Disease)
irPR	immunbezogenes partielles Ansprechen (immune-related Partial Response)
irRC	immune-related Response Criteria
irRECIST	immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
irSD	immunbezogene stabile Erkrankung (immune-related Stable Disease)
iSD	immun stabile Erkrankung (immune Stable Disease)
iUPD	immun unbestätigte progressive Erkrankung (immune unconfirmed Progressive Disease)
IWC	International Working Group Criteria
JIS	Japan Integrated Staging
JSH	Japan Society of Hepatology
kg	Kilogramm
klin.	klinisch
l	Liter

LBM	magere Körpermasse (Lean Body Mass)
LD	längster Durchmesser (Longest Diameter)
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LK	Lymphknoten
LKm	nodale Massen
LRT	lokoregionale Therapie
lt.	laut
LyRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
max.	maximal
MBPS	mediastinale blutführende Strukturen (Mediastinal Blood Pool Structures)
MBq	Megabecquerel
MCL	Mantelzelllymphom
MDA	University of Texas MD Anderson Cancer Center
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
MNL	Maximum Normal Level
mod.	modifiziert
MPM	malignes Pleuramesotheliom
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC
MR _{Glu}	metabolische Rate der Glucose (Metabolic Rate of Glucose)
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NC	keine Veränderung (No Change)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NCI	United States National Cancer Institute

NCIC	National Cancer Institute of Canada
neg.	negativ
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMR	kein metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response)
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
O	Sauerstoff (Oxygenium)
o.a.	oben angeführt
OPTN/UNOS	Organ Procurement and Transplantation Network and United Network for Organ Sharing
OR	Gesamtansprechen (Overall Response)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PDFGRA	Platelet-derived Growth Factor Receptor Alpha
PEI	perkutane Ethanol-Injektion
PERCIST	PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PMD	progressive metabolische Erkrankung (Progressive Metabolic Disease)
PMR	partielles metabolisches Ansprechen (Partial Metabolic Response)
pos.	positiv
PPD	Produkt der orthogonalen Durchmesser (Product of Perpendicular Diameters)
PPV	positiv prädiktiver Wert (Positive Predictive Value)
PR	partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
Q	Aktivität
QC	Qualitätskontrolle (Quality Control)
Q _{inj}	injizierte Aktivität des Radiopharmakons

RATHL	Response-Adapted Therapy in Hodgkin Lymphoma
RD	Rezidiv (Relapsed Disease)
RECICL	Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver
RECIL	Response Evaluation Criteria in Lymphoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Red.	Reduktion
RFA	Radiofrequenzablation
RMD	metabolische Resterkrankung (Residual Metabolic Disease)
ROI	Bereich von Interesse (Region-of-Interest)
SAD	Kurzachsendurchmesser (Short Axis Diameter)
SBRT	stereotaktische Körper-Radiotherapie (Stereotactic Body Radiation Therapy)
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
SLD	Summe der längsten Durchmesser (Sum of Longest Diameters)
SMD	stabile metabolische Erkrankung (Stable Metabolic Disease)
SPD	Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser (Sum of Products of Perpendicular Diameters)
StD	Standardabweichung (Standard Deviance)
Std.	Stunden
SUL	Standardized Uptake Value korrigiert nach magerer Körpermasse
SUV	Standardized Uptake Value
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
TGV	Total Glycolytic Volume
TLG	Total Lesion Glycolysis

TMTB	totale gemessene Tumorbelastung (Total Measured Tumor Burden)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)
u.a.	unten angeführt
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UPICT	Uniform Protocols for Imaging in Clinical Trials
USA	United States of America
usw.	und so weiter
VOI	Volumen von Interesse (Volume-of-Interest)
vs.	gegen (versus)
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - vereinfachte Chronologie der etablierten Kriterien in der onkologischen Bildgebung	2
Abbildung 2 - Tumorabmessung WHO regulär.....	10
Abbildung 3 - Tumorabmessung WHO irregulär.....	10
Abbildung 4 - Chronologie der RECIST.....	21
Abbildung 5 - Chronologie der PET-Kriterien bei soliden Tumoren	47
Abbildung 6 - Chronologie der Evaluationskriterien beim HCC	69
Abbildung 7 - unterschiedliche Messvorgänge lt. WHO, RECIST, EASL und mRECIST; grauer Bereich = vitaler Tumor; weißer Bereich = Nekrose; mod. nach Kim et al. (277).....	74
Abbildung 8 - BCLC und Behandlungsschema des HCC nach EASL-EORTC (258)	78
Abbildung 9 - Chronologie der irRC.....	84
Abbildung 10 - Chronologie der Kriterien bei malignen Lymphomen.....	97
Abbildung 11 - MDA Algorithmus zum Auffinden von Knochenmetastasen; mod. nach Hamaoka et al. (73).....	130
Abbildung 12 - Informationsverlust durch Dichotomisierung der Ergebnisse nach MacCallum et al. (505).....	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Überblick der gängigsten Evaluationskriterien.....	4
Tabelle 2 - Tumorabmessungen WHO.....	10
Tabelle 3 - WHO Evaluationskriterien (1,2).....	11
Tabelle 4 - RECIST 1.0 (13).....	27
Tabelle 5 - RECIST Gesamtansprechen unter Berücksichtigung aller möglichen Kombinationen aus Ziel-, Nichtziel-, und neuen Läsionen (13).....	29
Tabelle 6 - RECIST 1.1 (7).....	37
Tabelle 7 - Algorithmus zur Verwendung der ¹⁸ F-FDG-PET um neue Läsionen aufzufinden (7).....	40
Tabelle 8 - Gesamtansprechen bei PatientInnen mit Zielläsionen (±Nichtzielläsionen) (7).....	40
Tabelle 9 - Gesamtansprechen bei PatientInnen nur mit Nichtzielläsionen (7)	41
Tabelle 10 - EORTC PET Study Group Kriterien (14).....	51
Tabelle 11 - PatientInnenmanagement PERCIST 1.0 (15).....	53
Tabelle 12 - Zeitlicher Ablauf PERCIST 1.0 (15,190).....	53
Tabelle 13 - Technische Empfehlungen PERCIST 1.0 (15,190).....	54
Tabelle 14 - Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien der Zielläsionen PERCIST 1.0 (15).....	57
Tabelle 15 - Beurteilungskriterien der Nichtzielläsionen PERCIST 1.0 (15).....	61
Tabelle 16 - Überblick der optional zu erfassenden Parameter für PERCIST 1.0; modifiziert (mod.) nach (190).....	63
Tabelle 17 - Gesamtansprechen unter Berücksichtigung von Ziel- und Nichtzielläsionen (190).....	65
Tabelle 18 - Auswahl an diagnostischen Systemen in Bezug auf HCC.....	71
Tabelle 19 – etablierte lokoregionale Therapien des HCC (273,274).....	73
Tabelle 20 - Änderungen der EASL- gegenüber den WHO-Kriterien (2,16,278)..	75
Tabelle 21 - Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation (254).....	77
Tabelle 22 - Änderungen in AASLD-JNCI-Kriterien gegenüber RECIST 1.0 (13,17).....	79
Tabelle 23 - Nichtzielläsionen in mRECIST (18).....	81
Tabelle 24 - empfohlene Nichtzielläsionen spezifisch für mRECIST (18).....	81
Tabelle 25 - Vergleich mRECIST mit anderen Kriterien.....	83

Tabelle 26 - Übersicht der relevantesten Änderungen gegenüber den WHO-Kriterien; mod. nach (19).....	86
Tabelle 27 - Gesamtansprechen unter Berücksichtigung sämtlicher Möglichkeiten der irRC (19).....	87
Tabelle 28 - radiologisch relevante Erweiterungen der iRECIST gegenüber RECIST 1.1; mod. nach (20)	90
Tabelle 29 - Choi-Kriterien (Modified CT Response Evaluation Criteria) (21)	94
Tabelle 30 - International Working Group Criteria (IWC) for Non-Hodgkin Lymphoma 1999 (22,411).....	100
Tabelle 31 - vereinfachte Übersicht der IWC (22)	102
Tabelle 32 - Zeitpunkt der ¹⁸ F-FDG-PET auf Basis der Histologie des Lymphoms (8)	106
Tabelle 33 - Untersuchungsmodalitäten IWC 2007 (403).....	107
Tabelle 34 - revidierte IWC von 2007 (8).....	109
Tabelle 35 - Deauville 5-Punkt-Skala (23,404,405).....	114
Tabelle 36 - positive Befunde der Ausgangsbasis (23,405)	115
Tabelle 37 - Übersicht der Bewertung der PET in der Lugano-Klassifikation in Bezug auf den Zeitpunkt (23,405)	116
Tabelle 38 - Lugano Klassifikation (23)	117
Tabelle 39 - Studienendpunkte IWC 2007 (8)	123
Tabelle 40 - LyRIC-Erweiterung der Lugano-Klassifikation (24).....	124
Tabelle 41 - Reevaluation der IR nach 12 Wochen (24).....	125
Tabelle 42 - weitere Kriterien im Überblick	127
Tabelle 43 - MD Anderson Kriterien für Knochenmetastasen mod. nach Hamaoka et al. (73) und Costelloe et al. (491)	129
Tabelle 44 - üblicherweise verwendete Messkriterien laut Gurland und Johnson 1965 (51).....	132
Tabelle 45 - mögliche Ursachen der Diskordanz zwischen unabhängigem Evaluationskomitee und individuellen UntersucherInnen lt. Ford et al. (503).....	137

Formelverzeichnis

Formel 1 - Proportionalität zwischen Medikamentendosis, Zelltod und Durchmesserabnahme nach James et al. (41).....	22
Formel 2 - Körperoberfläche (172)	50
Formel 3 - Standardized Uptake Value korrigiert nach Körperoberfläche (14)	50
Formel 4 - weibliche magere Körpermasse nach James et al. (193).....	55
Formel 5 - männliche magere Körpermasse nach James et al. (193).....	55
Formel 6 - Body Mass Index nach Keys et al. (196).....	55
Formel 7 - weibliche magere Körpermasse nach Janmahasatian et al. (194).....	55
Formel 8 - männliche magere Körpermasse nach Janmahasatian et al. (194)	55
Formel 9 - Standardized Uptake Value korrigiert nach LBM (197)	56
Formel 10 - Änderung des SUL_{peak} in Prozent (190)	63
Formel 11 - TMTB lt. irRC (19)	85

1 Einleitung

Ein rapider Wandel der Medizin in den letzten Jahrzehnten, und der damit einhergehenden exponentiellen Zunahme an Forschung und Studienergebnissen, führte zur Notwendigkeit objektive Kriterien zur Beurteilung und besseren Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Literatur einzuführen. Besonders im Bereich der Onkologie kommt es zu einer regen Weiterentwicklung der Therapeutika und diese müssen, um ihre Wirksamkeit zu bestätigen und die Zulassung zu erlangen, adäquat objektiv evaluiert werden.

Die radiologische Bildgebung ist ein großer Teil dieses Fachgebietes und beschäftigt sich hier hauptsächlich mit dem Ausmaß des Tumorbefalls. In den Anfängen wurde vor allem die Tumorgroße und Veränderungen ebendieser als Evaluationsmarker verwendet, jedoch war man sich höchst uneinig, wie, wo, was und zu welchem Zeitpunkt gemessen werden sollte.

Um dem Wildwuchs der Studien somit eine Richtung zu geben und sie untereinander in den diversen Endpunkten vergleichbar zu machen, wurden 1979, auf Basis bereits bestehender Literatur und unter Einbeziehung etablierter onkologischer Organisationen, von der World Health Organization (WHO) Kriterien zur objektiven Beurteilung des Therapieansprechens der Tumore herausgegeben (1,2). Diese auch heute noch gängigen Kriterien ermöglichten einen Vergleich des Ansprechens über Instituts- und Landesgrenzen hinweg und führten so zu einer rationaleren Evaluation neuer Therapieansätze durch Vereinheitlichung der Basis- und Endpunkte vieler Studien.

Später wurden die Kriterien von den großen Zulassungsbehörden für Medikamente, United States Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA), aufgenommen und als Richtlinie zur Erlangung einer Zulassung eines neuen Medikamentes eingeführt (3–6). Der immerwährende Fortschritt zeigte jedoch bald Schwachstellen im Regelwerk auf und so wurden für verschiedene Tumorentitäten und Behandlungsansätze modifizierte Kriterien oder komplette Neuentwicklungen publiziert.

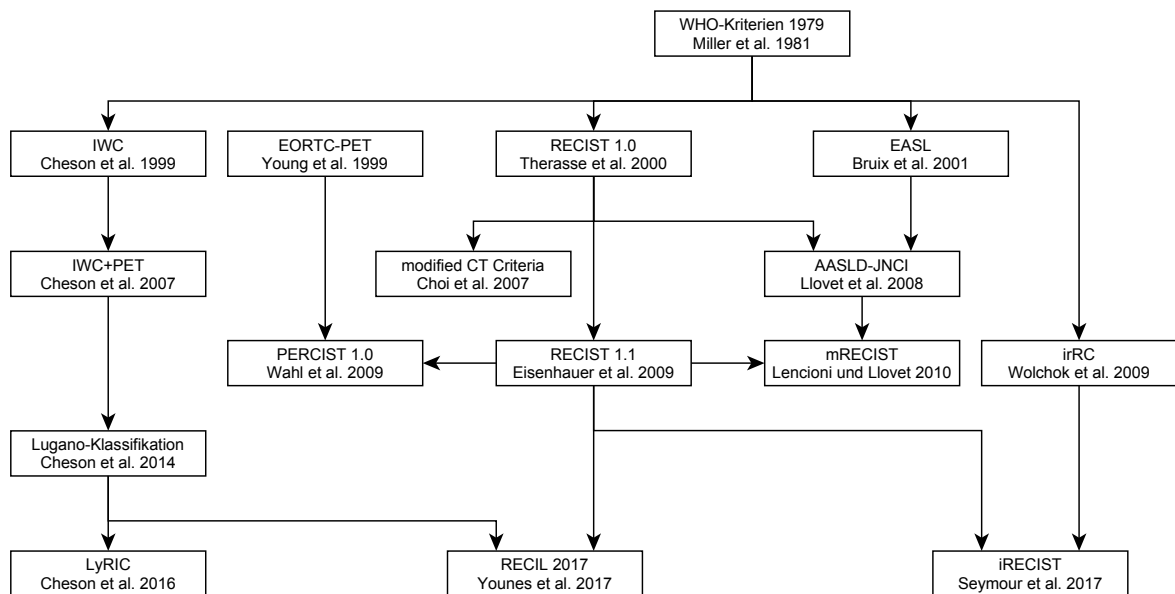


Abbildung 1 - vereinfachte Chronologie der etablierten Kriterien in der onkologischen Bildgebung

Mit Stand 2017 gibt es einige etablierte Beurteilungssysteme, von denen vor allem die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), WHO und International Working Group Criteria (IWC) ihren Teil zur Medikamentenzulassung beitragen (1,2,7,8). Sämtliche anderen Evaluationskriterien können, wenn adäquat und zielführend, zur Untermauerung der erreichten Endpunkte in der Therapie verwendet werden (3–6).

Spezielle Anforderungen an die Bewertung des Therapieansprechens in der Bildgebung stellen vor allem neue Therapieansätze, wie zum Beispiel (z.B.) die lokoregionale Behandlung von Leberläsionen, Medikamente mit molekularen Angriffsziele und sogenannte Biopharmazeutika (9–11). Es kommt in diesen Fällen nicht immer innerhalb der vorgegebenen Zeit zu einer Veränderung des Tumordurchmessers, auf der die etablierten Systeme normalerweise aufbauen, um ein wie auch immer geartetes Ansprechen objektiv anzuzeigen.

Wichtig ist auch sich vor Auge zu führen, dass diese Evaluationskriterien nicht ausschließlich von RadiologInnen verwendet werden, sondern vor allem auch von OnkologInnen, HämatologInnen, und so weiter (usw.), die folglich ohne die spezielle Ausbildung und Erfahrung durch Befundung höherer Fallzahlen einen breiteren Überblick über die Thematik benötigen. Umgekehrt ist es für RadiologInnen essentiell zu wissen, was vor und nach den Messungen der Tumormasse eigentlich überhaupt geschieht. Somit brauchen diese ein vertieftes Wissen über typische Tumormorphologie, -verteilung, Metastasenbildung und Probleme und Eigenheiten

der verschiedenen Therapien. Der Blick über den Tellerrand der eigenen Profession erleichtert für beide Berufsgruppen die Zusammenarbeit und erhöht die gegenseitige Toleranz bezüglich diverser Forderungen im Studiendesign. (12)

Somit soll diese Arbeit einen fundierten Überblick der gängigen Beurteilungssysteme mit Einbezug der überschneidenden Grenzbereiche geben, auf dessen Basis die bestmögliche Option für eine gegebene Studiensituation unter Berücksichtigung der institutionellen Möglichkeiten gewählt werden kann.

2 Die Evaluationskriterien im Überblick

Tabelle 1 - Überblick der gängigsten Evaluationskriterien

System	Tumorentität	Therapeutika	Modalitäten	abgelöst durch
WHO-Kriterien (1,2)	solide Tumore	Standard	XR, SS	RECIST 1.0
RECIST 1.0 (13)	solide Tumore	Standard	XR, CT	RECIST 1.1
RECIST 1.1 (7)	solide Tumore mit Lymphknoten	Standard	XR, CT	aktuell
EORTC-Kriterien (14)	solide Tumore mit ¹⁸ F-FDG-PET-Aktivität	Standard	PET	PERCIST 1.0
PERCIST 1.0 (15)	solide Tumore mit ¹⁸ F-FDG-PET-Aktivität	Standard	PET	aktuell
EASL-Kriterien (16)	HCC	Standard lokoregional	CT	AASLD-JNCI-Kriterien
AASLD-JNCI-Kriterien (17)	HCC	Standard lokoregional	CT	mRECIST
mRECIST (18)	HCC	Standard lokoregional	CT	aktuell
irRC (19)	solide Tumore	Immunotherapie	CT	aktuell
iRECIST (20)	solide Tumore	Immunotherapie	CT	neu
Choi-Kriterien (21)	GIST	molekulare Therapeutika	CT	aktuell
IWC (22)	NHL	Standard molekulare Therapeutika	CT	IWC+PET
IWC + PET (8)	NHL und HL	Standard molekulare Therapeutika	CT, PET	Lugano-Klassifikation

Lugano-Klassifikation + LyRIC (23,24)	NHL und HL	Standard molekulare Therapeutika Immunotherapie	CT, PET	aktuell
RECIL 2017 (25)	NHL und HL	Standard molekulare Therapeutika Immunotherapie	CT, PET	neu

WHO, World Health Organization; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; PERCIST, Positron Emission Tomography Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; EASL, European Association for the Study of the Liver; AASLD-JNCI American Association for the Study of Liver Diseases - Journal of the National Cancer Institute; mRECIST, modified RECIST; irRC, immune-related Response Criteria; iRECIST, immune RECIST; IWC, International Working Group Criteria; LyRIC, Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; RECIL, Response Evaluation Criteria in Lymphoma; XR, konventionelles Röntgenogramm; SS, Skelettszintigraphie; CT, Computertomographie; PET, Positronen-Emissions-Tomographie; ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose; NHL, Non-Hodgkin Lymphome; HL, Hodgkin Lymphome; HCC, hepatozelluläres Karzinom; GIST, gastrointestinaler Stromatumor;

Die Standardtherapie umfasst hauptsächlich klassisch zytotoxische Chemotherapeutika. Grundsätzlich wäre eine Radiotherapie möglich und mit vielen dieser Kriterien erfassbar, jedoch ist auf Grund lokaler Entzündungsreaktionen ein gewisser Abstand des Untersuchungszeitpunktes zum Ende der Therapie einzuhalten. Chirurgische Resektionen oder Teilresektionen während der Studiendauer sind in den meisten dieser Kriterien ein Ausschlussgrund, da es hier primär um den Nachweis der Wirksamkeit und die Zulassung von Medikamenten geht.

Als molekulare Therapeutika werden Medikamente bezeichnet, die ihre Wirkung gezielt an molekularen Strukturen der Tumorzellen entfalten, z.B. Sorafenib beim HCC oder Imatinib beim GIST, während Immunotherapeutika eine Veränderung der Immunantwort bei den behandelten PatientInnen hervorruft, z.B. Rituximab bei Lymphomen oder Pembrolizumab beim malignen Melanom.

Alle diese Punkte werden in den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben und mit Nachweisen hinterlegt.

3 Material und Methoden

Eine Literaturrecherche vorrangig in PubMed und beschränkt auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Verwendet wurden, soweit anwendbar, ausschließlich Publikationen mit humanmedizinischem Hintergrund bis zum Ende des 1. Quartals 2017. Die Suche erfolgte, wenn vorhanden, mit Hilfe passender MeSH-Terms und Kriteriumskürzel in Reintext. Dabei können Studien, die die verwendeten Kriterien nicht in Zusammenfassung oder MeSH-Terms verwenden, eventuell nicht gefunden werden, insbesondere wenn es eine außergewöhnliche Fülle an Literatur zu einem Thema gibt.

Studien die zwar die Verwendung der entsprechenden Kriterien ausweisen, aber diese dann stark modifizieren oder inkorrekt anwenden, wurden entweder direkt aus der Literaturrecherche entfernt oder, bei Relevanz des Ergebnisses, mit einer Anmerkung der Änderungen im Fließtext versehen. Ergänzende Informationen wurden direkt von der WHO bzw. den zulassenden Behörden EMA und FDA bezogen.

4 Etablierte Kriterien

4.1 WHO-Kriterien von 1979

4.1.1 Erkenntnisse und Intention

Jahrzehnte lange Entwicklung und schnell fortschreitende Forschung im Bereich der Onkologie führten zu einer raschen Zunahme der wissenschaftlichen Literatur. Da es jedoch keine gemeinsamen Kriterien in der Beurteilung und Auswertung der vorliegenden Daten gab, kam es zu einem Wildwuchs an nicht miteinander vergleichbaren Studien. Dies führte dazu, dass Schlussfolgerungen bzw. eine Analyse der Wirksamkeit des untersuchten Therapieansatzes nur schwer bis gar nicht möglich waren.

Ohne einen einheitlichen Standard wurde von einigen Teams bereits ein Therapieansprechen (Response) bei einer Verringerung des Tumordurchmessers von weniger als 50% verbucht (2). Auf Grund der Größe des Messfehlers kann dies jedoch, auch ohne tatsächlich morphologisch erfassbare Änderung des Tumors, bereits zu unterschiedlicher Kategorisierung durch die Beurteilungskriterien führen (26).

Hierzu zeigten Moertel und Hanley 1976, dass die Intra- und Interobservervariabilität bei der unidimensionalen radiologischen Erfassung der Größe des Tumors außergewöhnlich hoch war und so zu Differenzen in der Evaluation des Therapieansprechens führen kann, da eine zuverlässige wiederholte Messung im Bereich „Tumorregression/-progression <50%“ nur schwer möglich ist. Die Intraobservervariabilität (IntraOV) bezieht sich auf die Unterschiede in wiederholten Messungen der/des gleichen Untersuchenden, während die Interobservervariabilität (InterOV) die Unterschiede zwischen den UntersucherInnen beschreibt. (26)

Es wurden 1976 sechzehn UntersucherInnen zwölf Fälle präsentiert von denen jeweils zwei Tumorpaaire die gleiche Größe, jedoch in anderem Setting hatten (zur Evaluation der IntraOV). Die IntraOV betrug $\pm 14\%$ respektive $\pm 16\%$ in den beiden identischen Tumorpaairegruppen. Der Unterschied derselben Tumorpaaire nach Erstmessung durch unterschiedliche UntersucherInnen und damit die InterOV beträgt ungefähr $\pm 9\%$ und erhöht sich nach Folgemessung, das heißt (d.h.) Addition der IntraOV, zu einer kombinierten Variabilität von $\pm 17\%$. Dies bestätigen die

Messungen ohne Auftrennung der Intra- und InterOV, d.h. ohne die Beschränkung auf die identischen Tumorpaare, da hier die kombinierte Abweichung ebenfalls circa (ca.) $\pm 20\%$ beträgt. Dieser Fehler bleibt bei variabler Tumorgröße konstant, sprich es kommt nicht zu einer Abnahme der Variabilität mit zunehmender Größe des Tumors, wie man es eventuell erwarten würde. (26)

Außerdem konnten sie anhand der 1.920 möglichen Paarungen der 16 Untersuchenden mit den acht verschiedenen Tumoren zeigen, dass es zu Fehlklassifikationen bis 31,5% (Tumorwachstum $>25\%$) kommen kann. Auch im Bereich Tumorwachstum $>50\%$ beträgt die Fehlerrate noch 17,8%. Umgekehrt werden bei „Tumorregression $>25\%$ “ 24,8% und bei „ $>50\%$ “ 6,8% fehlerhaft eingeteilt und als Placeboansprechen (Placebo Response Rate), d.h. vermeintliches Therapieansprechen ohne morphologisches Korrelat, bezeichnet. Die Folge sind entweder frühzeitig abgebrochene Therapien wegen fehlendem Ansprechen oder zu Unrecht erklärte Tumorregressionen. (26)

Daher die Empfehlung, die Therapie nach folgenden Kriterien zu beurteilen:

- Reduktion der Primärläsion $>50\%$
- Zunahme etwaiger anderer Läsionen $<50\%$
- keine neu auftretenden Läsionen
- Fortschritt soll spätestens 2 Monate nach Therapiebeginn dokumentiert werden. (26)

Als Basis der Berechnung dient das Produkt des größten Längsdurchmessers und orthogonal größten Querdurchmessers als Näherung der Fläche. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass im Kontrast dazu von Gurland et al. bereits 1966 der Mehrwert und die erhöhte Fehleranfälligkeit einer bidimensionalen im Vergleich zur unidimensionalen Messung in Frage gestellt wurden (27). (26)

Die von Moertel und Hanley propagierten Beurteilungskriterien und die Art der Messung wurden von Hayward et al 1977 bereits in die Richtlinien der Brustkrebstherapie der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) übernommen. (28)

Nachdem klar wurde, dass ein gemeinsamer Konsens gefunden werden musste, trafen sich FachspezialistInnen und VertreterInnen der damals führenden Organisationen im Bereich der Krebsforschung in Turin 1977 und Brüssel 1979, um dort gemeinsam Kriterien zur objektiven Beurteilung der Karzinomtherapie zu

erstellen. Festgehalten wurden die Ergebnisse im „WHO Handbook for Reporting Cancer Treatment“ 1979 und Miller et al. publizierten diese offiziell in 1981 (im weiteren Verlauf als WHO-Kriterien bezeichnet). (1,2)

Die Basis bildeten die Richtlinien der „Breast Cancer Task Force“ in den United States of America (USA) und der UICC, sowie Moertel und Hanleys Arbeit über Messfehler in der Tumorerfassung. (26,28,29)

Grundsätzlich wurde mit den WHO-Kriterien nicht nur versucht einen Konsens in der Beurteilung der radiologischen Bildgebung, die das Hauptthema dieser Arbeit ist, sondern auch weitestgehend in sämtlichen relevanten Parametern zu finden, die für eine adäquate objektive Auswertung von Studien notwendig sind. Diese Parameter beziehen sich auf PatientIn, Tumor, radiologische Bildgebung, Behandlung, Toxizität, sowie die Dokumentation eventueller Rezidive bzw. des krankheitsfreien Intervalls. Übernommen wurden sie aus dem Vorschlag der UICC (28). (1,2)

4.1.2 Bevorzugte aktuelle Anwendungsgebiete

Die WHO-Kriterien wurden hauptsächlich für die Vermessung solider Tumore im Rahmen klinischer Studien entwickelt. Die Dokumentation nicht-messbarer Läsionen wird zwar empfohlen, jedoch können diese nicht objektiv quantifiziert werden. Eine Verwendung zur individuellen Therapieentscheidung an PatientInnen wird nicht explizit behandelt. (1,2)

Grundsätzlich stellen die RECIST (mittlerweile in Version 1.1 siehe Kapitel 4.2.3) eine Weiterentwicklung bzw. einen Ersatz der WHO-Kriterien dar und haben diese in den letzten Jahren weitgehend abgelöst. (7)

Durch die Einführung von Mindestabmessungen in den aktuelleren Richtlinien, wie z.B. RECIST (7), können vor allem PatientInnen mit Tumoren in kleinerer Ausprägung nicht in Studien aufgenommen werden und in der Folge kann hier die Verwendung der WHO-Kriterien ohne Messbeschränkung von Vorteil sein (30). Studien zeigten jedoch, dass es trotz geringerer Zulassung von PatientInnen zu Studien zu keinem Selektionsbias durch Mindestabmessungen kommt (31).

Die Anwendung bei gastrointestinalen Stromatumoren und hepatozellulären Karzinomen ist eingeschränkt. Hier haben sich über die Jahre spezifische Kriterien als zielführender erwiesen (16,21). Ebenfalls sollte bei Anwendung von Biopharmazeutika, molekularen Medikamenten und lokoregionalen Therapien (wie

z.B. Radiofrequenzablation) auf Evaluationskriterien ausgewichen werden, die auch aktuellere bildgebende Verfahren miteinbeziehen und sich nicht nur rein auf die anatomischen Abmessungen stützen (16,19,21).

Knochenmetastasen, obwohl spezifisch in den WHO-Kriterien behandelt, sind nur schlecht beurteilbar, wie ausführlich im Folgekapitel (4.1.4.2) erklärt wird.

4.1.3 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Als Ausgangsbasis werden vor Beginn der Therapie das Ausmaß des Tumorbefalls und die Lokalisation bestimmt. Zur Beschreibung soll die International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) in ihrer mittlerweile dritten Version von 2013 verwendet werden (32). Dabei sind die Läsionen in „uni-/bidimensional messbar“ (uni-/bidimensional measurable), „nicht messbar aber evaluierbar“ (non-measurable but evaluable) einzuteilen und die entsprechenden Parameter zu erfassen. (1,2)

Tabelle 2 - Tumorabmessungen WHO

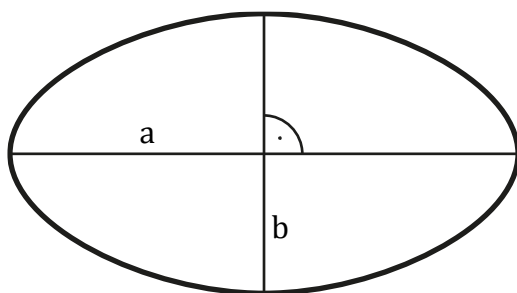


Abbildung 2 - Tumorabmessung WHO regulär

$$\sum_{k=1}^n (a_k \times b_k)$$

Am Beispiel regulär geformter Tumore wird die Summe sämtlicher Produkte des größten Durchmessers a mit dessen dazu orthogonal stehenden größten Durchmesser b gebildet.

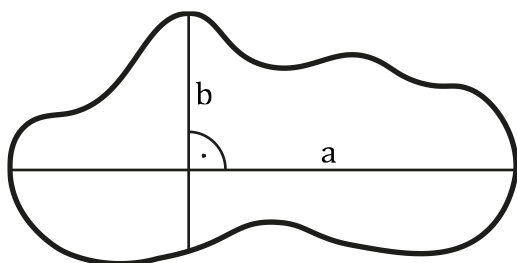


Abbildung 3 - Tumorabmessung WHO irregulär

$$\sum_{k=1}^n (a_k \times b_k)$$

Irreguläre Tumore werden grundsätzlich gleich berechnet. Hiermit wird jedoch darauf hingewiesen, dass der größte orthogonale Durchmesser b keineswegs in der Hälfte des größten Durchmessers a kreuzen muss.

Der längste Durchmesser und der darauf rechtwinklig (90°) stehende längste Querdurchmesser einer messbaren Läsion werden zur Näherung der Fläche multipliziert (33). Um die Gesamtbelastung durch den Tumor zu erhalten, werden sämtliche Produkte aufsummiert (Abbildung 2). Wie in Abbildung 3 gezeigt, muss der orthogonale größte Durchmesser nicht in der Hälfte des längsten Durchmessers zu liegen kommen. Die Anzahl und der Mindestdurchmesser, der zur Berechnung der Gesamtfläche verwendeten Läsionen, bleiben in der gültigen Fassung der WHO-Kriterien offen. Die Summe der Produkte wird in den WHO-Kriterien als totale Tumorbelastung (Total Tumor Load) bezeichnet. Der Einfachheit halber, und um den Vergleich der verschiedenen Systeme im Rahmen dieser Arbeit zu erleichtern, wird hier jedoch der Begriff „totale gemessene Tumorbelastung“ (Total Measured Tumor Burden; TMTB) im weiteren Verlauf verwendet werden. Die Veränderungen der TMTB in Bezug auf die Ausgangsbasis (Baseline) sind eine der Hauptkriterien des Gesamtansprechens (Overall Response; OR). (1,2)

Tabelle 3 - WHO Evaluationskriterien (1,2)

	messbar	nicht-messbar	Knochenmetastasen
Ausgangsbasis	Summe der Produkte des längsten Durchmessers und dazu orthogonal stehenden größten Durchmessers (Abbildung 2)	Abschätzung des Befalls	nicht explizit spezifiziert → wie Ausgangsbasis „messbar“
Auswahlkriterien der Läsion	messbar	nicht messbar	nicht näher definierte ossäre Filiae
Anzahl der Läsionen	offen	offen	offen
vollständiges Ansprechen (Complete Response; CR)	vollständiges Verschwinden aller Läsionen für zumindest 4 Wochen	vollständiges Verschwinden aller Läsionen für zumindest 4 Wochen	vollständiges Verschwinden aller Läsionen für zumindest 4 Wochen

<p>partielles Ansprechen (Partial Response; PR)</p>	<p>bidimensional: Reduktion $\geq 50\%$ der TMTB bei mehreren Läsionen</p> <p>Reduktion $\geq 50\%$ des Produkts der Durchmesser bei Einzelläsionen</p> <p>unidimensional: Reduktion $\geq 50\%$ der Abmessung</p> <p>keine neuen Läsionen und keine Zunahme $\geq 25\%$ einer Einzelläsion bei Mehrfachbefall</p> <p>Kontrolle spätestens nach 4 Wochen</p>	<p>geschätzte Reduktion des Tumorbefalls $\geq 50\%$ für zumindest 4 Wochen</p>	<p>Abnahme der Größe/Rekalzifikation in osteolytischen Läsionen oder</p> <p>Abnahme der Dichte in osteoblastischen Läsionen für zumindest 4 Wochen</p>
<p>keine Veränderung (No Change; NC)</p> <p>stabile Erkrankung (Stable Disease; SD)</p>	<p>Reduktion $< 50\%$ bis Zunahme $< 25\%$ einer Einzelläsion oder mehrerer Läsionen</p>	<p>keine signifikanten Änderungen für zumindest 4 Wochen</p>	<p>durch die langsame Reaktion ossärer Läsionen auf die Therapie sollte von NC erst ab 8 Wochen nach Therapiebeginn gesprochen werden</p>
<p>progressive Erkrankung (Progressive Disease; PD)</p>	<p>Zunahme $\geq 25\%$ einer Einzelläsion oder mehrerer Läsionen</p> <p>neue Läsionen</p>		<p>nicht näher definierte Größenzunahme der Metastasen oder Auftreten neuer Läsionen</p>
<p>Gesamtansprechen (Overall Response; OR)</p>	<p>Progression in einem dieser Bereiche führt zu PD, unabhängig des Ansprechens wo anders.</p> <p>Sollten organspezifisch CR und PR mehr sein als NC im Rest des Körpers führt dies zur OR PR.</p> <p>NC in nicht-messbaren Läsionen kann mittels CR und PR in messbaren Läsionen zu einer OR PR führen.</p>		

4.1.4 Probleme und Unzulänglichkeiten der WHO Kriterien von 1979

Die Unzulänglichkeiten der WHO-Kriterien werden in den folgenden Kapiteln ausführlich behandelt. Hier eine kurze Übersicht:

- die Anzahl und Mindestabmessungen der zu messenden Läsionen sind unklar
- keine Berücksichtigung der morphologischen Gegebenheiten der Läsion, d.h. Festlegung rein auf die anatomischen Abmessungen
- unklare Aufnahme neuer Läsionen oder nicht-messbarer Läsionen, die messbar werden, in die TMTB.
- unklare Kriterien für PD, da durch Weglassen des Begriffs TMTB unterschiedliche Interpretationen möglich sind, d.h. es stellt sich die Frage ob die Zunahme einer Einzelläsion $\geq 25\%$ für PD reicht oder ob die TMTB $\geq 25\%$ zunehmen muss
- keine Berücksichtigung der technischen Entwicklung wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Serummarker, etc.
- das bidimensionale Produkt ist kompliziert und vor allem zeitraubend zu berechnen, insbesondere bei multiplen Läsionen
- keine Besserung der Messfehler im Vergleich zur unidimensionalen Summe der Durchmesser
- der Messfehler alleine kann durch das Kriterium „Zunahme $\geq 25\%$ “ zu PD führen, dadurch verfrühter Abbruch der Therapie möglich
- der Zeitraum der zur Einteilung in NC/SD führt ist zu kurz angesetzt, dadurch vorzeitiger Abbruch der Therapie möglich
- Knochenmetastasen sind nur schlecht erkenn- und beurteilbar, insbesondere mit den in den Kriterien beschriebenen bildgebenden Möglichkeiten
- fehlende Berücksichtigung neuartiger Zytostatika, die zwar zu einer Verlängerung des Progression Free Survival (PFS) bzw. der Time-to-Progression (TTP) führen, aber keine oder nur wenig objektiv messbare Verringerung der Abmessungen mit sich bringen (34)

Nicht alle der hier aufgeführten Probleme sind ausschließlich auf die Kriterien der WHO zutreffend, jedoch wurde nach deren Publikation vermehrt Augenmerk auf die Unzulänglichkeiten der Evaluation im Allgemeinen gelenkt. Erst dadurch nahm im

Laufe der Zeit die Forschung in diesem Bereich zu. Studien vor der Einführung der Kriterien, die sich mit Messfehlern, fehlender Vergleichbarkeit und Evaluation des Therapieansprechens in einer objektiven Art und Weise beschäftigen waren eine Seltenheit. In der Folge sahen sich die vielen verschiedenen Fachbereiche der Onkologie gezwungen, die Kriterien für sich selbst zu prüfen und sie entweder als gut oder nicht ausreichend zu bewerten. Diese Beschäftigung mit der Problematik der Therapieevaluation an sich legte den Grundstein für sämtliche folgenden Regelwerke, die entweder direkt auf die WHO aufbauen oder unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts völlig neu entwickelt wurden.

4.1.4.1 Allgemeine Schwächen der Kriterien

Das WHO Handbuch versucht zum ersten Mal in der Geschichte der Medizin die Forschung rund um das Thema Krebs international vergleichbar zu machen. Da sie im Grunde aber der Vorreiter und der erste Anhaltspunkt für ein gemeinsames Studiendesign überhaupt waren, war es natürlich nur schwer möglich die Gegebenheiten sämtlicher angesprochener Fachrichtungen zu 100% zu erfüllen. Kontinuierliche Weiterentwicklungen, besonders der Bildgebung medikamentösen Therapie, führten bald, oft auch tumorspezifisch, zu Modifikationen der Kriterien. Die Schnittbildgebung, vorrangig Computertomographie (CT), wurde Mitte der 1980er Jahre langsam aber sicher zum Standard in der Beurteilung des Ausmaßes der Tumorbelastung. Es wurden dadurch genauere Messungen und vor allem aber auch ein leichteres und sensitiveres Detektieren der Läsionen ermöglicht (35–37). Mitte der 1990er kam die Magnetresonanztomographie (MRT) dazu, deren damaliges Hauptaugenmerk auf das Zentralnervensystem und Weichteilgewebe gerichtet war. Damit wurde es möglich jederzeit einen beliebigen Schnitt errechnen zu lassen und die Erfassung von Volumina zu vereinfachen (38). Sohaib et al. zeigten jedoch, allerdings auf Basis der CT, dass der Unterschied zwischen uni-/bi-/tridimensionalen Messungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Evaluation des Therapieansprechens hat und es nur zu wenigen Reklassifikationen (2 Fälle differierten zwischen unidimensionaler und bidimensionaler Messung; keine Neuklassifikationen zwischen bi- und tridimensional) des Gesamtansprechens kommt (39).

Auch Husband erkannte bereits 1996 den Umbruch in dem sich die onkologische Bildgebung befindet und stellte eine Erweiterung der Kriterien von Miller et al. in den

Raum, da die aktuellen technischen Möglichkeiten über dem Erfassungsspielraum der WHO-Kriterien lagen. Es konnten nun geringere Änderungen der Tumorabmessungen im zeitlichen Verlauf erfasst werden, wobei auch sie sich im Klaren darüber war, dass Messfehler bei einer Verringerung der Grenzen zwischen Regression und Progression zu vermehrten Fehlklassifikationen führen können. Mittlerweile wurden Veränderungen der Signalintensität in der MRT zur Evaluation der Therapie z.B. bei Lymphomen und Prostatakarzinomen herangezogen. Neuere Technologien ermöglichten nun auch die Tumorkomposition, -perfusion oder metabolische Aktivität zu eruieren. Diese Zusatzinformationen mussten, aus ihrer Sicht, zukünftig in der Evaluation des Gesamtansprechens berücksichtigt werden. (40)

Durch fehlende Angaben sowohl in Anzahl der zu messenden Läsionen, als auch deren Mindestabmessungen, ergeben sich nur schwer interinstitutionell zu vergleichende Aufsummierungen der TMTB. Eine bereits bei Hayward et al. in den Kriterien der UICC vorgeschlagene Deckelung der repräsentativen zu messenden Läsionen bei 8 oder mehr wurde nicht in die WHO-Kriterien aufgenommen (28). (13) Zusätzlich wird der Begriff der TMTB nicht konsequent innerhalb der Kriterien verwendet und lässt so Interpretationsspielraum zu. Ein interessanter Aspekt hierzu ist die Kritik von James et al., die anmerken, dass PD als Zunahme $\geq 25\%$ des Produkts einer Einzelläsion bzw. mehrerer Läsionen definiert ist und den Begriff der TMTB praktisch unberücksichtigt lässt. Dies führt dazu, dass viele UntersucherInnen eine PD erst bei einer Zunahme $\geq 25\%$ der TMTB deklarieren, während bei anderen die entsprechende Zunahme der Einzelläsion schon als PD gilt. (41)

Thiesse et al. konnten 1997 zeigen, dass die Uneinigkeit in der Auswahl der zur Messung kommenden Läsionen und eine fehlende Regulierung der zu verwendenden bildgebenden Modalitäten zu Reklassifikationen und einer geringen Übereinstimmung von verschiedenen Untersuchern führen kann. (42)

Zum Beispiel werden zystische, verkalkte und nekrotische Komponenten einer Läsion nicht gesondert in den Kriterien berücksichtigt. Vorgeschlagen wird von Thiesse die Subtraktion dieser Bereiche von der TMTB. Manche Organe oder Gewebe (z.B. Nebennieren, Pankreas) werden durch die Tumorbelastung

nachhaltig anatomisch und morphologisch verändert, sprich eine Rückkehr zum Normalzustand, wie die Definition der CR erfordert, ist auch bei eindeutigem Therapieansprechen nicht feststellbar. In der Folge kann nie in eine CR eingeteilt werden. Diese fehlende Erfassung der Veränderungen der morphologischen Erscheinung bzw. eine etwaige Volumenzunahme trotz Therapieansprechens werden ebenso von King und Husband als Manko gesehen (40,43,44). Probleme ergeben sich auch bei der Veränderung von „nicht-messbaren“ und dem Auftreten neuer Läsionen. Es ist nicht definiert, ob und wann nicht-messbare Läsionen bei Größenzunahme bzw. neue Läsionen in die TMTB integriert werden sollen. Wenn eine neue Läsion über die Dauer der Nachbeobachtung (Follow-Up) immer den Status „neue Läsion“ behält, ist es rein formal auch ohne Größenzuwachs immer ein PD. (42)

Die hohe Inter- und Intraobservervariabilität, die zu unterschiedlichen OR der Therapie führen können, werden auch mit diesen Kriterien nicht verbessert. Zwar wurden die Grenzwerte hinsichtlich der Prozentsätze so angepasst, dass möglichst wenig falsche Klassifikationen auftreten, ein nicht unerheblicher Fehler bleibt trotzdem bestehen (26). Die hohe Interobservervariabilität konnte von Choi et al. bei metastasierenden colorektalen Karzinomen bestätigt werden (45).

Als Beispiel für die Fehleranfälligkeit einer bidimensionalen Messung laut (It.) WHO-Kriterien kann die Studie von Fornage et al. aus 1993 dienen. Bei den 125 von ihm revidierten ultraschallbasierten Messungen von Tumoren aus unselektiertem Material, bewegten sich die Abweichungen vom rechten Winkel zwischen 0° und 46° , d.h. 14% der Winkel waren über 15° und 26% über 10° . (33)

Von Watson wird 1981 die Definition der PR als nicht ausreichend bezeichnet, da eine Nachbeobachtung von 4 Wochen zu wenig ist, um ein definitives partielles Ansprechen bei Tumoren zu erkennen. Begründet wird dies mit den Erkenntnissen von Breur und Collins et al., die die Zeit in der sich die Tumormasse verdoppelt (Tumor Doubling Time) bei Lungenmetastasen unterschiedlicher Prima mit ca. 10 bis 160 Tagen angeben (46,47). Das heißt, diese immense Wachstumsvariabilität kombiniert mit einer exponentiellen Größenzunahme (48) kann innerhalb der 4 Wochen, trotz eines tatsächlich vorhandenen Therapieansprechens (das auf

zellulärer Ebene in vivo nicht kontrolliert werden kann), zu den unterschiedlichsten Kategorisierungen durch die Evaluationskriterien führen. Des Weiteren wird von ihm die Verwendung der näherungsweise Fläche des Tumors, also des Produkts der beiden orthogonal zueinander stehenden Durchmesser, kritisiert. Eine Reduktion der Fläche des Tumors um 50%, unter der Annahme sphärisch zu sein, reduziert das tatsächliche Volumen nur auf 36%, während bei unidimensionalen Messungen die Reduktion des Durchmessers um 50% ein Volumen von 12,5% des Ausgangswertes ergibt. (49)

Jedoch darf nicht vergessen werden, dass genau diese Art der Messung von Moertel und Hanley vorgeschlagen wurde, um auch Änderungen des orthogonal zum maximalen Durchmesser stehenden Durchmessers berücksichtigen zu können, da es so zu einer realitätsnäheren Berechnung kommt. Als Beispiel soll die Reduktion der Abmessungen, wie in deren Studie, von 10x3cm auf 9x1cm dienen: Die Reduktion des längsten Durchmessers von 10cm auf 9cm (-10%) wäre für ein Ansprechen zu wenig. Die Veränderung der genäherten Fläche von 30cm² auf 9cm² (-70%) ist jedoch signifikant und somit ganz deutlich als partielles Ansprechen zu werten. (26)

Tannock und Murphy bestärken zwar die Beurteilung sämtlicher messbarer Läsionen, schlagen jedoch, wie Watson (49), eine Ausdehnung der Folgeuntersuchungen auf einen Zeitraum von 3 Monaten vor (mit Messungen alle 3-4 Wochen), bevor ein partielles Ansprechen ausgesprochen werden darf. Dies kann sowohl Fehlmessungen, die an der Kippe eines Statuswechsels sind, über einen längeren Zeitraum ausgleichen, wie auch Breurs Zeit zur Tumorverdoppelung berücksichtigen (46). (50)

Lavin und Flowerdew halten eine Anhebung des Grenzwertes für PD von $\geq 25\%$ auf $\geq 100\%$ für sinnvoll, da im jetzigen Bereich bereits der Messfehler ausreicht um die Therapie vorzeitig zu beenden. Die Kriterien einer Progression bei Zunahme $\geq 100\%$ und Ansprechen bei Reduktion $\geq 50\%$, von Gurland und Johnson als logarithmische 50%-Regel bezeichnet (51), erreichen ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$), d.h. die Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich unveränderten Tumor nicht als solchen zu erkennen liegt bei 5%. Außerdem entspricht die Wahrscheinlichkeit rein durch Zufall ein Ansprechen bei einer Reduktion von $\geq 50\%$ zu deklarieren exakt der Wahrscheinlichkeit einer Progression bei einer Zunahme von $\geq 100\%$. Die

momentan gültigen Kriterien zeigen nämlich bei tatsächlich unveränderten Tumorabmessungen auf Grund des Messfehlers wesentlich früher eine Progression als eine Regression des Tumors an. (52)

Auf Basis oben angeführter (o.a.) Erkenntnisse versuchten Warr et al. bereits 1984 eine Änderung der Kriterien bzw. eine Neuadaption anzustoßen (53).

Howell et al. untersuchen 1988 gezielt den Begriff NC bzw. SD. Dieser ist mit 4 Wochen, bzw. 8 Wochen bei Knochenmetastasen, ohne Veränderung der Tumormasse (Red. <50%, Zunahme <25%) und ohne neue Läsionen definiert. Nun wurde versucht in einer Brustkrebsstudie mit kombiniert chemotherapeutisch/endokriner Therapie die Länge des Zeitraums zu finden, in dem Patientinnen mit SD eine vergleichbare Prognose wie Patientinnen mit PR haben. Bei 5 Monaten SD wurde diese Deckungsgleichheit bezüglich TTP und Overall Survival (OS) gefunden. Es wird daher eine Erweiterung des NC-Zeitraums, sprich ein Zeitraum ohne Progression oder Regression nach dem ein NC deklariert werden darf, auf 5 Monate vorgeschlagen, um eine eventuelle Therapie nicht vorzeitig abubrechen. (54)

4.1.4.2 Spezifische Schwächen in der Beurteilung von Knochenmetastasen

In den WHO-Kriterien werden Knochenmetastasen von den üblichen messbaren/nicht-messbaren Läsionen getrennt (1,2). Als bildgebende Methoden der Wahl werden Radio- und Szintigraphie definiert. Aber wie Bachman und Sproul bereits 1955 nachwiesen, können Knochenmetastasen, unabhängig ihrer Komposition, nur in ca. 50% der Fälle im konventionellen, damals noch analogen, Röntgen erkannt werden (55). Dies hängt davon ab, dass erst ab einer Demineralisation von 30% (56) bzw. eines Defekts >50% von lateral oder >67% von p.a. (57) erfahrene RadiologInnen eine Läsion als solche definieren.

Zwar scheint die Szintigraphie hier besonders sensitiv zu sein, da bereits ab einer Veränderung von 5-10% ein nicht näher definierter Prozess erkannt werden kann, jedoch ist dies erstens schwer quantifizierbar und zweitens markiert das Radionuklid hier im Grunde nur die erhöhte Osteoblastenaktivität und nicht den Tumor an sich (58,59). Die Spezifität leidet folglich unter der Fülle an Erkrankungen und physiologischen Reparaturvorgängen die sich im Szintigramm ebenfalls deutlich

von der Umgebung abheben. Dies können eben nicht-neoplastische Erkrankungen, wie Arthritis, Frakturen, multifokale Osteomyelitis, und sehr viel mehr sein (58). Selten kommt es auch bei malignen Vorgängen zu einem Fehlen der Erkennbarkeit im Szintigramm oder dem Auftreten bilateral symmetrischer Muster die den Untersucher täuschen (60). Besonders rapid progressive lytische Knochenmetastasen können, durch eine Abnahme der Traceraufnahme, zu einer Fehlinterpretation führen (61,62). Ein stark diffuser metastatischer Befall kann eine gleichmäßige Verteilung des Tracers im gesamten Skelett, als „Superscan“ bezeichnet, auslösen und einen falsch-negativen Befund der UntersucherInnen zur Folge haben. Diese verstärkte Aufnahme kann am Fehlen des Radionuklids in Nieren, Blase und Weichgewebe, oder am Vergleich zwischen einem normalen Szintigramm und einem „Superscan“ erkannt werden (63).

Es wurde mehrfach gezeigt, dass eine solitäre Abnormität im Szintigramm nur zwischen ca. 20% bis 65% einer malignen Erkrankung zuzurechnen und die Spezifität der Skelettszintigraphie in der Folge als sehr eingeschränkt zu beurteilen ist. (64–68)

Die fehlende Möglichkeit das Ausmaß der Knochenmetastasen genau zu bestimmen, führte oft zum Studienausschluss von Patienten, die nach Entfernung des Primums nur mehr Filiae aufwiesen. Somit stellte sich die Evaluation des Ansprechens, spezifisch bezogen auf Knochenmetastasen, als besonders schwierig heraus. (69,70)

Am Studiendesign von Bellamy et al. mit einer relativ kurzen Nachbeobachtung von 2 Monaten (wie in den WHO-Kriterien festgehalten) wurde ersichtlich, dass dieser geringe Zeitraum evtl. noch nicht ausreicht um ossäre Filiae wirklich beurteilen zu können, da die klinische Untersuchung zu 50% nicht mit den radiologischen Befunden übereinstimmt (37). Eine ähnliche Studie von Hortobagyi et al. wurde ebenfalls mit den WHO-Kriterien durchgeführt, jedoch wurde die Nachbeobachtung auf 3 und 6 Monate ausgedehnt. Hier kommt es zu einer Übereinstimmung der Klinik von 79% respektive 85% im Bezug zur radiologischen Auswertung (69).

In einer Folgeszintigraphie nach nur 3 Monaten kann das Therapieansprechen durch das „Flare“-Phänomen maskiert sein, bei dem bestehende Läsionen vermehrt Tracer aufnehmen und vermeintlich neue Läsionen erscheinen. Dies entsteht wahrscheinlich durch eine gesteigerte Osteoblastenaktivität in der Frühphase der

Heilung. Erst nach 6 Monaten kann eine klare Aussage bezüglich der Regression bzw. Progression getroffen werden. (58,61,62,71,72)

Im Hinblick auf diese Erkenntnisse und die technischen Entwicklungen der vergangenen Jahre werden von Hamaoka et al. neue Kriterien (MD Anderson = MDA) zur Beurteilung von Knochenmetastasen bei Brustkrebs publiziert. Diese Kriterien beinhalten auch einen detaillierten Algorithmus, wie zur Auffindung der Läsionen vorgegangen werden soll und welche bildgebenden Modalitäten zu welchem Zeitpunkt einzusetzen sind (73). In einer Folgestudie konnten sie zeigen, dass das klinische Ansprechen im Vergleich mit den neu publizierten MDA-Kriterien wesentlich besser übereinstimmt als mit den WHO-Kriterien (WHO zu MDA - p-Wert = 0,81 zu 0,09 und K = 0,07 zu 0,53) (74).

4.2 *RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

4.2.1 *Bevorzugte Anwendung der RECIST*

Grundsätzlich ist die Anwendung in klinischen Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumore empfohlen. Entweder als Abschätzung des Potentials einer bestimmten Therapie und ob sich eine Weiterverfolgung des Ansatzes überhaupt lohnt oder um klinische Studien zum Nachweis der Effektivität einer Therapie an großen Patientenkollektiven beurteilen zu können. Eine eher untergeordnete Rolle spielt die individuelle Verwendung an PatientInnen. Hier kann jedoch, natürlich unter Berücksichtigung weiterer klinischer und subjektiver Parameter, eine Therapieentscheidung mitbeeinflusst werden. (7,13)

Verwendet werden die Kriterien hauptsächlich für solide Tumore. Hämatookologische Erkrankungen werden nicht behandelt. Für den gastrointestinalen Stromatumor GIST gibt es geeignetere Kriterien, die speziell auf dessen Morphologie und Tumoraktivität zugeschnitten sind. (21,75)

Kleinere, unter der Mindestgröße der RECIST liegende, gut abgrenz- und messbare Tumore sind eventuell besser bei den WHO-Kriterien (1,2) ohne Maßeinschränkung aufgehoben oder erfordern zumindest eine dokumentierte Anpassung der RECIST (30). Für hepatozelluläre Karzinome wurden mehrere eigene Beurteilungssysteme entwickelt, die auch deren spezielle lokoregionale Therapien miteinbeziehen (16,18).

Auch in den RECIST sind modernere Verfahren wie PET, Serumspiegel von Tumormarkern, die Verwendung von immunmodulierenden- und Biopharmazeutika,

sowie lokoregionale Therapien nicht erschöpfend berücksichtigt, d.h. auf Basis des daraus folgenden klinischen Therapieansprechens alleine kann kein objektives Ansprechen im Rahmen der Kriterien deklariert werden. Dazu werden andere spezifischere Richtlinien benötigt (siehe 4.2.3.5).

Trotz zahlreicher negativer Evidenz bezüglich der Kriterien bei Knochenmetastasen (siehe 4.1.4.2), wurden diese statt einer gründlichen Überarbeitung zuzuführen zuerst vollständig aus den RECIST genommen, um dann in Version 1.1 bestenfalls rudimentär abgehandelt zu werden (7,13). Eine Adaption in Hinsicht auf neue Möglichkeiten in der Bildgebung wurde weitgehend ignoriert (37,38). Zur Beurteilung von Knochenmetastasen, insbesondere Filiae mit bereits therapiertem Primum, muss auf andere Kriterien, wie z.B. MDA (73), umgestiegen werden oder man versucht mit den Unzulänglichkeiten der WHO (1,2) auszukommen.

Für weitere Einschränkungen bei der Verwendung der RECIST in Bezug auf spezifische Tumorentitäten bzw. im Allgemeinen siehe Kapitel 4.2.3.5.

4.2.2 RECIST 1.0

4.2.2.1 Grundlagen und Intention

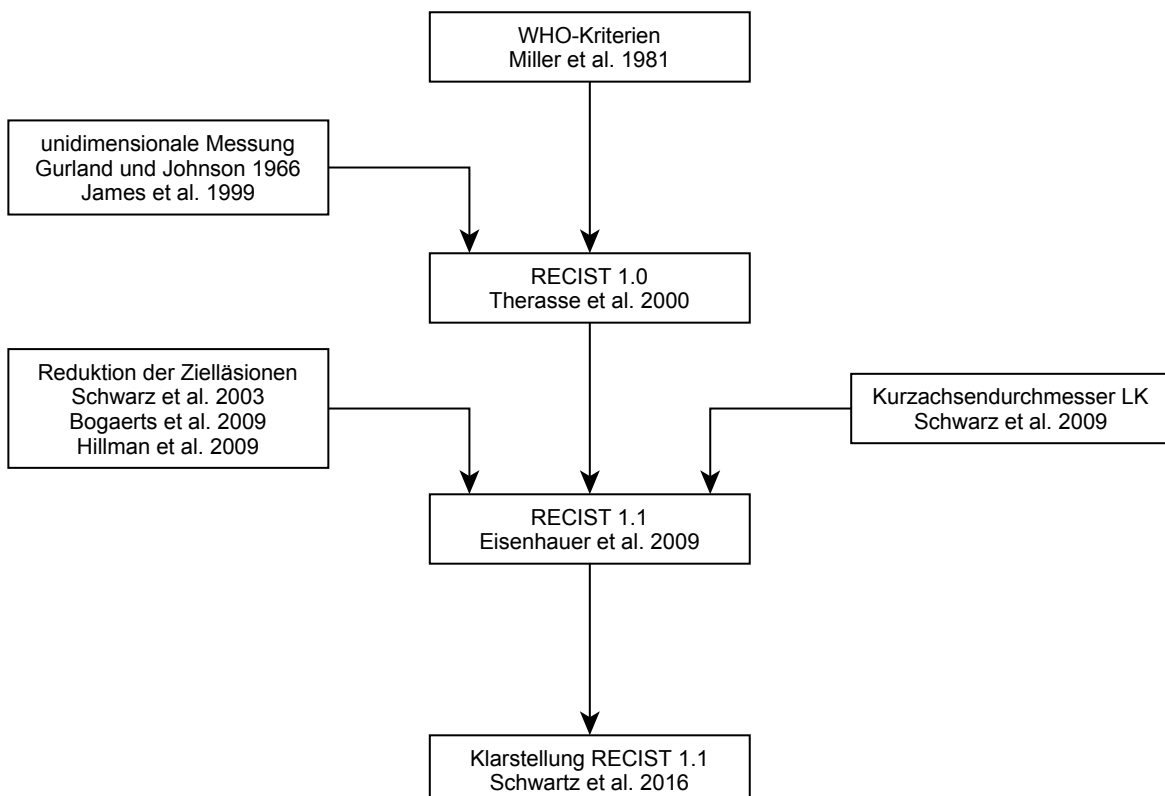


Abbildung 4 - Chronologie der RECIST

Nachdem sich die WHO-Kriterien (1,2) weitgehend als Standard (40) in der Bewertung des Therapieansprechens solider Tumore gegenüber anderen Richtlinien (29,76) durchgesetzt hatten, wurde durch rapide Weiterentwicklungen der medizinischen Bildgebung und Therapiemöglichkeiten bald der Ruf nach einer Überarbeitung der Kriterien laut (36,42,53). Im Laufe der Jahre führte diese individuelle Adaption der Kriterien zu einer verringerten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse, und genau dies wollte die WHO mit der Publikation ihrer Richtlinie eigentlich verhindern. So kam es nach sechs Jahren Arbeit einer internationalen Task Force der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), des United States National Cancer Institute (NCI), des National Cancer Institute of Canada (NCIC) und internationalen Spezialisten 2000 zur Erstellung der ersten Version der RECIST. (13)

Eine wichtige Vorarbeit zur Verifikation des unidimensionalen Durchmessers lieferten James et al. Primär waren sie an einer Reduktion des Aufwands, der mit den bidimensionalen Messungen der WHO-Kriterien einhergeht, interessiert. Dabei versuchten sie retrospektiv an 569 Krebspatienten zu beweisen, dass es durch die eindimensionale Messung der längsten Durchmesser und die Einteilung in von ihnen neu adaptierte Kriterien zu einer, im Vergleich zu den WHO-Kriterien, weitgehend deckungsgleichen Einschätzung des Therapieansprechens kommt. (41)

Einen weiteren Vorteil sahen sie auch in der verbesserten Proportionalität (beinahe linear) zwischen der Anzahl der Tumorzellen und dem längsten Durchmesser. Unter der Annahme, dass die lineare Zunahme der Dosis eines zytotoxischen Medikaments proportional zum \log_{10} der abgetöteten Zellen ist, und der \log_{10} der Zellen annähernd proportional zum eindimensionalen Durchmesser, ergibt sich dadurch eine beinahe direkte Relation zwischen Medikamentendosis m , Zelltod c_{Tod} und Abnahme des Durchmessers $d_{Abnahme}$. (41)

Hier soll auf jeden Fall angemerkt werden, dass die folgende Deduktion von James et al. nicht unumstritten ist. (77–79)

Formel 1 - Proportionalität zwischen Medikamentendosis, Zelltod und Durchmesserabnahme nach James et al. (41)

$$m \propto \log_{10} c_{Tod} \propto \sim d_{Abnahme}$$

Im Grunde konnten Gurland et al. bereits 1966 zeigen, dass die Verwendung des Produkts der bidimensionalen Durchmesser zu einer Vergrößerung des Messfehlers führen würde und kein Informationsgewinn aus der Messung des orthogonalen maximalen Durchmessers, der Fläche oder des Umfangs der Läsion entsteht. Auch das Mittel beider Durchmesser liegt im Größenumfang des Fehlers einer unidimensionalen Einzelmessung. Man darf hier aber nicht vergessen, dass es sich um pulmonale Metastasen handelte, die annähernd rund waren. (27)

Nichtsdestotrotz konnte eine Studie von Spears eine weitgehend akkurate Annäherung des Tumorumfanges bei Verwendung des einfachen Durchmessers bis zu einem Verhältnis Länge/Breite der Läsion von $\leq 1,5$ nachweisen (80). Die geringen Unterschiede bei der Verwendung von uni- und bidimensionalen Durchmessern bzw. im Vergleich zur dreidimensionalen Volumenmessung konnten bereits 2000 von Dachman et al. bestätigt werden (81).

Die vorgeschlagenen Kriterien wurden an die Ausgangssituation der WHO teilweise angepasst. Die PR, definiert durch eine Reduktion der Summe der Produkte um $\geq 50\%$, entspricht, bezogen auf das Tumorumfang, einer Reduktion der Summe der einfachen Durchmesser $\geq 30\%$. Das Kriterium einer PD wurde aber tendenziell an Lavin und Flowerdews (52) Erkenntnisse angelehnt. Dabei wird beim Standardkriterium der WHO, PD entspricht einer Zunahme $\geq 25\%$, nur durch den Messfehler bereits in ca. einem Viertel der Fälle zu Unrecht PD erklärt. Und durch konsekutive Messungen würde dieser Fehler noch zunehmen. Als PD wird folglich erst eine Zunahme der Summe der einfachen Durchmesser $\geq 30\%$ vorgeschlagen. Dies entspricht einer Flächenzunahme von 69% und ist somit noch ein Stück weit von den bereits von Gurland und Johnson bzw. Lavin und Flowerdew als erstrebenswert erachteten 100% entfernt (51,52), liegt jedoch über den 25% der WHO-Kriterien. Unter anderem werden die $\geq 30\%$ propagiert um es für die Untersuchenden leichter merkbar zu machen, da es symmetrisch mit einer Reduktion $\geq 30\%$ ist. (41)

Bei einer erneuten Bewertung, mit obigen Grenzwerten und Messverfahren, kommt es zu keinen Unterschieden in der CR, und zu minimalen Verschiebungen von PR zu SD in jeweils 5 Fällen (entspricht ca. 4%). Daraus folgt Cohens Kappa $K=0,95$, also eine ausgezeichnete Übereinstimmung der, in eine der beiden Gruppen eingeteilten, PatientInnen. Ein interessantes Detail ist, dass es nur zu minimalen Verschiebungen in den Respondern kommt, obwohl 19,7% der Läsionen eigentlich

über dem von Spears (80) eruierten Länge/Breite-Verhältnis von 1,5 waren. Durch eine grundlegende Veränderung des PD-Grenzwertes ist nun ein Vergleich zwischen den beiden Kriterien und den Patientenkollektiven nur mehr schwer möglich. Es kommt zu PD in 42 Fällen bei WHO und 27 Fällen bei den neuen Kriterien. Eine Abnahme der PD war durch die Zunahme des benötigten Tumorzvolumens zur Progression vorhersehbar. (41)

Hilsenbeck und van Hoff sind mit dieser, ihrer Meinung nach „substantiellen“, Veränderung nicht einverstanden, weil es eben zu einer verspäteten Deklaration einer PD führen würde und so zu prolongierten Therapien (78). Am Ende schaffte es das $\geq 30\%$ -Kriterium dadurch (und durch Bedenken anderer Gruppen), trotz der vorliegenden Evidenz, nicht in die RECIST (13,79,82). Man tendierte eher in die gemäßigte Mitte und näherte sich im Rahmen der PD den veränderten WHO-Kriterien der Southwest Oncology Group an (77,83). Die Zunahme des Durchmessers um 20%, wie später in die RECIST aufgenommen, entspricht einer Flächenzunahme von ca. 46% und ist somit noch immer über den 25% der ursprünglichen WHO-Kriterien.

Die Einführung von Mindestabmessungen der zu messenden Läsionen wurde bereits 1993 von van Glabbeke et al. auf Basis der EORTC-Vorgaben zur Auswahl von Läsionen für Phase II und III Studien vorgeschlagen. Diese Studie zielte zwar primär auf Weichteilsarkome und deren Metastasen ab, konnte jedoch zeigen, dass durch den Mindestdurchmesser zwar ein gewisser Teil der Patienten nicht mehr in die Studie aufgenommen werden kann, es aber zu keinem Selektionsbias, und daraus eventuell folgender signifikanter Veränderung der OR, kommt. (31)

Zusammenfassend waren die Idee der Erleichterung der Messungen, die Klärung von Unklarheiten bzw. Beseitigung von Unzulänglichkeiten und eine Anpassung an den gegenwärtigen Stand der Technik ausschlaggebend für die Erstellung der RECIST. Die Literatur, die eine unidimensionale Messung unterstützte, war bereits seit den frühen 1960ern vorhanden (27), blieb jedoch in den WHO-Kriterien weitgehend unberücksichtigt und so flossen die Erkenntnisse aus der Studie von James et al. 2000 in die Publikation der ersten Version der RECIST ein (41). Es wurde versucht die vorangegangenen Kriterien der WHO nicht grundlegend zu verwerfen, damit auch rückwirkend noch eine gewisse Vergleichbarkeit der Ergebnisse bestehen bleibt. Deswegen wurden die grundsätzlichen 4 Kategorien

CR/PR/SD/PD beibehalten und von einer Neuformulierung des Begriffs PR abgesehen. Der Grenzwert, ab dem von einer PD gesprochen werden kann, wurde wesentlich weniger, als von James et al. vorgeschlagen (41), ausgeweitet. Trotzdem ist die benötigte Tumolvolumsveränderung noch immer höher als in den WHO-Kriterien und dadurch kommt es zu einer Verringerung der verfrühten Therapieabbrüche nur durch Messvariabilitäten (41). (13)

Punkte, die zwar angemerkt aber nicht in die RECIST aufgenommen wurden, beinhalten die Beurteilung der Serummarker, der morphologischen Veränderungen abgesehen von den anatomischen Abmessungen und die Behandlung spezieller Tumorentitäten. (13)

4.2.2.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Die Ausgangsbasis dient der Erfassung der Tumorbelastung vor Einleitung einer Therapie. Die hier getroffenen Entscheidungen beeinflussen das weitere Prozedere und die Folgebeurteilungen der ausgewählten Läsionen. Diese Messungen sollten so knapp wie möglich am Beginn der Therapie liegen, oder zumindest nicht älter als 4 Wochen sein. (13)

Es folgt eine Einteilung in „messbar“, „nicht-messbar“ und „wirklich nicht-messbar“. Messbare Läsionen haben nun einen Mindestdurchmesser, der je nach verwendeter bildgebender Technik ≥ 20 mm im konventionellen Röntgen und ≥ 10 mm in der CT beträgt. Nicht-messbare Läsionen sind sämtliche Läsionen die unter diese Maßgrenzen fallen. Wirklich nicht-messbare Tumore sind Knochenläsionen, leptomeningealer Befall, Aszites, Pleura-/Perikardergüsse, inflammatorisches Mammakarzinom, Lymphangiosis carcinomatosa, abdominale Raumforderungen ohne Bildgebung, sowie zystische Läsionen. Läsionen im Bereich vorangegangener Bestrahlungstherapien werden zur Verwendung als Ausgangsbasis nicht empfohlen. (13)

Bei jeder weiteren Nachbeobachtung sollte die gleiche Untersuchungstechnik mit den gleichen Einstellungen verwendet werden. Die Bildgebung ist der klinischen Untersuchung vorzuziehen. (13)

Für die Radiologie relevante Punkte sind das Thoraxröntgen, CT/MRT und der Ultraschall. Im Thoraxröntgen sollen nur gut abgrenzbare bzw. von belüftetem Gewebe umgebene Herde gemessen und als Zielläsionen definiert werden. Um die

Vergleichbarkeit über den gesamten Studienzeitraum und die Nachbeobachtungszeit zu erhalten müssen Inspirationstiefe, p.a. Strahlengang und Röhre/Abbildungsbene-Abstand gleich bleiben. Kann der Patient nicht mehr maximal inspirieren oder ist bettlägerig so ist dies zu vermerken. Läsionen direkt an der Thoraxwand können durch geringe Achsabweichungen zwischen den einzelnen Untersuchungen der PatientInnen zu veränderten Abbildungseigenschaften führen und sollen daher der CT/MRT zugeführt werden. (13)

Können diese Bedingungen nicht eingehalten werden ist die CT dem konventionellen Röntgen vorzuziehen. In der konventionellen CT/MRT sind Schichtdicken von unter 10mm und in der Spiral-CT Rekonstruktionen entsprechend einer Schichtdicke von 5mm vorgesehen. Diese Angaben sind vornehmlich für den Torso gedacht, da Kopf, Nacken und Extremitäten eigene Protokolle benötigen. Grundsätzlich gilt: der kleinste Durchmesser soll nicht unter der doppelten Schichtdicke liegen, da es sonst durch den Partialvolumeneffekt zu Schnittbildern kommen kann, die nicht das volle Ausmaße der Läsion abbilden. Ausgehend von obigem Grundsatz kann die Schichtdicke, z.B. bei Tumoren im Kopf/Hals-Bereich oder in der Pädiatrie, an die zu erwartenden Abmessungen der Läsionen angepasst werden. Kontrastmittelapplikationen sowohl intravenös wie auch oral werden zur besseren Sichtbarmachung der Strukturen empfohlen. Hierbei ist es wichtig zwischen den einzelnen Untersuchungen eine gewisse Konsistenz der Applikation zu erhalten, damit es nicht zu Unterschieden im Kontrastierungsverhalten und daraus folgenden Fehleinschätzungen des Ansprechens kommt. Außerdem sollen Folgemessungen der gleichen Läsion immer im selben Abbildungsfenster erfolgen. (13)

Die Verwendung der MRT ist grundsätzlich möglich. Da hier jedoch Schnitte in jeder beliebigen anatomischen Ebene durchgeführt werden können, ist es wichtig bei der Re-Evaluation der Läsion in der gleichen Ebene zu bleiben. Durch große Unterschiede in der Bildgebung zwischen den einzelnen Feldstärken und den verwendeten Geräten an sich, wird empfohlen das gleiche Gerät im Laufe der Studie beizubehalten. (13)

Ultraschall spielt nur eine untergeordnete Rolle in den Messungen, kann jedoch bei hautnahen Läsionen, oberflächlichen Lymphknoten und thyroidalen Knoten grundsätzlich verwendet werden. Man muss sich darüber im Klaren sein, dass retrospektiv keine objektive Kontrolle, ob z.B. wirklich der größte Durchmesser

verwendet wurde, durch einen Reviewer mehr möglich ist, da es nur eine subjektive Momentaufnahme einer/s Untersuchenden (im besten Fall mit Ausdruck) ist. Eine geeignetere Anwendung ist die Bestätigung einer CR bei hautnahen, oberflächlichen Tumoren. (13)

Sämtliche Unterlagen, Schichten, verschiedene Ansichtsfenster in der CT, etc. sollen erhalten bleiben und nicht auf den Bereich der Läsion reduziert werden, damit sich, bei einer eventuellen retrospektiven Analyse, die UntersucherInnen selbst ein Bild von der Gesamtsituation machen können. (13)

Nun werden die Zielläsionen (Target-Lesions) und Nichtzielläsionen (Nontarget-Lesions) festgelegt. Es können maximal (max.) 5 Läsionen pro Organ bzw. max. 10 Läsionen insgesamt (repräsentativ für alle Organe), als Zielläsionen definiert werden. Diese sollen nach Größe des maximalen Durchmessers und Replikationsfähigkeit wiederholter Messungen ausgewählt werden. Es wird mittels der Zielläsionen die Summe der größten Durchmesser der Ausgangsbasis (Baseline Sum Longest Diameter; BSLD) gebildet. Alle übrigen Läsionen werden als Nichtzielläsionen definiert und ebenfalls dokumentiert. Folgemessungen dieser sind nicht vorgesehen, jedoch können sie bei starker Größenzunahme auch zu einer PD führen. (13)

Mit den RECIST wird auch der neue Begriff „Nadir“ eingeführt. Dies bezeichnet die geringste Summe der längsten Durchmesser (Sum Longest Diameter; SLD) die während des Studienverlaufs erreicht wurde. Nadir kann auch, muss aber nicht, die BSLD sein, falls es im Verlauf der Studie nicht zu einer Reduktion der SLD unter die BSLD kommt, bevor der Tumor an Größe zunimmt. (13)

Tabelle 4 - RECIST 1.0 (13)

	Zielläsionen	Nichtzielläsionen
Ausgangsbasis	Summe der längsten Durchmesser (Baseline Sum Longest Diameter; BSLD)	Dokumentation, aber keine Messungen

Auswahlkriterien der Läsionen	Mindestlänge des maximalen Durchmessers in der Spiral-CT $\geq 10\text{mm}$ im konventionellen Röntgen $\geq 20\text{mm}$	Alle die nicht als Ziel definiert sind, unabhängig ob messbar, nicht-messbar, oder wirklich nicht-messbar
Anzahl der Läsionen	Max. 5 Läsionen pro Organ Max. 10 Läsionen pro PatientIn Wahl der Läsionen in verschiedenen Organsystemen repräsentativ für die gesamte Tumorbeltung	Alle
Complete Response (CR)	vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen Bestätigung frühestens nach 4 Wochen	vollständiges Verschwinden aller Nichtzielläsionen Bestätigung frühestens nach 4 Wochen
Partial Response (PR)	Reduktion der SLD $\geq 30\%$, bezogen auf BSLD Bestätigung frühestens nach 4 Wochen	Bestehen einer oder mehrerer Nichtzielläsionen
Stable Disease (SD)	Reduktion der SLD $< 30\%$ und Zunahme der SLD $< 20\%$ in Bezug auf Nadir Bestätigung nach 6-8 Wochen	
Progressive Disease (PD)	Zunahme der SLD $\geq 20\%$, in Bezug auf Nadir neue Läsion/en	neue Läsion/en und/oder eindeutige Zunahme der bestehenden Nichtzielläsion/en

Alle 6-8 Wochen kommt es während der Therapie zu einer Reevaluation der SLD. Nachdem das erste Mal eine CR/PR gemessen wurde, müssen diese Ergebnisse frühestens 4 Wochen später bestätigt werden. Im Rahmen einer SD wird der

Bestätigungszeitraum auf 6-8 Wochen ausgedehnt. Ohne diese Bestätigung des Ansprechens darf das Ergebnis nicht als bestätigt (confirmed) bezeichnet werden.

(13)

Die OR berücksichtigt Ziel-, Nichtziel- und das Auftauchen bzw. Fehlen neuer Läsionen um daraus einen Schluss zu ziehen. Vorsicht ist geboten bei der Verwendung des Begriffs OR als Gesamtansprechen, da er, außerhalb der oben angeführten Zusammensetzung, manchmal auch als Kombination von CR+PR verwendet wird. Grundsätzlich lässt sich die OR unter Berücksichtigung aller Möglichkeiten nach Tabelle 5 eruieren. (13)

Tabelle 5 - RECIST Gesamtansprechen unter Berücksichtigung aller möglichen Kombinationen aus Ziel-, Nichtziel-, und neuen Läsionen (13)

Zielläsionen	Nichtzielläsionen	Neue Läsionen	OR
CR	CR	Nein	CR
CR	Incomplete Response/SD	Nein	PR
PR	Kein PD	Nein	PR
SD	Kein PD	Nein	SD
PD	Beliebig	Ja oder Nein	PD
Beliebig	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig	Beliebig	Ja	PD

Nicht direkt RadiologInnen betreffend, aber dennoch wichtig für die Auswertung von Studien ist der Unterschied der Aufnahme eines vorzeitigen Ablebens in die OR. Während es im Rahmen der WHO-Kriterien zu Studienausschlüssen bei Tod des Patienten oder sonstiger Untauglichkeit vor Therapieende gekommen ist, wird in den RECIST auf diese Situation genau eingegangen. Es sind somit

- vorzeitiger Tod durch die maligne Erkrankung
- vorzeitiger Tod durch die Toxizität der Therapie
- vorzeitiger Tod durch andere Gründe
- Status unbekannt (durch fehlende Daten oder Untersuchungsmöglichkeit)

der PD zuzurechnen. (13)

Dadurch können sich Unterschiede in den Bewertungen bei Vergleichen der WHO-Kriterien und RECIST im Rahmen der PD ergeben (84).

4.2.2.3 Bestätigung des unidimensionalen Durchmessers in der weiterführenden Literatur

In den folgenden Jahren wurde die erste Version der RECIST von vielen Studien bestätigt und weitgehend als Ersatz der WHO-Kriterien in die Forschung übernommen (30,39,84–92). Die Übereinstimmung der uni- und bidimensionalen Messung und deren Einteilung in die Kriterien reicht von $K = 1,0$ (85) bis $0,75$ (86) bzw. eine statistische Signifikanz der Unterschiede konnte nicht festgestellt werden (88).

Diverse UntersucherInnen kommen zu dem Ergebnis, dass die unidimensionale Messung dem vermeintlichen Goldstandard der Volumenmessung ebenbürtig ist und es zu keinen außergewöhnlichen Verschiebungen innerhalb der Kriterien kommt (85,89), während andere eine große Diskordanz der dreidimensionalen zur uni- und bidimensionalen Messung finden (92,93). Bei Werner-Wasik et al. kommt es, in der 22 PatientInnen umfassenden Studie, nur zur Verschiebung eines/einer einzelnen Patienten/Patientin von SD zu PR ($K = 0,776$), während bei Warren et al. nur eine Konkordanz uni- vs. drei- und bi- vs. dreidimensional von 61% und 66% erreicht wird (85,93).

Trillet-Lenoir et al. bestätigen ebenfalls die gute Konkordanz der RECIST zu den WHO-Kriterien, aber nur unter der Bedingung, dass PD auf Grund der Progression einer Einzelläsion $\geq 25\%$ nicht berücksichtigt wird (PD lt. WHO nur bei Zunahme der TMTB $\geq 25\%$ oder neue Läsionen). Dies wurde von vielen Forschungsgruppen üblicherweise bereits so gehandhabt (41). Durch die RECIST kommt es, der „Lockerung“ der Kriterien in Bezug auf PD geschuldet, zu einer leichten Verschiebung der Klassifikation zu Gunsten der Therapie. Es wird darauf hingewiesen, dass ein Wechsel der Kriterien von WHO zu RECIST von einer Phase I zu Phase II Studie eventuell eine Überschätzung der Wirksamkeit einer Therapie zur Folge haben kann. (86)

4.2.2.4 Kritik spezifisch an Version 1.0 mit konsekutiver Aufarbeitung in RECIST 1.1

Die Kriterien wurden von vielen Institutionen gut aufgenommen, jedoch konnten auch Schwachstellen in diversen Punkten bzw. schlechte Übereinstimmung mit den

WHO-Kriterien gefunden werden (94). Die hier angeführten Unzulänglichkeiten der RECIST 1.0 beziehen sich nur auf solche, die auch später mit der Überarbeitung zu Version 1.1 weitgehend behoben, oder zumindest aufgeklärt, wurden. Eine detaillierte Aufschlüsselung sämtlicher Kritik seit Einführung von Version 1.0 bis zum heutigen Tag (Anfang 2017) folgt im Kapitel 4.2.3.5. Folgende temporäre Mängel werden in RECIST 1.1 weitgehend beseitigt oder zumindest abgemildert:

- Ossär streuende Karzinome können nach Entfernung des Primums eventuell nicht mehr weiter vermessen werden, da laut Definition der RECIST 1.0 keine messbaren Läsionen mehr vorhanden sind. (13,95)
- Die Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs des Serummarkers, z.B. prostataspezifisches Antigen (Prostate-specific Antigen; PSA), der je nach Vortherapie starken Schwankungen ausgesetzt sein kann, fehlt vollständig. (13,95)
- Ein nicht unerheblicher Teil der Läsionen in Studien besteht aus metastatischen Lymphknoten und daraus ergibt sich folgende einleuchtende Problematik: Grundsätzlich können Läsionen ab einer Größe $\geq 10\text{mm}$, bei einer Schichtdicke in der Spiral-CT von $\leq 5\text{mm}$, als Zielläsion definiert werden (13). Da gesunde Lymphknoten zum Beispiel im Beckenbereich aber von Natur aus bereits sehr groß sind und eventuell über 10mm Maximaldurchmesser liegen, kann, trotz gutem Ansprechen auf die Therapie und Reduktion der Größe metastatischer Lymphknoten, unter Umständen nie das Kriterium einer PR und schon gar nicht einer CR erreicht werden, da Lymphknoten im Normalfall ja nicht komplett verschwinden (96). Scher et al. zeigen in ihrer Studie, dass von 147 Läsionen 104 $\geq 20\text{mm}$ bzw. 43 $< 20\text{mm}$ waren und davon sind 80,8% bzw. 93,0% Lymphknoten. Also ein nicht unerheblicher Faktor in der Evaluation einer Therapie (95).
- Eine Empfehlung zur Messung von Lymphknoten fehlt. Van den Brekel et al. konnten bereits 1990 nachweisen, dass der Kurzachsendurchmesser bei Lymphknoten zur Evaluation der Malignität besser geeignet ist als der maximale Durchmesser und dies wurde in den Folgejahren auch bestätigt (97–100). Eine hervorzuhebende Studie von Schwartz et al. geht auf den Vergleich der WHO-Kriterien und RECIST 1.0 auf der Basis von Lymphknoten ein. Bei Verwendung des maximalen unidimensionalen Durchmessers, wie üblich, kam es zu einer Konkordanz von nur 73,7%. Bei

Modifikation der RECIST durch Verwendung des Kurzachsendurchmessers stieg die Konkordanz auf 94,7% (94).

- Die Erfassung von maximal 5 bzw. 10 Läsionen laut RECIST 1.0 wurde rein willkürlich festgelegt (13,101). Wie Schwartz et al. bereits in 2003 gezeigt haben ist eine weitere Reduktion der Anzahl der zu messenden Läsionen möglich (102).

4.2.3 RECIST 1.1

4.2.3.1 Reduktion der Zielläsionen

Ein großer Punkt im Übergang auf die Folgeversion der RECIST ist die Reduktion der zu messenden Läsionen. Dies fußt auf Studien von Schwartz et al., einer Eigeneinschätzung der RECIST-Gruppe um Bogaerts et al. und Hillman et al. von der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). Dabei wurde versucht die Anzahl an Zielläsionen zu finden, bei der es bei beliebiger Auswahl nur mehr zu prozentuell geringen fehlerhaften Einteilungen in die Kriterien kommt. (102–104)

Bei Schwartz et al. wurden die Läsionen >1cm von 36 PatientInnen (mit mindestens vier Läsionen) bei Ausgangsbasis und Folgeuntersuchung gemessen. Sämtliche so erhaltenen Werte wurden in allen mathematisch möglichen Kombinationen den RECIST und WHO-Kriterien zugeführt um zu sehen, ab welcher Gruppengröße (Anzahl der gruppierten Messungen) es zu keinen bzw. sehr geringen Verschiebungen innerhalb der Kriterien kommt. Dabei wurden in 36 PatientInnen ca. 1,8 Millionen Möglichkeiten bei 324 Läsionen und Gruppierungen von 1-15 Läsionen durchgerechnet. Umso mehr Tumore in einer Gruppe erfasst werden, desto geringer wird die Varianz der Einteilung in die diversen Kategorien. Ab fünf Läsionen bewegt sich die Einteilung des Ansprechens nur mehr im Rahmen zweier Kategorien und ab einer Gruppengröße von sechs Läsionen ist die Einteilung mit 91% ziemlich deutlich. Jedoch können noch immer 9% in die andere Kategorie fallen, und 38% der PatientInnen haben zumindest eine oder mehrere mögliche Läsionsgruppierungen, die zu dieser „fehlerhaften“ Einteilung führen können. Ohne Berücksichtigung bleibt hier das bewusste Auswählen der Läsionen durch die Untersuchenden. Das heißt die UntersucherInnen werden, im Gegensatz zum hier verwendeten mathematischen „Alles-mit-Allem“-Modell, die passendsten Tumore für die Bewertung auswählen und dies wird mit großer Wahrscheinlichkeit einem

gewissen Schema folgen (größte Läsionen, gut abgrenzbar, solitär, nicht konfluierend, etc.). (102)

In der Studie von Bogaerts et al. wurden die Zielläsionen von 6.512 PatientInnen, davon 585 mit mehr als fünf Läsionen, in Gruppen zu je eins bis drei oder fünf Läsionen zusammengefasst, mit RECIST 1.1 vermessen, und mit bis zu 10 Zielläsionen lt. RECIST 1.0 verglichen. Dabei wurde für die Gruppe mit zwei Läsionen eine Veränderung der OR in 5,1% und für die Gruppe mit fünf gemessenen Läsionen in 3,2% der Fälle festgestellt. Die Veränderungen in Bezug auf PFS waren in allen Gruppen mit ca. 1% minimal. Interessanterweise wird in dieser Vorstudie die Verwendung von nur zwei Zielläsionen, bei PatientInnen mit mehreren messbaren Tumoren, durch einen Fehler von 5,1% als inakzeptabel ungenau eingestuft. Genau dieses Kriterium hat es aber im Endeffekt, als Anzahl der maximal zu messenden Läsionen pro Organ, in die RECIST 1.1 geschafft (7). Werden sämtliche Zielläsionen der Größe nach randomisiert in Gruppen eingeteilt, ändert sich an den Ergebnissen wie o.a. nichts. Anzumerken ist, dass für diese Gegenüberstellung bereits die zukünftigen Änderungen der RECIST Version 1.1 verwendet wurden. Das heißt der Unterschied zeigt auch die gute Deckungsgleichheit der beiden Versionen. (103)

Die Studie von Hillman et al. konnte ebenso für die Messung von nur 2 Läsionen eine gute Übereinstimmung von 93,3% bei PatientInnen mit 5+ Läsionen zeigen und nach dem zweiten Chemotherapiezyklus betrug die Übereinstimmung der Kategorisierung zwischen 2 gemessenen und allen erfassten Läsionen 98%. Es wird somit die Verwendung zweier Zielläsionen empfohlen. (104)

Auch Zacharia et al. sehen keine Hindernisse in der Reduktion der zu messenden Zielläsionen. Hierbei muss angemerkt werden, dass die Auswahl der ProbandInnen dieser Studie hochselektiv war und deswegen nicht unbedingt auf den Alltag übertragen werden kann (Lebermetastasen nach colorektalem Karzinom, gut abgegrenzt, nicht konfluierend, keine Nekrosen, etc.). (105,106)

4.2.3.2 Beurteilung von Lymphknoten

Grundsätzlich ist die Problematik der Erfassung von Lymphknoten in der Onkologie bivalent. Einerseits sind Lymphknoten bevorzugte Orte der metastatischen Streuung bestimmter solider Tumore und andererseits sind sie Teil der regulären Anatomie im Körper der Menschen. Das heißt sie verschwinden nach erfolgreicher

Behandlung eines Malignoms nicht vollständig und dies macht eine besondere Regelung, ab wann sie denn nun als auf die Therapie ansprechend bzw. als progredient gelten, notwendig. (96)

Nicht einfacher wird diese Entscheidung auf Grund der Tatsache, dass Lymphknoten, je nach Primum und Lokalisation (auch innerhalb eines Organsystems), sich pathologisch/physiologisch größtmäßig stark voneinander unterscheiden können (107–114). Zusätzlich war besonders in den Anfängen der CT der Partialvolumeneffekt ein nicht zu unterschätzendes Problem, da es durch die, über den Abmessungen der Lymphknoten liegende, Schichtdicke zu Fehldarstellungen, und damit Fehleinschätzungen der Abmessungen, kommt (111). Eigentlich waren Lymphknoten nie von den RECIST 1.0 ausgenommen, jedoch kam ihnen auch keine besondere Rolle zu und somit waren sie Teil der normalen „maximaler Durchmesser“-Erfassung (13). Die vorliegende Literatur konnte aber zeigen, dass der Kurzachsendurchmesser (Short Axis Diameter; SAD) eine bessere Einschätzung der Malignität und Prognostik der Entwicklung zulässt (97–100), möglicherweise weil der SAD besser das Volumen und damit die tatsächlichen Ausmaße des Lymphknotens repräsentiert (115).

In der Studie von Schwartz et al., mit der gleichen Studienpopulation wie bei Bogaerts et al. bezüglich der Reduktion der Zielläsionen (103), werden die aktualisierten Kriterien (7) auf Diskrepanzen getestet. Dabei kommt es, wie erwartet, hauptsächlich zu einer Umschichtung an PatientInnen von PR zu CR (seltener von SD zu PR), da nun die Persistenz von Lymphknoten <10mm SAD nicht mehr zu einer Verhinderung der CR führt. (96)

Einige Studien gehen davon aus, dass normale Lymphknoten einen SAD <10mm haben (100,108,116). Van den Brekel et al. geht, bis auf eine anatomische Region mit Grenzwert von <11mm, weitgehend damit konform (97). Der Bereich zwischen 10-15mm kann zumindest in bestimmten anatomischen Abschnitten noch normal sein, wird jedoch von Schnyder und Gamsu bereits als suspekt bezeichnet und von Glazer et al. und Kobayashi und Kitamura als der Übergangsbereich in dem sich Pathologie von Physiologie trennt (99,109,116,117). Im Grunde wird die Überschreitung der 15mm-Grenze des SAD in den vorangehenden Studien unisono als abnorm bzw. höchst suspekt bezeichnet, ohne die Pathogenese dieser Lymphadenopathie näher einzugrenzen.

4.2.3.3 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Die relevantesten Veränderungen für RadiologInnen befinden sich vor allem in der Senkung der Anzahl der zu messenden Zielläsionen, der Beurteilung von Lymphknoten und die Erweiterung der PD um eine absolute Mindestzunahme der SLD. (7)

Änderungen auf die hier nur rudimentär eingegangen wird betreffen die Berücksichtigung des Serumspiegels eines etwaigen Tumormarkers als „Nichtzielläsion“ und der Wegfall der Bestätigung (Confirmation) in randomisierten Studien da die Kontrollgruppe bereits als ebendiese dient. (7)

Bei der Ausgangsbasis werden die Läsionen wie gehabt in „messbar“, „nicht-messbar“ und „wirklich nicht-messbar“ eingeteilt. Messbare Läsionen müssen eine Mindestlänge von 10mm in CT oder bei klinischer Untersuchung aufweisen. Dabei darf die Schichtdicke der CT 5mm nicht über- bzw. die minimal zu messende Läsion die doppelte Schichtdicke nicht unterschreiten. Im Thoraxröntgen werden Läsionen erst ab einer Größe von 20mm als messbar bezeichnet. (7)

Die prominenteste Änderung hier ist die Integration der Lymphknoten in die messbaren Läsionen und somit die Möglichkeit zur Aufnahme als Zielläsion. Dabei werden die Kurzachsendurchmesser (SAD) verwendet, die ≥ 15 mm messen müssen. (7)

Nicht messbare Läsionen umfassen sämtliche Tumore < 10 mm längster Durchmesser (LD) und Lymphknoten mit einer Größe ≥ 10 mm bis < 15 mm SAD, sowie „wirklich nicht-messbare“ Läsionen, die leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura-/Perikarderguss, inflammatorisches Mammakarzinom, Lymphangiosis carcinomatosa der Haut und Lunge, und abdominelle Raumforderungen/Organomegalie ohne organisches Substrat in der Bildgebung beinhalten. Tumore die bereits bestrahlt oder lokoregionalen Therapien unterzogen wurden sind ebenfalls nicht messbar. (7)

Aus dieser Liste entfernt wurden lytische und gemischt lytisch/blastische Knochenmetastasen, die nun zumindest bei definiertem Weichteilanteil messbar sind. Rein blastische Läsionen firmieren noch immer unter „nicht-messbar“. Des Weiteren können nun zystische Läsionen, bei Erfüllen obiger Kriterien, als messbar erfasst werden. Sollten jedoch andere, besser geeignete Läsionen vorhanden sein, so sind diese zu verwenden. (7)

Der zweite Schritt beinhaltet die Einteilung der Läsionen in Ziel- und Nichtzielläsionen. Hierbei gibt es auch eine wichtige Änderung gegenüber RECIST Version 1.0 zu berücksichtigen. Während es zuvor 5 Läsionen pro Organ und 10 pro PatientIn waren, wurden diese Zahlen auf 2 und 5 reduziert. Das heißt innerhalb eines Organsystems dürfen nur maximal 2 Zielläsionen definiert werden. Sind zwei Organe betroffen so erhöht sich die Gesamtzahl der möglichen Ziele auf 4. Bei mehreren Lokalisationen ist bei insgesamt 5 zu messenden Läsionen, die zusammen eine repräsentative Verteilung der Tumorlast der PatientInnen darstellen sollen, Schluss. Der Befall von Lymphknoten wird als ein Organ gerechnet, d.h. es sind maximal 2 Stück zur Messung als Zielläsionen auszuwählen (118). Die Auswahl der Zielläsionen soll nach Größe des maximalen Durchmessers bzw. des am besten messbaren Durchmessers und der möglichst deckungsgleichen Replikation wiederholter Messungen stattfinden. Nichtzielläsionen sind sämtliche Läsionen, egal ob „messbar“, „nicht-messbar“ oder „wirklich nicht-messbar“, die nicht zur Summe beitragen. Diese sollen dokumentiert, mit „vorhanden/nicht-vorhanden“ gekennzeichnet, aber nicht gemessen werden. Lymphknoten mit einem Kurzdurchmesser <10mm sind nicht als pathologisch einzustufen, fallen somit auch nicht in die Kategorie „nicht-messbar“ und können folglich keine Nichtzielläsionen sein. (7)

Nach Festlegung der Zielläsionen wird als Ausgangsbasis die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Baseline Sum Longest Diameter; BSLD) gebildet. Wichtig ist es sich hier nicht davon täuschen zu lassen, dass bei, als Ziel definierten, Lymphknoten nicht der längste, sondern der Kurzdurchmesser zur Bildung der BSLD beiträgt. (7)

Wie schon in der Vorversion wird auch hier der Begriff „Nadir“ für die geringste erreichte Summe der längsten Durchmesser (SLD) innerhalb des Studienzeitraumes verwendet. Diese Summe bildet die Grundlage für SD und PD und nicht die BSLD. (7)

Änderungen gegenüber RECIST Version 1.0 sind in der folgenden Tabelle *kursiv* dargestellt.

Tabelle 6 - RECIST 1.1 (7)

	Zielläsionen	Nichtzielläsionen
Ausgangsbasis	Summe der längsten Durchmesser (Baseline Sum Longest Diameter; BSLD) <i>Lymphknoten:</i> <i>statt des längsten Durchmessers wird der Kurzachsendurchmesser (SAD) verwendet</i>	Dokumentation, aber keine Messungen
Auswahlkriterien der Läsionen	Mindestlänge des maximalen Durchmessers in der CT $\geq 10\text{mm}$ im konventionellen Röntgen $\geq 20\text{mm}$ <i>in der klinischen Messung $\geq 10\text{mm}$</i> <i>Lymphknoten:</i> <i>$\geq 15\text{mm SAD}$</i>	Alle die nicht als Ziel definiert sind, unabhängig ob messbar, nicht-messbar, oder wirklich nicht-messbar <i>Lymphknoten:</i> <i>mit einem SAD $\geq 10\text{mm}$ und $< 15\text{mm}$ werden dokumentiert</i> <i>mit einem SAD $< 10\text{mm}$ sind physiologisch und daher nicht zu dokumentieren</i>
Anzahl der Läsionen	<i>Max. 2 Läsionen pro Organ</i> <i>Max. 5 Läsionen pro PatientIn</i> Wahl der Läsionen in verschiedenen Organsystemen repräsentativ für die gesamte Tumorbelastung	Alle <i>außer Lymphknoten $< 10\text{mm}$</i>
Complete Response (CR)	vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen <i>Reduktion aller Lymphknoten $< 10\text{mm SAD}$</i> Bestätigung frühestens nach 4 Wochen	vollständiges Verschwinden aller Nichtzielläsionen <i>Reduktion aller Lymphknoten $< 10\text{mm SAD}$</i> <i>Normalisierung des Tumormarkers</i> Bestätigung frühestens nach 4 Wochen

Partial Response (PR)	Reduktion der SLD $\geq 30\%$, bezogen auf BSLD Bestätigung frühestens nach 4 Wochen	Bestehen einer oder mehrerer Nichtzielläsionen <i>gleichbleibende Erhöhung des Tumormarkers über dem Normalspiegel</i>
Stable Disease (SD)	Reduktion der SLD $< 30\%$ und Zunahme der SLD $< 20\%$ in Bezug auf Nadir Bestätigung nach 6-8 Wochen	
Progressive Disease (PD)	Zunahme der SLD $\geq 20\%$, in Bezug auf Nadir <i>und</i> <i>absolute Zunahme der SLD</i> <i>$> 5\text{mm}$</i> Neue Läsion/en	Neue Läsion/en und/oder eindeutige Zunahme der bestehenden Nichtzielläsion/en

Die „eindeutige Zunahme der bestehenden Nichtzielläsionen“ ist nicht punktuell definiert. Wenn die Tumorbelastung erheblich zunimmt, auch bei SD oder PR der Zielläsionen, sodass die Untersuchenden einen Therapiewechsel für unumgänglich halten, ist dies eine PD der Nichtzielläsionen. (7)

Im Normalfall gibt es keine Untergrenze zur Messung von Zielläsionen im Verlauf einer Studie, d.h. solange gemessen werden kann wird der Wert auch eruiert und zur SLD hinzugefügt, egal wie niedrig (auch unter 5mm). Sollten jedoch Zielläsionen für eine verlässliche Messung zu klein werden, aber trotzdem noch sichtbar sein, wird ein Wert von 5mm als Platzhalter verwendet. Ist die Läsion höchstwahrscheinlich tatsächlich verschwunden, sind 0mm einzusetzen. Bei Wiederauftreten derselben Läsion in einer Folgeuntersuchung wird sie einfach wieder der SLD hinzugefügt, und ist damit keine „neue Läsion“ die im Grunde immer zu PD führen würde. Diese Regelung trifft auch auf Lymphknoten zu. Sprich: Nachdem sie als Zielläsionen definiert wurden, sind sie solange zu messen bis obige Kriterien greifen. Lymphknoten die somit $< 10\text{mm}$ werden und eine Zielläsion sind, werden trotzdem weiter gemessen und fallen nicht plötzlich aus der Beurteilung, weil „nicht-mehr-pathologisch“. Die Krux hierbei ist jedoch: Es wird zwar weiter gemessen, aber solange sie alle $< 10\text{mm}$ sind, kann eine CR trotz noch

vorhandener SLD deklariert werden. Daher empfiehlt es sich Ziellymphknoten getrennt von den übrigen Zielläsionen zu dokumentieren, aber trotzdem in die gemeinsame SLD einzurechnen. (7,118)

Grundsätzlich soll die Messung der Läsion in der Ebene in der die Bildgebung erzeugt wurde erfolgen, d.h. in der CT ist dies ausschließlich axial. Laut Originalversion der RECIST 1.1 können längster Durchmesser (LD) oder SAD in Rekonstruktionen anderer Achsen gemessen werden, jedoch gilt es die verwendete Methode im Verlauf der Studie beizubehalten. Schwarz et al. raten jedoch in der Klarstellung von 2016 davon ab, auch wenn die Abmessungen in Rekonstruktionen anderer Ebenen eventuell größer wären, da dies nur zu einer Verschlechterung der internationalen Vergleichbarkeit führen würde. (7,118)

Läsionen die im Verlauf der Studie konfluieren, werden, wenn möglich, durch eine imaginäre Grenze trotzdem als Einzelläsionen behandelt. Sollte aber nicht mehr getrennt werden können, wird ein neuer kombinierter LD verwendet. Umgekehrt werden bei sich teilenden Läsionen, die neuen LD in die SLD hinzugefügt. Dadurch kann auch die maximale Läsionsanzahl überstiegen werden, d.h. alle Elemente einer sich teilenden Läsion werden in die SLD eingerechnet. Sind von diesen Veränderungen Lymphknoten betroffen gilt trotzdem weiterhin der SAD als das relevante Maß (118). (7)

Neue Läsionen müssen eindeutig als solche erkennbar sein, das heißt bei exakt gleicher Erfassung war diese Läsion vorher definitiv nicht vorhanden. Ein Wechsel der Untersuchungsmodalitäten ist zumindest zum Auffinden der neuen Läsionen in Ordnung, bestätigt werden muss der neue Fund aber durch die zu Grunde liegende Untersuchungsart. Das Auffinden neuer Läsionen in einem nicht berücksichtigten und abgebildeten Bereich des Körpers gilt immer als PD. Das Beispiel von Eisenhauer et al. spricht von einer Abdomen-CT des Primums zum Zeitpunkt der Ausgangsbasis und einer Schädel-CT bei Folgeuntersuchung. Sollten in dieser Schädel-CT Metastasen zu finden sein, so ist trotz fehlender Voruntersuchung eine PD zu deklarieren. (7)

Einen Algorithmus zur Verwendung der ^{18}F -2-Fluor-2-desoxy-D-glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -FDG-PET) zur Suche neuer Läsionen mit oder ohne Ausgangsuntersuchung zeigt Tabelle 7. (7)

Tabelle 7 - Algorithmus zur Verwendung der ¹⁸F-FDG-PET um neue Läsionen aufzufinden (7)

Ausgangsbasis ¹⁸ F-FDG-PET	Folge- ¹⁸ F-FDG-PET	Ansprechen
negativ	positiv	PD
	negativ	kein PD
nicht vorhanden	positiv und durch CT bestätigte neue Läsion	PD
	positiv und durch CT bestätigte Bestandsläsion	kein PD
	positiv und nicht durch CT bestätigt	PD erst nach Bestätigung durch CT bei Bestätigung wird PD auf den Tag der abnormen ¹⁸ F-FDG-PET rückdatiert

Die OR ist eine Kombination aus Ziel-, Nichtziel- und neu auftretenden Läsionen und wird, wenn möglich, als temporärer Endpunkt grundsätzlich alle 6-8 Wochen im Studienverlauf eruiert. Der Zeitraum zwischen den Folgeuntersuchungen ist jedoch von vielen Faktoren abhängig und kann an die Gegebenheiten der Studie angepasst werden (118). Erleichtert wird die korrekte Zuordnung einer OR durch Tabellen, die jede mögliche Kombination oben angeführter Kriterien durchspielen. Die Bestätigung des Ansprechens ist nun in randomisierten Studien, durch das Vorhandensein einer Kontrollgruppe, nicht mehr unbedingt notwendig, wird aber empfohlen. Bestätigungszeiträume sind direkt in den entsprechenden Kriterien in Tabelle 6 ersichtlich. (7)

Tabelle 8 - Gesamtansprechen bei PatientInnen mit Zielläsionen (\pm Nichtzielläsionen) (7)

Zielläsionen	Nichtzielläsionen	Neue Läsionen	OR
CR	CR	Nein	CR
CR	Non-CR/Non-PD	Nein	PR
CR	nicht ausgewertet	Nein	PR
PR	Non-PD oder nicht alle ausgewertet	Nein	PR

SD	Non-PD oder nicht alle ausgewertet	Nein	SD
nicht alle ausgewertet	Non-PD	Nein	nicht evaluierbar
PD	beliebig	Ja oder Nein	PD
beliebig	PD	Ja oder Nein	PD
beliebig	beliebig	Ja	PD

Tabelle 9 - Gesamtansprechen bei PatientInnen nur mit Nichtzielläsionen (7)

Nichtzielläsionen	Neue Läsionen	OR
CR	Nein	CR
Non-CR/Non-PD	Nein	Non-CR/Non-PD
nicht ausgewertet	Nein	nicht evaluierbar
eindeutige PD	Ja oder Nein	PD
beliebig	Ja	PD

Einige Grenzbereiche in der Anwendung der RECIST 1.1 werden von Schwartz et al. in einer Publikation von 2016 klargestellt. Im Grunde wurden diese Erkenntnisse hier vollständig eingearbeitet, jedoch sind im Original noch sehr spezifische Einzelfragen genau ausgearbeitet, die den/die geneigte/n Leser/in möglicherweise interessieren. (118)

4.2.3.4 Vorgaben zur Bildgebung in Version 1.1

Mit der Überarbeitung der RECIST wurde auch der Appendix bezüglich Bildgebung aktualisiert bzw. um neue technische Errungenschaften erweitert. (7)

Das Thoraxröntgen kann grundsätzlich noch immer bis zu Läsionsdurchmessern von ≥ 20 mm verwendet werden, jedoch wird nun die CT empfohlen. Überhaupt ist die CT in den überarbeiteten Kriterien das Maß der Dinge. Unter Einhaltung des ALARA-Prinzips in Bezug auf die Strahlungs-dosis (so niedrig, wie vernünftigerweise erreichbar; as low as reasonably achievable), soll die Schnittbildgebung in zusammenhängenden Schnitten über die anatomischen Bereiche des Primums und die Prädilektionsstellen einer Metastasierung gehen. Dabei darf der kleinste Maximaldurchmesser einer zu messenden Läsion nicht unter der doppelten Schichtdicke liegen und nicht < 10 mm sein. Das heißt eine Schichtdicke von 5mm

bietet die optimale Voraussetzung für RECIST. Dies wird auch von Schwartz et al. in 2016 nochmals betont, da eine Schichtdicke von ≥ 10 mm wesentlich mehr Nach- als Vorteile gegenüber 5mm bringt (118). (7)

Eine Kontrastmittelgabe soll über die Nachbeobachtungszeit möglichst konsistent sein. Dabei ist es weniger wichtig ein strenges Schema aufzubauen, sondern Ziel ist es bei jedem/r Patienten/in die bestmögliche Kontrastierung zu erreichen und die Möglichkeit diese in Folgeuntersuchungen auch zu wiederholen. Eine Dokumentation der Kontrastmittelmodalitäten pro PatientIn ist empfohlen. Können PatientInnen nicht mit Kontrastmittel untersucht werden, sei es bereits bei der Ausgangsbasis oder im Laufe der Studie, so muss je nach Tumorentität entschieden werden ob der Vergleich mit Nativ-CT oder MRT möglich ist. (7)

Die ^{18}F -FDG-PET wurde neu hinzugefügt, und kann als Hilfe zum Auffinden neuer Läsionen dienen. Dabei soll bevorzugt der ganze Körper, zumindest Schädelbasis bis Mitte Oberschenkel, 60min nach Tracergabe gescannt werden (als Tracer wird das verwendete Radiopharmakon bezeichnet). Auch hier sind sämtliche Modalitäten und Geräte von Untersuchung zu Untersuchung beizubehalten. (7)

Die Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) ist nur zur Messung zu verwenden, wenn der CT-Teil zumindest die diagnostische Qualität eines dedizierten Scans, mit Kontrastmittelgabe, liefert. (7,118)

Ultraschall ist weiterhin nicht empfohlen, da eine objektive, observerunabhängige Messung und spätere Kontrolle (außer auf Bildern) nicht möglich ist. Ebenso ist die klinische Untersuchung und Messung grundsätzlich bei oberflächlichen gut abgrenzbaren Läsionen ≥ 10 mm möglich, jedoch wie Ultraschall auf Grund fehlender Objektivität und Reproduzierbarkeit nicht empfehlenswert. (7)

Die MRT wird durch deren Komplexität und Novität nur rudimentär behandelt. Im Grunde sollen Untersuchungen sowohl in T1- und T2-Gewichtung, sowie mit Kontrastmittel (Gadolinium; Gd) durchgeführt werden. Wichtig ist auch hier die bestmögliche Darstellung für ein gegebenes anatomisches Gebiet bzw. die Tumorentität zu wählen und diese für den/die jeweilige/n Patienten/in zu dokumentieren, um die Konsistenz in der Nachbeobachtung zu erhalten. (7)

4.2.3.5 Probleme und Unzulänglichkeiten der RECIST in der Übersicht

Bei vielen Tumorentitäten konnte die Ebenbürtigkeit der RECIST bereits in Version 1.0 gegenüber WHO-Kriterien und Volumenmessungen verschiedener Arten

bewiesen werden (siehe Kapitel 4.2.2.3) und wurde praktisch zum Standard in der Onkologie der soliden Tumore (118).

Aber wo Licht ist, da ist auch Schatten und so hat sich gleich nach Einführung und später nach der Adaption der Kriterien gezeigt, dass nicht jedes Malignom mit einer unidimensionalen Messung ausreichend beschrieben werden kann. Besondere Probleme, die auch im Übergang zu Version 1.1 nicht behoben wurden, ergaben sich bei folgenden Punkten:

- Maligne Pleuramesotheliome (MPM) zeigen durch ihr radiäres Wachstum ohne messbare Volumenzunahme ein Therapieansprechen oft durch eine Reduktion der Kurzachse. Es wird empfohlen, weiterhin die WHO-Kriterien zu verwenden oder modifizierte RECIST, die anstatt des maximalen Durchmessers die Dicke der Läsion orthogonal zur Brustwand messen (12,119–124). Zusätzlich wird der Tumormarker CA-125 im Zusammenhang mit Progression oder Regression bei MPM diskutiert (125). Im Verlauf dieses Kapitels wird näher auf die MPM-Problematik eingegangen.
- Bei gastrointestinalen Stromatumoren, insbesondere nach Einführung der Therapie mit Imatinib, kommt es erst sehr spät zur anatomisch erfassbaren Reduktion des Tumolvolumens. Die ¹⁸F-FDG-PET kann bereits nach 8 Tagen das Ansprechen, das im CT erst nach median 7 Wochen ersichtlich wird, vorhersagen. Messbare Größenunterschiede, als Kriterium eines Ansprechens in RECIST, sind teilweise erst nach 8 Monaten Therapie zu erwarten (126). Problem ist dabei die Involution der Tumorknoten und Füllung der selbigen mit Blut, da es dadurch zu keiner Größenabnahme trotz ausgesprochen gutem Therapieansprechen kommt (127). Weiterführend ist das Kapitel der Choi-Kriterien (4.6).
- Die Intraobserver- und Interobservervariabilität hat sich im Grunde zu den WHO Kriterien nicht wesentlich verbessert (siehe Kapitel 5.1). (128)
- Die ¹⁸F-FDG-PET wird nun zur Bestätigung (second line confirmation) oder zur Suche neuer Läsionen berücksichtigt, jedoch wurde bei z.B. GIST und Rhabdomyosarkomen gezeigt, dass hier wesentlich höheres Potential vorliegt. (129,130)
- Tumormarker können nun ebenfalls zur Bestätigung dienen, aber allein auf deren Basis kann kein objektives Ansprechen deklariert werden. Zum Beispiel haben mehrere Gruppen, vor allem um Rustin et al. und die

Gynaecological Cancer Intergroup (GCIG), gezeigt, dass CA-125 bei Ovarialkarzinomen, teilweise noch vor der Bildgebung, eine bedeutende Rolle zukommt und die Serumwerte bereits lange vor einer Größenzunahme ansteigen (131–137). Weiter unten wird näher auf Ovarialkarzinome eingegangen.

- Die MRT, die seit Einführung der RECIST 1.0 große Schritte gemacht hat und sich auch in Studien u.a. zur Problematik der Knochenmetastasen bei Prostata- und Mamma-Ca bewährt hat, ist nur rudimentär behandelt. Außer der Verwendung des gleichen Gerätes im Verlauf einer Studie, durch Variationen der Bildqualität in Relation zur Feldstärke, gibt es keine Empfehlungen zu den verwendeten Sequenzen. Auch wird die fMRT, die aktuell großes Potenzial in der Beurteilung von Knochenmetastasen zeigt, nicht bewertet. (138–142)
- Knochenmetastasen werden zwar in Version 1.1 angesprochen, und dürfen in Ermangelung einer besseren Alternative bei lytischen/gemischt-lytischen Läsionen mit messbarem Weichteilanteil sogar als Zielläsion verwendet werden, jedoch wird nicht detailliert auf deren Erfassung eingegangen. Ein Problem ergibt sich dadurch auch bei der Bewertung von PatientInnen die nur ossäre Läsionen aufweisen, da es in der Folge zum Ausschluss aus Studien kommen kann. Die MRT hat hier im Laufe der Jahre großes Potential gezeigt, wie weiter oben angeführt wird. (73,138,140–143)
- Die morphologischen Gegebenheiten einer Läsion bzw. die Veränderungen ebendieser im Laufe der Therapie oder Nachbeobachtungszeit werden nicht berücksichtigt, da die Beurteilung eines Ansprechens strikt auf die anatomischen Abmessungen bezogen ist. (10,12,44,144)
- Ein Länge/Breite-Verhältnis $>1,5$ der Läsionen führt zunehmend zu falschen Einschätzungen der Volumenzunahme /-abnahme. (80,88)
- Durch die Veränderung des PD-Grenzwertes kommt es zu einer Ausdehnung der TTP, d.h. es wird länger therapiert bevor die PD zu einem Abbruch der Therapie führt. (12,30,86,87,89,90,93,145,146)
- Der Aufwand der Messungen wird von einigen Forschern als hoch beschrieben, stellt jedoch genau genommen, durch Wegfall des zweiten Durchmessers und Reduktion der zu messenden Läsionen, eine Erleichterung zu den WHO-Kriterien dar. (44,139)

- Die Integration von zystischen Läsionen wird zwar in Version 1.1 angesprochen, jedoch sollen sie nur bei solidem Tumor mit zystischen Anteilen und in Ermangelung einer besser messbaren Alternative verwendet werden. Reine Zysten dürfen nicht zur Messung gelangen. (12,144)
- Hirntumore werden nicht gesondert berücksichtigt und haben ihre eigenen Kriterien. (147,148)
- Für maligne Lymphome wurden ebenfalls geeignetere Kriterien entworfen. (8,22)
- Die Auswahl der Läsionen ist durch Mindestabmessungen eingeschränkt. Es kommt in der Folge zu einem Ausschluss an möglichen PatientInnen, weil deren Läsionen unter der erforderlichen Mindestgröße der doppelten Schichtdicke im CT bzw. <10mm liegen. Aber trotz der somit strikteren Zulassungskriterien konnte keine wesentliche Veränderung der OR (also sozusagen ein Selektionsbias) eruiert werden. (30,31,89,143)
- Die Erfassung von Tumoren in der pädiatrischen Onkologie ist besonders schwierig, da es hier gleich zu einer Fülle an Kombinationen der oben angeführten Probleme kommt. Dies betrifft die Strahlungs-dosis der konsekutiv verlangten CT-Untersuchungen, morphologische/zystische/nekrotische Veränderungen und Mindestgröße der Läsionen, sowie die Verwendung von Ultraschall, MRT und Serummarkern. (144,149,150)
- Neue Medikamente lösen nicht unbedingt eine Reduktion des Tumolvolumens aus, sondern können als Zytostatikum eine Verlängerung des Überlebens, trotz geringer Veränderungen der Abmessungen, erreichen. Im Grunde bewegt sich hier der Studienendpunkt von einer möglichen CR oder PR auf Basis anatomischer Abmessungen weg und strebt ein möglichst langes PFS bzw. OS, auch ohne das Ziel einer Heilung, an. (15,34,151–155)
- Die Einteilung eines kontinuierlichen Wertespektrums in ein 4-Klassen-System, zur Erleichterung der „Lesbarkeit“ für die AnwenderInnen, führt zu statistischem Informationsverlust. Die Übergangsbereiche zwischen den einzelnen Kategorien sind praktisch „absolut“, d.h. die Veränderung einzelner Prozente der Tumorabmessungen kann eine Re kategorisierung z.B. zwischen SD und PR ausmachen. Neue Medikamente, von denen nur eine geringe aber doch signifikante Verringerung des Tumolvolumens

erwartet wird, haben so nie eine Chance in weiteren Studien ihr Potenzial zu zeigen, da sie nicht zumindest die erwartete Kategorie PR erreichen. Grundsätzlich wäre die Kategorisierung der Daten durch Evaluationskriterien zum Nachweis der Aktivität oder Fehlen selbiger nicht notwendig und führt nur zu Informationsverlust. (154,156) Kapitel 5.5 beschäftigt sich eingängig mit diesem Problem.

Maligne Pleuramesotheliome (MPM) weisen ein weitgehend rindenartiges radiäres Wachstum entlang der Brustwand im Pleuraspalt auf und können auf umliegende Strukturen übergreifen. Daher sind sie mit herkömmlichen Bildgebungsmethoden primär nur schwer zu erfassen und zu quantifizieren. Die RECIST verlangt, ausgehend von weitgehend sphärischen Tumorformen, die Messung des längsten unidimensionalen Durchmessers, was durch die Krümmung der Brustwand weder in Schnittbildern noch Röntgen zu bewerkstelligen ist (120,123). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass, bei bestmöglicher Verwendung der neuen Kriterien im Vergleich zur WHO, es zu erheblichen Diskrepanzen kommt und das Ausmaß des Therapieansprechens unterschätzt wird (119,122). In der Folge wurden von Byrne und Nowak 2004 die RECIST modifiziert (der Erstautor adaptierte bereits 1999 die WHO-Kriterien für das MPM (157)). Dabei wird in der CT an jeweils zwei Stellen auf drei axialen Schnittebenen mit mindestens (mind.) 1cm Abstand die Dicke des MPM gemessen und daraus die Summe gebildet. Die gewählten Schnitthöhen sollen durch andere anatomische Strukturen wieder leicht auffindbar sein. Es verändert sich zu den RECIST nur die Akquisition der BSLD und SLD, die Kriterien an sich bleiben gleich. (120) In Folgestudien konnten die modifizierten Kriterien bestätigt (123), jedoch auch widerlegt werden (124). Wie sämtliche manuellen Messungen leidet auch hier die Reproduzierbarkeit an hoher Inter- und Intraobservervariabilität (158). Zurzeit sind die Verwendung der ¹⁸F-FDG-PET, automatisierte Volumenmessungen, diffusionsgewichtete MRT und Serummarker im Gespräch, die in ihrer Gesamtheit zur Entwicklung verbesserter Kriterien führen sollen (121,124,125,159–162).

Ein sehr guter prädiktiver Marker bei Ovarialkarzinomen ist das transmembranäre Glykoprotein CA-125 (163). Bast et al. wiesen bereits 1983 nach, dass bei 888 gesunden Bürgerinnen nur ein Prozent eine Erhöhung des Serumspiegels zeigt,

während in Patientinnen mit bestätigtem Ovarialkarzinom dieser Prozentsatz auf 82% steigt (164). Und in vielen Studien nach ersttherapeutischer Behandlung konnte nachgewiesen werden, dass sich der Serumspiegel bereits lange vor einer morphologisch fassbaren Größenzunahme bzw. Erkennen eines Rezidivs ändert (165). Dadurch wurde bereits nach Einführung der Version 1.0 der RECIST ein Addendum der GCIG publiziert, das spezifisch auf die Berücksichtigung des Tumormarkers bei Folgetherapie eingeht (131). Später erfolgte die Erweiterung der Kriterien durch Rustin et al. auf die Ersttherapie (134). Nach Einführung der RECIST 1.1 wurde die Richtlinie adaptiert, wesentlich leichter verständlich bzw. kompakter aufgebaut und mit den möglichen Kombinationen an Serummarkerspiegeln, inklusive messbaren und nicht-messbaren Läsionen, ergänzt (136). Eisenhauer warnt jedoch davor, Medikamente nur mehr auf Grund ihrer Fähigkeit Tumormarker zu senken zu bewerten, da vor allem in der Ersttherapie nicht gesagt werden kann, ob nach einer Abnahme des Serumspiegels wirklich ein messbares objektives Ansprechen (nach RECIST oder WHO) folgt (166).

4.3 PERCIST 1.0 - PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

4.3.1 Grundlagen und Intention

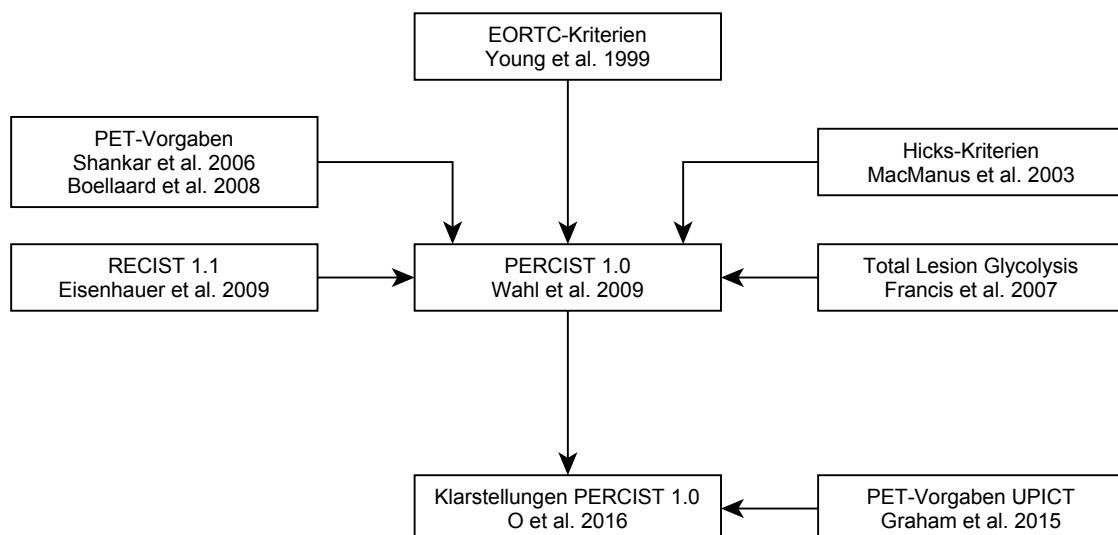


Abbildung 5 - Chronologie der PET-Kriterien bei soliden Tumoren

Mit dem Advent der PET in der Onkologie Anfang der 90er des letzten Jahrhunderts und der Beschäftigung zahlreicher Forschungsgruppen mit ebendieser Anwendung,

wurde eine Empfehlung zur interinstitutionellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse notwendig. Bei vielen verschiedenen Tumorentitäten konnte eine entsprechende Tracer-Aufnahme nachgewiesen werden. Das Novum an der ^{18}F -FDG-PET ist die Darstellung der metabolischen Aktivität Tumorgewebes in vivo und die Möglichkeit im CT nicht näher definiertes Gewebe als aktiv oder fibrotisch umgebaut darzustellen (167). (168)

Grundsätzlich ist die ^{18}F -FDG-PET ein Instrument der Nuklearmedizin und nicht direkt in die Domäne der Radiologie fallend, jedoch wird seit 2001 zunehmend zusammen mit der PET eine CT gemacht, um damit eine verbesserte dreidimensionale Auflösung der Anreicherung des Tracers im Körper zu erreichen. Tatsächlich sind PET-Scanner ohne CT seit 2011 weitgehend obsolet und werden nicht mehr weiter zum Kauf angeboten. Gerade in der Onkologie kommt es zu einer starken interdisziplinären Verschränkung verschiedener Fachbereiche und somit ist es für alle Beteiligten, unabhängig der Fachrichtung, wichtig den Stellenwert dieser Untersuchung einschätzen zu können. (169)

Im Jahre 1995 wurde, um die Zukunftsrolle der PET im Bereich der Onkologie zu erheben, von der EORTC eine PET Study Group aufgestellt (168). Einige Jahre später wurden die ersten Empfehlungen in Bezug auf die Verwendung der PET veröffentlicht. Dabei wurde versucht eine adäquate Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu erreichen und weniger ein Instrument zur Zulassung von Medikamenten zu schaffen. Im 3-Jahreszyklus sollten die Kriterien validiert und gegebenenfalls überarbeitet werden. (14)

Hier folgt ein kurzer Überblick über den biochemischen Vorgang der PET mit dem hauptsächlich verwendeten parenteral intravenös applizierten Radiopharmakon, dem Tracer, ^{18}F -2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (^{18}F -FDG): ^{18}F -FDG wird nach Injektion schnell von metabolisch hochaktiven Zellen über Glucosetransporter aufgenommen und der Stoffwechselkette zugeführt. Dabei wird es, um die Zellen nicht mehr verlassen zu können, mittels Hexokinase zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Durch das Fehlen der Hydroxygruppe (-desoxy-) ist es aber kein Substrat der folgenden Glykolyse und die Phosphorylierung verhindert den Rücktransport aus den Zellen. Erst nach radioaktivem Zerfall des ^{18}F zu einem schweren Sauerstoff-Ion $^{18}\text{O}^-$ mit konsekutiver Aufnahme eines Protons H^+ und Herstellung der zur Glykolyse benötigten Hydroxygruppe, steht einer Verstoffwechslung nichts mehr im Wege. Die geringe Glucose-6-Phosphatase-

Aktivität und daraus folgend mangelnde Dephosphorylierung in Tumorgewebe, Gehirn und Herz führt vor allem in diesen Bereichen zur Akkumulation von ^{18}F -FDG-6-Phosphat. In den restlichen Geweben wird die Strahlung durch Dephosphorylierung und Abtransport mit konsekutiver renaler Ausscheidung abgeschwächt. (170,171)

4.3.2 EORTC PET Study Group Evaluationskriterien von 1999

4.3.2.1 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Durch Review der PET-Studien an verschiedenen Tumorentitäten wurden 1999 von der EORTC PET Study Group Empfehlungen zur Verwendung der PET in klinischen Studien publiziert. Die PET kann sehr früh ein Ansprechen durch Reduktion der Traceraufnahme zeigen, schon lange bevor es zu morphologisch erfassbaren Änderungen des Tumors kommt. (14)

Benötigt wird dazu zumindest ein PET-Scan nicht länger als 2 Wochen vor Beginn der Therapie und 1-2 Wochen nach Abschluss der Therapie. Eine direkte Empfehlung zur Dosierung des Tracers gibt es nicht, aber es wird darauf hingewiesen, die Untersuchungsmodalitäten der jeweiligen PatientInnen zu dokumentieren und in Folgeuntersuchungen möglichst gleich durchzuführen. (14)

Die PatientInnen sollen nüchtern zur Untersuchung erscheinen (über Nacht oder zumindest 6h vor dem Scan), da bei erhöhten Blutglukosespiegeln die ^{18}F -FDG mit Glukose um den Zelltransport konkurriert. Eine besondere Problematik ergibt sich daher bei Diabetikern: Typ1-Diabetiker sind nüchtern am Morgen zu scannen während bei Typ2-Diabetikern die Gabe von Insulin vor der Untersuchung im Ermessen der UntersucherInnen liegt. Einen Konsens bezüglich der Reduktion der Blutglukosewerte auf einen Normalspiegel gibt es nicht. Wichtig ist die gute Hydratation der PatientInnen vor der Administration des Radiopharmakons. Eine kleine Dosis eines Schleifendiuretikums kann die Ausscheidung erleichtern und direkt nach Tracerinjektion sollen, wenn möglich, 500ml Wasser nachgetrunken werden. Sämtliche verordneten Medikamente müssen dokumentiert werden, da es hier zu Kreuzreaktionen und Beeinträchtigungen in der Aufnahme von ^{18}F -FDG kommen kann. Die Gabe eines Benzodiazepins zur Relaxation, besonders im Kopf-Hals-Bereich, verhindert eine verstärkte Aufnahme des Tracers in der Muskulatur durch Anspannung. (14)

Statische Messungen erfolgen durch Errechnen des Standardized Uptake Value korrigiert nach Körperoberfläche (SUV_{BSA}) mittels Körperoberfläche (Body Surface Area; BSA [m^2]), Tracerkonzentration des Tumors (Q [MBq/l]) und Aktivität des injizierten Tracers (Q_{INJ} [MBq]). (14)

Formel 2 - Körperoberfläche (172)

$$BSA = (\text{Gewicht [kg]})^{0,425} \times (\text{Größe [cm]})^{0,725} \times 0,00718$$

Formel 3 - Standardized Uptake Value korrigiert nach Körperoberfläche (14)

$$SUV_{BSA} = \frac{Q \times BSA}{Q_{INJ}}$$

Die Kinetik des Radiotracers kann graphisch mittels der Patlak-Methode analysiert werden. Auf eine nähere Erklärung wird hier auf Grund der Komplexität der Thematik nicht eingegangen, kann aber in der Originalstudie nachgelesen werden. Grundsätzlich korreliert die Metabolic Rate of Glucose (MR_{Glu} [$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$]) gut mit dem SUV_{BSA} und kann daher in den unten folgenden Evaluationskriterien als Ersatz dienen. (14)

Da Tumorgewebe sehr heterogen sein kann, ist die Auswahl der zu messenden Läsionen essentiell. Hierbei sollen vor allem Tumore mit hoher Traceraufnahme verwendet werden, da sie den größten Anteil an vitalem Gewebe aufweisen und folglich ein objektives Ansprechen besser sichtbar machen. Die ausgewählten Bereiche sollen in Folgeuntersuchungen beibehalten werden. Es werden die mittlere und Spitzenaktivität in MBq/l , sowie die Tumordimensionen bzw. Ausdehnung der ^{18}F -FDG-Traceraufnahme mittels unidimensionalem maximalen Durchmesser gemessen. Auf Grund der geringen Auflösung der PET zur Zeit der Empfehlungen kann es zu deutlichen Partialvolumeneffekten kommen, daher wird empfohlen die radiologische Bildgebung zur Größenmessung miteinzubeziehen. (14)

Tabelle 10 - EORTC PET Study Group Kriterien (14)

Ansprechen	Kriterien
Complete metabolic response (CMR)	Fehlende ¹⁸ F-FDG-Traceraufnahme des Tumors und Rückkehr zu Werten dem umgebenden Gewebe entsprechend
Partial metabolic response (PMR)	Reduktion des SUV _{BSA} >15-25% nach einem Chemotherapiezyklus Reduktion des SUV _{BSA} >25% nach mehr als einem Chemotherapiezyklus Das anatomisch erfassbare Ausmaß der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme (längster Durchmesser) muss sich nicht reduzieren
Stable metabolic disease (SMD)	Reduktion des SUV _{BSA} <15% und Zunahme des SUV _{BSA} <25% und Zunahme des längsten Durchmessers der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme <20%
Progressive metabolic disease (PMD)	Zunahme des SUV _{BSA} >25% oder Zunahme des längsten Durchmessers der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme >20% oder Auftauchen neuer Läsionen mit ¹⁸ F-FDG-Aufnahme

4.3.2.2 Übergang zu PERCIST 1.0

Die ersten Kriterien ihrer Art zur Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in Bezug auf die PET wurden gut aufgenommen und kamen bei verschiedenen Tumorentitäten und hämatonkologischen Erkrankungen zur Anwendung (126,173–177). In Folgestudien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Ergebnisse in der Anwendung sehr bunt durchmischt und von vielen Faktoren abhängig sind (178). Auch unabhängig von den EORTC-Kriterien wurde nachgewiesen, dass die PET nicht unbedingt mit der histologischen Pathologie korreliert (179,180). Zusätzlich mussten viele Fehlklassifikationen durch Entzündungen des Tumorbetts nach Chemotherapie (179), Bestrahlung (181,182), Flare-Phänomene (183,184) oder transiente fehlende ¹⁸F-FDG-Aufnahme (185) hingenommen werden. Trotz der

hier bestehenden Problematik wurde teilweise ein Überlebensvorteil bei der Einteilung in CMR und PMR erkannt (126,173,176,177).

Auf Grund der Unzulänglichkeiten der rein metabolischen Beurteilung des Therapieansprechens, wurde bereits in einigen Studien RECIST und EORTC in Kombination verwendet um sowohl die Aktivität wie auch die morphologischen Abmessungen beurteilen zu können (126,173,174,177).

Mitte der 2000er Jahre wurden die ersten Präzisierungen und Ergänzungen zur Verwendung der PET und mittlerweile auch der PET/CT in der Onkologie publiziert, insbesondere um die oben angeführte Variabilität durch Standardisierung zu senken. Während manche Publikationen den Schwerpunkt auf der technischen Seite der Bildgebung hatten, versuchten andere das PatientInnenmanagement auf eine gemeinsame Schiene zu bringen (186–188). Erstmals zusammengefasst und erweitert wurden diese Erkenntnisse 2008 von einem Konglomerat niederländischer medizinischer Fachverbände unter Boellaard et al. um einen Standard der PET bzw. PET/CT für multizentrischen Studien in den Niederlanden zu erreichen (189). Nachdem die PET speziell für Lymphome bereits in eine überarbeitete Fassung der International Working Group Response Criteria (IWC) inkludiert wurde (8,22), strebte Wahl et al. 2009 eine Evaluation sämtlicher bis dato vorhandener Kriterien an, um diese zu einem Gesamtwerk namens PERCIST 1.0 zu summieren (15).

4.3.3 PERCIST 1.0

4.3.3.1 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

In der von Wahl et al. publizierten Studie wurde ein nicht unerheblicher Teil der bis dato vorliegenden Forschungsarbeiten zu unterschiedlichen Tumorentitäten in der PET bzw. den verschiedenen Modalitäten in der Bildgebung bewertet. Das Ergebnis ist eine gründliche Überarbeitung, der vorangegangenen, jedoch nicht direkt verwandten, EORTC-Richtlinie mit Hauptkompetenz in der Bewertung der PET und ohne Integration anatomischer Abmessungen, da diese den etablierten RECIST überlassen werden. (15)

Prinzipiell sollen PatientInnen vor der Untersuchung zumindest 4-6 Stunden Nahrungskarenz einhalten und die Blutglukose soll im Normbereich liegen, da es sonst zu Verfälschungen (\pm) der ^{18}F -FDG-Aufnahme kommen kann. Diabetiker dürfen orale Antidiabetika zu sich nehmen, sollten jedoch kein Insulin administriert haben. (15)

Table 11 - PatientInnenmanagement PERCIST 1.0 (15)

PatientInnen	
Nahrungskarenz	4-6h vor der Untersuchung
Blutglukosespiegel	<200mg/dl
DiabetikerInnen	Orale Antidiabetika dürfen vor der Untersuchung administriert werden, die PatientInnen sollen jedoch keine Insulingabe vorgenommen haben

Der zeitliche Ablauf der Untersuchung wird, um eine konsistente Bildgebung zu erreichen, weitgehend vorgegeben. Die erste Folgeuntersuchung kann bereits nach einem Chemotherapiezyklus erfolgen, um ein eventuelles Ansprechen rasch erkennen zu können. Steht jedoch der langfristige therapeutische Effekt im Mittelpunkt kann die Nachbeobachtung auch bis ans Ende der Studie ausgedehnt werden. Wichtig ist hier das Einhalten eines Abstands von mindestens 10 Tagen zum Ende der Chemotherapie auf Grund diverser Flare- und „metabolic shutdown“-Phänomene, die bevorzugt in dieser Zeit auftreten. Nach einer Radiotherapie werden wegen der strahlungsinduzierten Entzündungsreaktion 8-12 Wochen Abstand bis zum PET-Scan empfohlen. (15)

Table 12 - Zeitlicher Ablauf PERCIST 1.0 (15,190)

zeitlicher Ablauf	
Ausgangsbasis-Scan	Dokumentation der injizierten Strahlungsdosis Messung ≥ 50 min bis ≤ 70 min nach Tracergabe (Von UPICT empfohlen ≥ 55 min bis ≤ 75 min) (191) Zeitpunkt der Messung dokumentieren
Folge-Scan	$\leq 20\%$ Differenz der injizierten Strahlungsdosis zur Ausgangsbasis ≤ 15 min Abweichung zum Zeitpunkt der Messung der Ausgangsbasis, jedoch nie unter 50min nach Tracergabe

	<p>nach einem Chemotherapiezyklus</p> <p>oder am Ende der Studie / nach Abschluss der Therapie</p> <p>hierbei gilt:</p> <p>frühestens 10 Tage nach einer Chemotherapie und 8-12 Wochen nach einer Radiotherapie</p>
--	---

Die injizierte Strahlungs-dosis bzw. der Zeitpunkt der Messung ist jeweils pro PatientIn zu dokumentieren, da in den Folgeuntersuchungen eine maximale Abweichung von $\pm 20\%$ bzw. $\pm 15\text{min}$ eingehalten werden soll. Es wird empfohlen den PET-Scanner nicht zu wechseln bzw. zumindest das gleiche Fabrikat zu verwenden und über sämtliche Folge-Scans bzw. den Therapieende-Scan gleich zu halten. Die Bildakquisition, Kalibrierung und Qualitätskontrolle (QC) der Geräte soll nach den Richtlinien der Netherlands Society of Nuclear Medicine, dem National Cancer Institute (NCI) und Uniform Protocols for Imaging in Clinical Trials (UPICT) erfolgen (188–191). (15)

Tabelle 13 - Technische Empfehlungen PERCIST 1.0 (15,190)

technische Empfehlungen	
Ausgangsbasis-Scan	<p>Akquisition, Kalibrierung und QC nach Boellaard et al., NCI und UPICT (188,189,191)</p> <p>adäquate Schwächungskorrektur</p> <p>Kontrolle der CT und PET Daten im benötigten Bereich</p>
Folge-Scan	<p>gleicher Scanner oder zumindest gleiches Modell</p> <p>gleiches Akquisitionsprotokoll</p> <p>gleiches Rekonstruktionsprotokoll</p> <p>gleiche Software und Version</p>

Die Auswahl der Läsion erfolgt nach Intensität des Tracers und nach Möglichkeit soll dies, auf Grund des Partialvolumeneffekts, nicht unter 2cm maximalem Durchmesser liegen, außer sie ist auf dem Scan besser ersichtlicher als auf der anatomischen Bildgebung. Grundsätzlich ist hierzu zu sagen, dass diese Läsion mit großer Wahrscheinlichkeit auch Teil der gewählten Tumore lt. RECIST 1.1 (7), die komplementär verwendet werden soll, ist. Nach Auswahl der aktivsten Läsion

(optional: die 2 aktivsten Läsionen pro Organ bzw. 5 pro PatientIn, siehe Tabelle 16) wird mittels einer $\varnothing 1,2\text{cm}$ sphärischen Region-of-Interest (ROI), auch Volume-of-Interest (VOI) genannt, im heißesten Bereich des Tumors die mittlere Aktivität (Q) ermittelt, nach magerer Körpermasse (Lean Body Mass; LBM) korrigiert und unter Berücksichtigung der injizierten Dosis (Q_{inj}), der Standardized Uptake Value normalised for LBM (SUL) errechnet (Formel 9). Diese so erhaltene höchste mittlere Aktivität des Tumors wird SUL_{peak} genannt und darf im weiteren Verlauf nicht mit der optionalen SUL_{Voxel} , die die maximale Aktivität eines einzelnen Voxels beschreibt, verwechselt werden. (15,192)

Formel 4 - weibliche magere Körpermasse nach James et al. (193)

$$LBM \varphi = (1,07 \times \text{Gewicht [kg]}) - 148 \times (\text{Gewicht [kg]} \div \text{Größe [cm]})^2$$

Formel 5 - männliche magere Körpermasse nach James et al. (193)

$$LBM \sigma = (1,10 \times \text{Gewicht [kg]}) - 120 \times (\text{Gewicht [kg]} \div \text{Größe [cm]})^2$$

Vorgeschlagen wird die Berechnung der LBM nach einer Formel von James et al. 1976 (193). In einer Folgestudie aus 2016 von O et al., unter Einbeziehung des Erstautors der PERCIST 1.0, wird jedoch bereits ein Wechsel zur Janmahasatian-Formel propagiert, da diese weniger anfällig auf Überkorrekturen bei extremer Adipositas, ein zunehmendes Problem unserer Zeit, ist (190,194,195).

Formel 6 - Body Mass Index nach Keys et al. (196)

$$BMI = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Größe [m]}^2}$$

Formel 7 - weibliche magere Körpermasse nach Janmahasatian et al. (194)

$$LBM \varphi = \frac{9,27 \times 10^3 \times \text{Gewicht [kg]}}{6,68 \times 10^3 + 216 \times BMI}$$

Formel 8 - männliche magere Körpermasse nach Janmahasatian et al. (194)

$$LBM \sigma = \frac{9,27 \times 10^3 \times \text{Gewicht [kg]}}{8,78 \times 10^3 + 244 \times BMI}$$

$$SUL = \frac{Q [Bq/ml] \times LBM [kg]}{Q_{INJ} [Bq]}$$

Korrekturen nach Blutglukosespiegel sollen nicht vorgenommen werden, da es, zumindest in PatientInnen ohne dauerhaft erhöhter Serumglukose, zu einer Verschlechterung der Reproduzierbarkeit der Messungen (15,192,198) bzw. zu keinem Benefit in Bezug auf das Therapieansprechen führt (197). Meist, aber nicht zwingend, im Bereich des VOI der SUL_{peak} liegt auch der maximale SUL_{Voxel} , sprich die kleinste Bildeinheit mit der größten Traceraufnahme, die auch dokumentiert werden kann. Die Hintergrundaktivität $SUL_{meanLiver}$ und Standardabweichung (StD) wird mittels einer $\varnothing 3cm$ sphärischen ROI im rechten Leberlappen, unabhängig der anatomischen Höhe (199,200), der gesunden Leber eruiert. Ist die Leber metastasiert kann die Blutaktivität einer $\varnothing 1cm$ ROI, mit einer Höhe in Z-Achse von 2cm, in der Pars thoracica der Aorta descendens verwendet werden. Hierbei ist darauf zu achten, keine atherosklerotischen Plaques oder Gefäßwände in die ROI zu integrieren, da es hier durch Entzündungsprozesse zu einer erhöhten ^{18}F -FDG-Aufnahme und Verfälschung des $SUL_{meanAorta}$ kommen kann. Der $SUL_{meanLiver}$ soll von Untersuchung zu Untersuchung Unterschiede $\leq 0,3$ Einheiten bzw. Schwankungen $\leq 20\%$ aufweisen, was, wie in Kapitel 4.3.3.3 erklärt, nicht immer möglich ist. Des Weiteren soll SUL_{peak} deutlich, wie in Tabelle 14 ersichtlich, über dem $SUL_{meanLiver}$ bzw. $SUL_{meanAorta}$ liegen und ist dies bei der Ausgangsbasis nicht der Fall wird die Läsion als nicht-messbar deklariert (190). Ist jedoch ein adäquater Unterschied, laut unten angeführter Formel, zwischen SUL_{peak} und SUL_{mean} gegeben, können auch Läsionen unter 2cm maximalem Durchmesser zur Messung gelangen. Der Abstand zwischen den beiden Werten ist wichtig um bei Folgeuntersuchungen eine Veränderung der Aufnahme auch deutlich sehen zu können und ist nur während der Zielläsionserfassung der Ausgangsbasis relevant, da im späteren Verlauf auch die aktivste Läsion unter diesen Grenzwert fallen kann, aber trotzdem „messbar“ bleibt (190). Wäre dieser Grenzwert nicht vorhanden und würde die Läsion bereits zum Zeitpunkt der Ausgangsbasis eine geringe Avidität zu ^{18}F -FDG zeigen, so kann im weiteren Verlauf auf Grund des relativ größeren Anteils der Hintergrundstrahlung am SUL_{peak} eventuell keine Reduktion $>30\%$ mehr erkannt und folglich kein PMR deklariert werden (190). Sind bei der Ausgangsbasis wirklich keine Läsionen über dem Grenzwert, ausgehend von SUL_{mean} , vorhanden, so soll

dies dokumentiert, trotzdem der aktivste Tumor gemessen, und für diese PatientInnen ein eigener Pool angelegt werden (190). (15)

Die Kategorien an sich wurden den Erfordernissen des SUL_{peak} in Bezug auf Wertebereich durch LBM-Korrektur und Tumorentität angepasst. Hier sei jedoch darauf hingewiesen, dass ein Grenzwert von 30% SUV für verschiedenste Tumore immer nur einen Kompromiss darstellen kann, da manche erst bei 65% (Lymphome) und andere bereits bei 25% (Ovarial-Ca) einen Überlebensvorteil zeigen. Die Beurteilungskriterien sind der nachstehenden Tabelle 14 zu entnehmen. (15)

Tabelle 14 - Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien der Zielläsionen PERCIST 1.0 (15)

Beurteilungskriterien der Zielläsionen		
Auswahlkriterien der Läsionen	<p>die am meisten Tracer aufnehmende Läsion ist die Hauptzielläsion für SUL_{peak}</p> <p>Mindestlänge des maximalen Durchmessers $\geq 20\text{mm}$ empfohlen</p> <p>bei gesunder Leber soll $SUL_{peak} \geq 1,5 \times SUL_{meanLiver} + 2\text{StD}$ sein</p> <p>bei metastatischer Leber soll $SUL_{peak} \geq 2,0 \times SUL_{meanAorta} + 2\text{StD}$ sein</p>	
Anzahl der Läsionen	<p>Grundsätzlich ist nur die aktivste Läsion für SUL_{peak} notwendig (190), aber es können optional</p> <p>max. 2 Läsionen pro Organ</p> <p>max. 5 Läsionen pro PatientIn erfasst werden</p> <p>die Läsionen sind üblicherweise Zielläsionen der RECIST 1.1, müssen es aber nicht sein</p>	
Ausgangsbasis	Ausgangsbasis SUL_{peak}	<p>ROI sphärisch $\varnothing 1,2\text{cm}$ im heißesten Bereich</p> <p>korrigiert nach LBM</p> <p>nicht korrigiert nach Blutglukosespiegel</p> <p>Dokumentation der Bildebene und Koordinaten</p>
	Ausgangsbasis SUL_{voxel}	<p>maximaler Voxel-SUV</p> <p>meist im Bereich des SUL_{peak} liegend, muss aber nicht sein</p>

	Ausgangsbasis $SUL_{meanLiver}$ (Hintergrundaktivität)	im rechten Leberlappen ROI sphärisch $\varnothing 3,0\text{cm}$ Differenz zwischen Ausgangsbasis und Folgeuntersuchung $\leq 20\%$ und $\leq 0,3$ SUL-Einheiten korrigiert nach LBM nicht korrigiert nach Blutglukosespiegel Standardabweichung (StD) dokumentieren
	Ausgangsbasis $SUL_{meanAorta}$ (bei metastatischer Leber)	Aorta descendens Pars thoracica ROI $\varnothing 1,0\text{cm}$ und 2cm in Z- Achse Differenz zwischen Ausgangsbasis und Folgeuntersuchung $\leq 20\%$ und $\leq 0,3$ SUL-Einheiten korrigiert nach LBM nicht korrigiert nach Blutglukosespiegel
	anatomische Abmessungen der Zielläsionen mittels RECIST 1.1 (7)	
	optional: SUL_{mean50} und SUL_{mean70}	SUL_{mean} bei 50% bzw. 70% des SUL_{peak}
	optional: Total Lesion Glycolysis (TLG) nach Francis et al. (201)	Verwendung des $SUL_{meanLiver} +$ $2 \times \text{StD}$ ($3 \times \text{StD}$ für hochaktive Läsionen) als Maximum Normal Level (MNL) für den Schwellwertfaktor (Threshold Factor)

	optional: PET-derived Metabolic Tumor Volume (190)	mit verschiedenen MNL nach Tabelle 16
Folgeuntersuchung SUL_{peak}	<p>SUL_{peak} der aktivsten Läsion, d.h. dies muss nicht die gleiche Läsion wie bei der Ausgangsbasis sein und die ROI soll im aktivsten Bereich liegen und muss nicht gleich wie bei der Ausgangsbasis sein</p> <p>Änderung des SUL_{peak} in Prozent zur Ausgangsbasis dokumentieren</p> <p>Dokumentation des Zeitpunkts der Folgeuntersuchung nach Therapiebeginn in Wochen</p>	
CMR	Qualitativ	<p>¹⁸F-FDG-Aufnahme der messbaren Läsionen unter SUL_{meanLiver} und nicht mehr von der Hintergrundaktivität abgrenzbar und keine neuen ¹⁸F-FDG aufnehmenden Läsionen</p>
	Quantitativ	<p>SUL_{peak} Reduktion der vormals belasteten Bereiche in Prozent festhalten und kein PD auf Grund anatomischer Abmessungen lt. RECIST 1.1 (bei PD Verifikation durch eine Folgeuntersuchung notwendig)</p> <p>CAVE: SUL_{peak} der vormals belasteten Bereiche muss nicht Null werden (190)</p>

PMR	Qualitativ	keine neue/n karzinomtypische/n ¹⁸ F-FDG-aufnehmende/n Läsion/en Reduktion des Ausmaßes der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme ist nicht notwendig
	Quantitativ	SUL _{peak} Reduktion ≥30% der aktivsten Läsion und SUL _{peak} Reduktion ≥0,8 Einheiten und SUL _{peak} Zunahme <30% in Nichtzielläsionen und kein PD auf Grund anatomischer Abmessungen lt. RECIST 1.1 (bei PD Verifikation durch eine Folgeuntersuchung notwendig) und SUL _{peak} Reduktion in Prozent festhalten optional: Reduktion der TLG ≥45% (mit Vorsicht)
SMD	Quantitativ u. Qualitativ	kein CMR/PMR/PMD
PMD	Qualitativ	Sichtbare Zunahme des Ausmaßes der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme oder neue karzinomtypische ¹⁸ F-FDG-aufnehmende Läsion/en

	Quantitativ	<p>SUL_{peak} Zunahme $\geq 30\%$ der aktivsten Läsion und</p> <p>SUL_{peak} Zunahme $\geq 0,8$ Einheiten oder</p> <p>TLG Zunahme $\geq 75\%$ ohne Abnahme der SUL_{peak} oder</p> <p>PD auf Grund anatomischer Abmessungen lt. RECIST 1.1</p> <p>SUL_{peak} Zunahme in Prozent festhalten und das Fehlen/Vorhandensein bzw. die Anzahl der neuen Läsionen</p> <p>Verifikation nach 4 Wochen notwendig, außer PMD ist mit PD lt. RECIST 1.1 vergesellschaftet</p>
--	--------------------	--

Tabelle 15 - Beurteilungskriterien der Nichtzielläsionen PERCIST 1.0 (15)

Beurteilungskriterien der Nichtzielläsionen	
CMR	Verschwinden aller ¹⁸ F-FDG-aufnehmenden Läsionen
non-PMD	Bestehen einer oder mehrerer Nichtzielläsionen oder Serumtumormarker über dem Referenzbereich
PMD	eindeutige Zunahme der ¹⁸ F-FDG-aufnehmenden Nichtzielläsionen oder neue karzinomtypische ¹⁸ F-FDG-aufnehmende Läsionen

Der Unterschied zwischen qualitativer und quantitativer Beurteilung ist grob erklärt vor allem eine gezielte Messung mit daraus folgenden objektiven Werten. Mit Qualitativ ist bevorzugt die visuelle Beurteilung der Bildgebung gemeint, die z.B. von Mac Manus et al. 2003 zu PET-Kriterien beim NSCLC verarbeitet wurde und von Wahl et al. als „Hicks-Kriterien“ bezeichnet werden (202,203). Als Quantitativ werden sämtliche Verfahren bezeichnet die, in welcher auch immer gearteten Weise, die Aktivität des im Körper aktiven Radiopharmakons messen und mathematisch aufarbeiten. (15)

Eine etwas unintuitive Änderung gegenüber sämtlichen bisherigen anatomischen Kriterien besteht in den Folgeuntersuchungen, da nicht wie üblich die gleiche Zielläsion verwendet wird, sondern hierbei immer der aktivste Tumor gemessen wird, ohne Rücksicht auf die vorherige Auswahl zu nehmen. Wichtig ist vor allem, dass hier immer nur die einzelne aktivste Läsion zur Einteilung in die Kategorien ausschlaggebend ist, unabhängig von der Anzahl der gemessenen Tumore. Das heißt verglichen wird nur SUL_{peak} der aktivsten Läsion der Ausgangsbasis mit SUL_{peak} der aktivsten Läsion bei Folgeuntersuchung. Optional wird empfohlen die SUL_{peak} der 2 respektive 5 aktivsten oder der durch RECIST 1.1 ausgewählten Läsionen zu messen und prozentuelle Änderungen der kleinsten Reduktion bzw. größten Zunahme der SUL_{peak} zu dokumentieren. Wenn die aktivsten SUL_{peak} (bis zu 5) sowohl im Rahmen der Ausgangsbasis, wie auch bei Folgeuntersuchungen gemessen werden, können diese jeweils aufsummiert und die Untersuchungszeitpunkte zueinander in ein Verhältnis gesetzt werden. Die Idee dahinter ist, dass möglicherweise höchstaktive Tumore gar nicht mehr um 30% SUL_{peak} zulegen können, weil der Blutfluss nicht mehr Substrat anschwemmt. Somit würde es nie zu einem PMD kommen, trotz Zunahme der restlichen nicht-aktivsten Läsionen, und bei einer Summation mehrerer SUL_{peak} könnte man eventuell diese Erhöhung zur Ausgangsbasis trotzdem erkennen. Geeignete prozentuelle Grenzwerte für PMR und PMD müssen für diese Kategorien erst noch gefunden werden und die Einteilung soll nicht auf den Kriterien der Einzelläsion (Reduktion $\geq 30\%$; Zunahme $\geq 30\%$) basieren. (15)

Grundsätzlich sollen bei allen Folgeuntersuchungen die jeweiligen Änderungen des SUL_{peak} beziehend auf die Ausgangsbasis in Prozent (Formel 10) und die Wochen seit Therapiebeginn festgehalten werden. Somit gehen keine statistisch wertvollen Daten durch Einteilung in die vier Kategorien verloren und man kann durch das Ausmaß des Ansprechens zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Therapie auf den möglichen Outcome schließen, da eine zeitlich schnellere Normalisierung des Scans mit einem besseren Therapieansprechen vergesellschaftet ist. (15)

Formel 10 - Änderung des SUL_{peak} in Prozent (190)

$$\Delta\% = 100 \times (FTL_{SUL_{peak}} - BTL_{SUL_{peak}}) \div BTL_{SUL_{peak}}$$

$FTL_{SUL_{peak}} = SUL_{peak}$ der Zielläsion der Folgeuntersuchung

$BTL_{SUL_{peak}} = SUL_{peak}$ der Zielläsion der Ausgangsbasis

Total Lesion Glycolysis (TLG), auch Total Glycolytic Volume (TGV), ist eine neue erstmals 2007 durch Francis et al. publizierte Art der semiautomatischen Berechnung der Traceraufnahme. Dabei wird ein Ausgangspunkt innerhalb der Läsion von der/dem Untersuchenden bestimmt und der zu Grunde liegende Algorithmus wählt bis zu einem selbst berechnenden Grenzwert, der eine Funktion der Annäherung des aktuellen mittleren SUV an die Hintergrundaktivität + 3StD (Maximum Normal Level; MNL) und des ständig neu berechneten mittleren SUV ist, benachbarte Voxel aus. Das gesamte Tumolvolumen wird als VOI ausgewählt und die TLG, als Produkt des Volumens in ml und der mittleren SUV, berechnet (201). In den PERCIST wird das MNL auf $SUL_{meanLiver} + 2StD$ reduziert (3StD bei hochaktiven Tumoren) und es können entweder alle messbaren (in diesem Fall $SUL_{peak} > SUL_{meanLiver} + 2StD$), die 5 aktivsten oder die aktivste Läsion verwendet werden. Progression ist mit einer Zunahme der TLG $\geq 75\%$ und Ansprechen mit einer Reduktion $\geq 45\%$ definiert, wobei der Grenzwert des Ansprechens mangels besserer Studienlage nur ein Vorschlag ist (190). (15)

Oben angeführter Algorithmus kann optional mit verschiedenen MNL, wie in Tabelle 16 ersichtlich, zur Auswahl des Tumolvolumens verwendet werden (PET-derived Metabolic Tumor Volume) (190).

Tabelle 16 - Überblick der optional zu erfassenden Parameter für PERCIST 1.0; modifiziert (mod.) nach (190)

Empfohlene Parameter	optional zu erfassende
SUL der bis zu 5 aktivsten Tumore	sämtliche SUL_{mean} in $\varnothing 1,2\text{cm}$ (~1ml) VOI
	Auswahl der aktivsten SUL_{mean} als SUL_{peak}
	bis zu 2 Läsionen pro Organ
	Summe der SUL_{peak} der 5 aktivsten Läsionen im Verhältnis Ausgangsbasis zu Folgeuntersuchung

	prozentuelle Einteilungen in die Kategorien PMR und PMD müssen noch geklärt werden (sind nicht wie bei der Einzelläsion)
maximaler SUL_{Voxel}	
SUL_{mean50} und SUL_{mean70}	von SUL _{peak} oder SUL _{Voxel}
PET-derived metabolic tumor volume	MNL >50% SUL _{peak}
	MNL >SUL _{meanLiver} + 2StD
	MNL >SUL _{meanLiver} + 3StD
	MNL >1,5 x SUL _{meanLiver} + 2StD
	SUL _{meanLiver} wie in den Kriterien definiert
	entweder alle Läsionen, fünf aktivste Läsionen oder die einzelne aktivste Läsion
Total Lesion Glycolysis (TLG)	TLG = metabolisches Tumolvolumen x mittlere SUL des ausgewählten Volumens
	PMD ≥75% Zunahme der TLG
	PMR ≥45% Reduktion der TLG (mit Vorsicht)
	entweder alle Läsionen, fünf aktivste Läsionen oder die einzelne aktivste Läsion
nicht messbare Tumore	< 1,5 x SUL _{meanLiver} + 2StD
	Dokumentation des Verschwindens bzw. einer Progression
anatomische Abmessungen gemäß RECIST 1.1	

Die OR inkludiert Ziel- und Nichtzielläsionen, ist als Zeitraum des Ansprechens auf die Therapie bis zur Progression bzw. einem Rezidiv definiert und gibt das beste erreichte Ansprechen in dieser Zeit an. Non-PMD der Nichtzielläsionen reduziert eine etwaige CMR der Zielläsion zu einer Overall PMR. Die Overall CMR reicht von der ersten Zuteilung der CMR bis zu einem Rückfall. Der Zeitraum des SMD ist durch Start der Therapie bis PMD gegeben. (15)

Tabelle 17 - Gesamtansprechen unter Berücksichtigung von Ziel- und Nichtzielläsionen (190)

Zielläsion	Nichtzielläsion	OR
CMR	PMR	PMR
CMR	SMD	PMR oder SMD
CMR	PMD	PMD
PMR	CMR	PMR
PMR	SMD	PMR oder SMD*
PMR	PMD	PMD
SMD	CMR	SMD
SMD	PMR	SMD
SMD	PMD	PMD
PMD	CMR	PMD
PMD	PMR	PMD
PMD	SMD	PMD

* werden beide Kriterien für PMR erfüllt (Red. $\geq 30\%$ u. $\geq 0,8$ SUL) dann PMR, wird nur eine der beiden Kriterien von der Zielläsion erfüllt dann SMD

Geringe Ergänzungen und die Klarstellung diverser Werte wurden von O et al., inklusive Erstautor der PERCIST Wahl RL, 2016 publiziert und in dieses Kapitel bereits integriert. Einige außergewöhnliche Grenzbereiche in denen PERCIST auf Grund fehlender eindeutiger Studienlage nicht schlüssig ist, werden in ebendieser Studie unter „Unresolved and Partly Resolved Issues“ behandelt. (190)

4.3.3.2 Bevorzugte Anwendung der PERCIST 1.0

Entwickelt wurden die Kriterien im Hinblick auf die Zulassung von Medikamenten bzw. zur Verwendung in klinischen Studien, aber sie können unter Berücksichtigung der individuellen durch die PatientInnen bedingten Parameter auch direkt im klinischen Alltag verwendet werden. Wie aus dem Kürzel PERCIST bereits hervorgeht soll damit ein standardisiertes Werkzeug zur Erfassung der metabolischen Aktivität von soliden Tumoren bereitgestellt werden. Hämatonkologische Erkrankungen werden zwar angesprochen, sind aber bereits weitestgehend akzeptiert in der Lugano-Klassifikation behandelt (23). (15)

Grundsätzlich sind die PERCIST, optional in Kombination mit anatomischen Kriterien wie RECIST 1.1, für alle Tumore mit erwarteter ^{18}F -FDG-Aufnahme geeignet. Für Lebermetastasen (204–206), colorektale Karzinome (207), Basalzellkarzinome (208), Brustkrebs (209), kleinzellige (210) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (211–217), Ösophaguskarzinome (218), cholangiozelluläre Karzinome (219), sowie Weichteil- (220) und Ewing-Sarkome (221,222) besteht bereits eine sehr positive Studienlage.

4.3.3.3 Bestätigung, Probleme und Unzulänglichkeiten der PERCIST 1.0

Die PERCIST haben einen eher verhaltenen Start nach deren Publikation im Jahre 2009 hingelegt. Mit Stand März 2017 liefert die PubMed-Suche nach „PERCIST“ 97 Ergebnisse. Davon beschäftigt sich ein nicht unerheblicher Teil nur mit den Annahmen in PERCIST an sich und wird nicht im Rahmen einer klinischen Studie verwendet. Trotzdem konnten einige Studien unter Verwendung der Kriterien, auch im Vergleich zu einem Ansprechen lt. RECIST (205,212,214,216,218,220,222), einen Vorteil durch verbesserte Erkennung von CMR und PMR in OS und PFS zeigen (205,206,210–222). Anzumerken ist hier jedoch, dass ab und zu nicht nach LBM sondern direkt nach Körpergewicht korrigiert (204,206,219,220,223), die Summe der SUL_{peak} der mit RECIST ausgewählten bzw. aktivsten Tumore (204,213) oder $\text{SUL}_{\text{Voxel}}$ statt SUL_{peak} (223) verwendet wird. Für die Verwendung des „unbereinigten“ Körpergewichts wird mit der normalerweise kurzen Zeitspanne zwischen Ausgangsbasis und Folgeuntersuchung und der daraus folgenden Unwahrscheinlichkeit großartiger Gewichtsänderungen argumentiert. Ist nämlich die LBM, oder auch BSA bzw. das Körpergewicht (197), zwischen den Untersuchungszeitpunkten gleich, so kürzt sich der Wert des Gewichts aus Formel 10 wie von Maffione et al. vorgeführt (224). In einer Studie von Fendler et al. ist die TLG in der Vorhersage des OS dem SUL_{peak} überlegen, wobei die Kriterien in Bezug auf Anzahl der Läsionen hier nicht 1:1 wie in den PERCIST beschrieben umgesetzt wurden (204). Ho et al. kommen, ebenso unter Verwendung leicht modifizierter Kriterien, zu einem ähnlichen Schluss (223).

Vergleiche mit den EORTC-Kriterien zeigen eine weitgehend übereinstimmende Kategorisierung des Ansprechens mit Cohen's K von 0,76 bis 1,0 (207–210,216,225), wobei die Adaption der PERCIST von Thacker et al. als sehr schwammig einzuschätzen ist (208).

Fledelius et al. konnten durch Verwendung der PERCIST eine Verbesserung der InterOV im Vergleich zu einer qualitativen Beurteilung (wie von Mac Manus publiziert (202,203)) von Fleiss' K 0,60 auf 0,76 zeigen (226).

Schwachstellen der PERCIST ergeben sich vor allem direkt aus den Unzulänglichkeiten der PET per se wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben. PERCIST-spezifische Kritik beinhaltet vor allem den $SUL_{\text{meanLiver}}$ und die Variabilität des Untersuchungszeitpunkts. Der $SUL_{\text{meanLiver}}$ kann nämlich nur schwer im vorgeschlagenen Referenzbereich zwischen den Untersuchungen gehalten werden. Eine Studie von Tahari et al., unter Verwendung der exakten $\varnothing 3,0\text{cm}$ VOI, konnte zwar eine ausgezeichnete InterOV bei Beurteilung der Scans einer Untersuchung feststellen, jedoch beträgt die Variabilität des $SUL_{\text{meanLiver}}$ zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten einzelner PatientInnen bereits bis zu 1,1 Einheiten und kann damit weit über den geforderten $<0,3$ der PERCIST zu liegen kommen (200). Die von Boktor et al. angegebenen Variabilitäten zwischen Untersuchungszeitpunkten für $SUL_{\text{meanAorta}}$ und $SUL_{\text{meanLiver}}$ von -0,8 bis 0,9 und -0,9 bis 1,1 liegen ebenfalls weit außerhalb der erlaubten Abweichung lt. PERCIST (227). In der Studie von Paquet et al. sind die Diskrepanzen für $SUL_{\text{meanLiver}}$ mit $\pm 0,2$ Einheiten, unter Verwendung einer anderen ROI, wesentlich geringer, jedoch im Extremfall trotzdem über 0,3 (192). Zusätzlich hängt die ^{18}F -FDG-Aufnahme der Leber stark vom Zeitpunkt der Messung nach Injektion des Tracers ab, möglicherweise da dieses Organ einen großen Pool an Glucose-6-Phosphatase besitzt und so eine schnelle Dephosphorylierung fördert (228,229). In 2012 haben Fencel et al. diese Variabilität und daraus folgende Exklusion von PatientInnen aus der Nachbeobachtung erstmals in Zahlen gefasst. Dabei kam es durch den Unterschied von $SUL_{\text{meanLiver}}$ zwischen Ausgangsbasis und Folgeuntersuchung, der $\leq \pm 20\%$ bzw. $\leq \pm 0,3$ SUL sein soll, zu einem Ausschluss von ungefähr 20% bzw. 35% der PatientInnen (230).

4.3.4 Wissenswerte Schwierigkeiten der PET in der Onkologie

Die PET bietet viele Möglichkeiten (231), hat jedoch auch mit einer Fülle an Unzulänglichkeiten zu kämpfen (178), die allesamt die Beurteilbarkeit der vorliegenden Daten erschweren bzw. eine Missinterpretation ermöglichen:

- Prinzipiell gibt es viele falsch-positive Erhöhungen der Radiopharmakonaufnahme in der ^{18}F -FDG-PET. Eine Übersicht der möglichen Akkumulationen ohne pathologisches bzw. malignes Korrelat gibt ein Review von Rosenbaum et al. aus dem Jahre 2006. (232)
- Im Bereich bereits bestrahlter Gebiete kann durch eine verstärkte Abräumreaktion von Granulozyten und Makrophagen ein Ansprechen verschleiert sein. Das heißt es kommt zu einer vermehrten Traceraufnahme trotz Ansprechen auf die Therapie. (14,181,182)
- Kurz nach Gabe eines Therapeutikums kann es zu einer Flare-Reaktion mit verstärkter Traceraufnahme kommen. Dieses Phänomen ist ein Zeichen des Ansprechens der Tumor- bzw. Abwehrzellen auf die Therapie, da es bei Non-Respondern nicht auftritt. (183,184,233,234)
- Auch ohne den Flare-Effekt in den ersten Tagen kann es zu einer anhaltenden Entzündung des Tumorbetts durch Chemotherapeutika kommen. (179)
- Ein zu geringer Abstand zwischen Ende der Chemotherapie und Folge-PET-Scan kann, durch einen „Metabolic Shutdown“ der Läsionen, falsch-negative Ergebnisse liefern (178,185). Es wird auf Grund der Flare-Reaktion und des Shutdowns empfohlen, mit dem Folge-Scan zumindest bis 10 Tage nach Ende der Chemotherapie zu warten. (15)
- Läsionen oder aktive Resttumore unter 1cm, auch bereits unter 2cm trotz Größenkorrektur (198), können auf Grund des Partialvolumeneffekts ebenso zu falsch-negativen PET-Scans führen. (178)
- Diverse Tumorentitäten haben eine eingeschränkte Avidität gegenüber ^{18}F -FDG und unterstreichen die Wichtigkeit einer PET zum Zeitpunkt der Ausgangsbasis, sowie einer Kombination aus verschiedenen bildgebenden Modalitäten. (235,236)
- Die Sensitivität der PET nimmt nach einer Chemotherapie stark ab und kann sogar unter der CT zu liegen kommen. Dies ist besonders in der posttherapeutischen Situation ein Problem, da es dadurch zu vermehrten falsch-negativen Läsionen kommt, die PFS und OS nachhaltig beeinflussen können. Auch hier ist es wichtig sich nicht nur auf die PET als Instrument zur Nachbeobachtung zu verlassen. (178,236)

- Der Partialvolumeneffekt ist bei PET-Scannern, auf Grund der geringen Auflösung, stärker ausgeprägt. Dabei ist es vor allem die Größenabnahme während der Therapie problematisch, da auf diese Weise Läsionen durch oben angeführten Effekt praktisch vollständig aus dem PET-Scan verschwinden können (14,188). Es wird daher empfohlen eine Partialvolumenkorrektur durch Abmessungsdaten aus der CT bzw. Rekonstruktionsalgorithmen vorzunehmen. (188,237–239)
- Die Reproduzierbarkeit einer ^{18}F -FDG-PET Untersuchung ist ähnlichen Interobservervariabilitäten wie die CT ausgesetzt und hängt unter anderem von der Größe der Zielläsion, der ausgewählten Region of Interest (ROI) (bei SUV_{mean}) bzw. des ausgewählten Voxels (bei SUV_{max}) und dem Zeitpunkt der Messung, jedoch weniger vom Blutglukosespiegel der PatientInnen und des verwendeten PET-Scanners ab. (15,240–247)

4.4 mRECIST - modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors für hepatozelluläre Karzinome

4.4.1 Chronologie der Evaluationskriterien für hepatozelluläre Karzinome

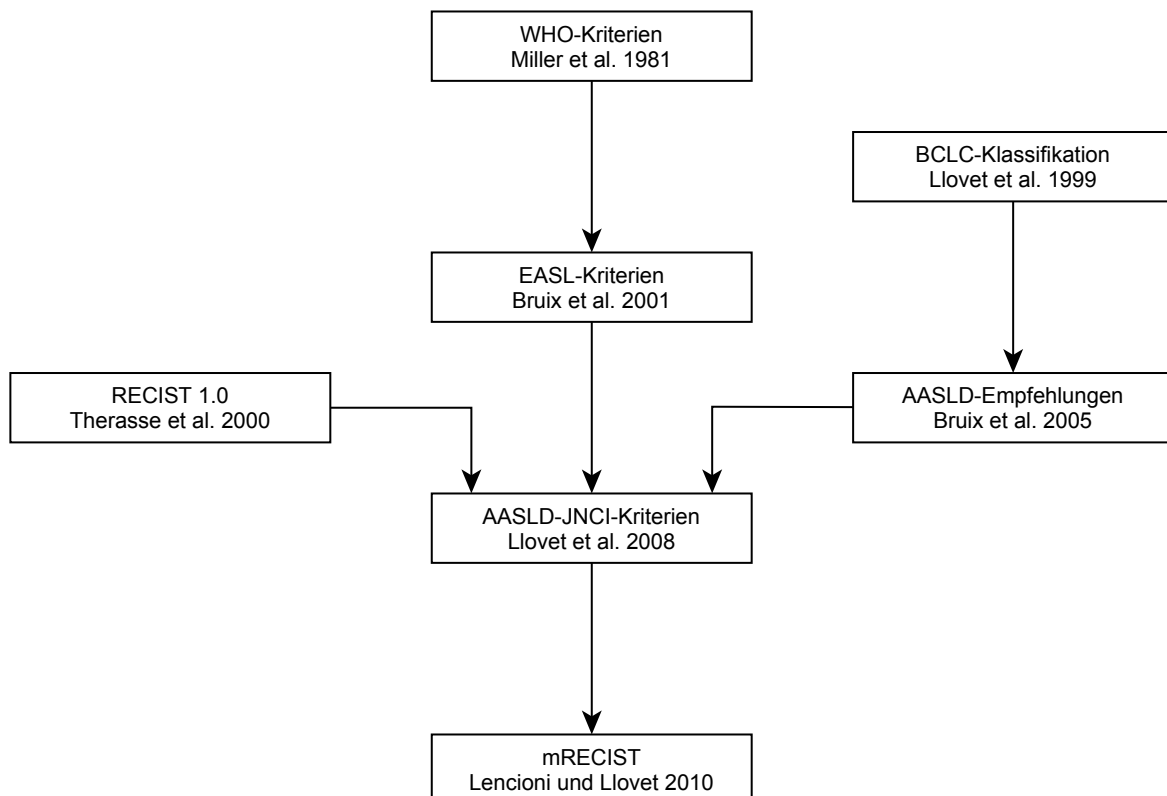


Abbildung 6 - Chronologie der Evaluationskriterien beim HCC

Ausgehend von den WHO-Kriterien wurden von Bruix et al. 2001, Mitgliedern der European Association for the Study of the Liver (EASL), neue Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens beim hepatozellulären Karzinom (HCC) entwickelt (2,16). Man übernahm das bidimensionale Messverfahren weitgehend unverändert, jedoch wurde auf Nekroseareale, ausgelöst durch spezielle lokoregionale Therapien dieses Malignoms, besondere Rücksicht genommen (16). Sollten nekrotische Bereiche auftreten, werden diese nicht mehr mitgemessen, sondern es wird die größte mögliche Abmessung des vitalen Tumorrests, wie in Bartolozzi et al. zusammengefasst, in die Berechnung miteinbezogen (Abbildung 7) (16,248).

Im Laufe der Zeit wurden jedoch Medikamente zur systemischen Therapie entwickelt, die nicht mehr dem klassischen Zytotoxizität/Zelltod-Schema entsprachen und daher eine Aktualisierung der Richtlinie notwendig werden ließen (17). Im Licht dieser Ereignisse kam es zu einem Treffen internationaler Fachexperten Ende 2006, die sich unter Integration der RECIST 1.0 (13) und der Empfehlungen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (249) auf eine Überarbeitung der Kriterien unter dem Namen AASLD-JNCI (Journal of the National Cancer Institute) einigen konnten (17).

Wenig später wurden von Lencioni und Llovet die modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC (mRECIST) als Ausgliederung der radiologischen Kriterien der AASLD-JNCI-Richtlinie publiziert (18). Dabei wurden nur Kleinigkeiten adaptiert, Unklarheiten beseitigt und versucht die neue RECIST 1.1 (7) zu berücksichtigen (18).

Die EASL- und AASLD-JNCI-Richtlinie beinhalten das vollständige PatientInnen-Management in Bezug auf HCC, während mRECIST, als Bestandteil der AASLD-JNCI, nur spezifisch auf die radiologischen Beurteilungskriterien eingeht (16–18).

Wichtig ist zu wissen, dass EASL und AASLD international keineswegs die einzigen Institutionen sind die Staging-, Evaluationskriterien und Diagnostikalgorithmen bereitstellen. Eine Auswahl der in Verwendung befindlichen Systeme gibt Tabelle 18.

Tabelle 18 - Auswahl an diagnostischen Systemen in Bezug auf HCC

Staging	Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation der UICC (250)
	Okuda-System (251)
	Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (252)
	Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GETCH) (253)
	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (254)
	Chinese University Prognostic Index (CUPI) (255)
	Japan Integrated Staging (JIS) (256)
	Hong Kong Liver Cancer (HKLC) (257)
Diagnostische Algorithmen	EASL (16)
	EASL-EORTC (258)
	AASLD (249,259,260)
	Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) (261)
	Japan Society of Hepatology (JSH) (262)
	Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS) (263)
	Organ Procurement and Transplantation Network and United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) (264)
	Korean Liver Cancer Study Group (265)
Reponse-Kriterien	EASL (16)
	AASLD-JNCI (17)
	mRECIST (18)
	Reponse Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) (266,267)

4.4.2 Bevorzugte Anwendung

Sämtliche unten folgenden radiologischen Beurteilungskriterien sind ausschließlich für das in der arteriellen Phase Kontrastmittel aufnehmende primäre hepatozelluläre Karzinom zu verwenden. Nicht berücksichtigt werden Lebermetastasen, intrahepatische Cholangiokarzinome und diffus infiltrierende HCC, für die entweder

Kriterien für solide Tumore (RECIST 1.0 und 1.1 (7,13), WHO (2)) oder funktionelle Kriterien (PERCIST 1.0 (15)) verwendet werden sollen.

4.4.3 EASL-Kriterien von 2001

4.4.3.1 Grundlage und Intention

Leberkarzinome, die sich aus hepatozellulären (HCC) und intrahepatisch cholangiozellulären (ICC) Karzinomen zusammensetzen, standen in Vergangenheit und Gegenwart mit einer Inzidenz von ca. 5-6% auf einem nicht unerheblichen fünften bis sechsten Platz der weltweiten Krebsstatistiken und diesen werden sie wohl auch in Zukunft verteidigen. Nun könnte argumentiert werden, dass es offensichtlich lt. Statistik wesentlich häufigere maligne Erkrankungen gibt, jedoch lässt dieser Schluss die schlechte Prognose, mit einem Verhältnis Mortalität zu Inzidenz von 0,95, des Malignoms außer Acht. Das heißt der Großteil der PatientInnen stirbt praktisch innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung und somit ist das HCC/ICC, direkt nach Lungen- und beinahe gleichauf mit colorektalen Karzinomen (CRC), die zweit- bis dritthäufigste maligne Todesursache. (268–271)

Neueste epidemiologische Studien können zumindest den teilweisen Rückgang oder Stagnation in einzelnen Ländern durch Reduktion der Aflatoxinbelastung, Durchimpfung der Bevölkerung (Hepatitis B) und verbesserte Kontrolle der Blutprodukte (Hepatitis C) nachweisen, jedoch wird sich die Dringlichkeit einer adäquaten Behandlung in naher Zukunft nicht ändern. (272)

Mit diesem Hintergrundwissen ist es leicht verständlich warum die EASL in 2000 eine Konferenz internationaler Fachexperten einberief, um aktualisierte Empfehlungen für die zukünftige Forschung im Bereich des HCC zu erarbeiten. Das Ergebnis dieses Treffens wurde 2001 von Bruix et al. publiziert und beinhaltet, neben den in der Folge besprochenen radiologischen Evaluationskriterien, wesentliche Punkte des klinischen und extraklinischen Managements maligner Erkrankungen der Leber. (16)

Tabelle 19 – etablierte lokoregionale Therapien des HCC (273,274)

Zugang	Therapie
transarteriell	Embolisation (TAE)
	Chemoembolisation (TACE)
	Radioembolisation (TARE)
perkutan	Ethanol-Injektion (PEI)
	Radiofrequenzablation (RFA)
	Mikrowellenablation (MWA)

Eine rein anatomische nicht-contrastverstärkte Evaluation lt. WHO-Kriterien von Miller et al. wäre theoretisch möglich, jedoch haben sich in der Behandlung des HCC einige spezielle therapeutische Behandlungsarten als wirksam herauskristallisiert, die nicht adäquat damit erfasst werden können. Diese lokoregionalen Therapien (LRT), die thermale, chemische, embolisierende und/oder radioaktive Dosen perkutan oder transarteriell in das Malignom einbringen, erzeugen oft Nekroseareale innerhalb vitalen Tumor-/Organgewebes und führen erst sehr spät zu einer allgemeinen mit üblichen Kriterien erfassbaren Reduktion der Abmessungen. (16,248,275)

Deswegen wurden 2001 von der EASL Kriterien entwickelt, die, basierend auf Kontrastierungsunterschieden im CT, nekrotischen und vitalen Tumoranteil bei der Erfassung des Therapieansprechens berücksichtigen (16). Diese Kriterien sind ausschließlich für primär hepatozelluläre Karzinome gedacht und nicht für die selteneren intrahepatischen Cholangiokarzinome bzw. die wesentlich häufigeren Lebermetastasen ausgehend von Prima anderer Genese (16). Lebermetastasen sind im Gegensatz zum HCC üblicherweise hypovaskuläre Läsionen mit diffus invasiven Übergängen zum gesunden Leberparenchym und zeigen somit ein anderes Kontrastierungsverhalten (248).

Aber nicht nur die Art der Leberläsion, sondern auch die verwendete LRT kann Unterschiede in der Bildgebung nach sich ziehen. Während Chemoembolisationen mit Lipiodol als Träger, heute weitgehend durch Radiotherapie mit ⁹⁰Yttrium und Arzneimittel-eluierende Perlen (Drug-Eluting Beads; DEB) ersetzt (273,274,276), den Kontrast des therapieansprechenden Tumors durch Iod stark erhöhen, werden z.B. Koagulationsnekrosen durch Instillation von Ethanol im Rahmen der PEI

gegenüber umgebendem Leber- und vitalem Tumorgewebe hypodens dargestellt. (248)

4.4.3.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Grundsätzlich werden die WHO-Kriterien aus Kapitel 4.1 vollständig adaptiert. Die Änderung bezieht sich ausschließlich auf das Aussparen nicht-vitaler Tumoranteile bei der Messung, deren Vorgangsweise jedoch durch Bruix et al. nicht näher definiert wurde. Das heißt bei Folgeuntersuchungen wird nur der vitale Tumoranteil vermessen und mit den Abmessungen der Ausgangsbasis in ein Verhältnis gesetzt. Die Prozenteinteilungen bezüglich CR/PR/SD/PD bleiben vollständig erhalten. (16)

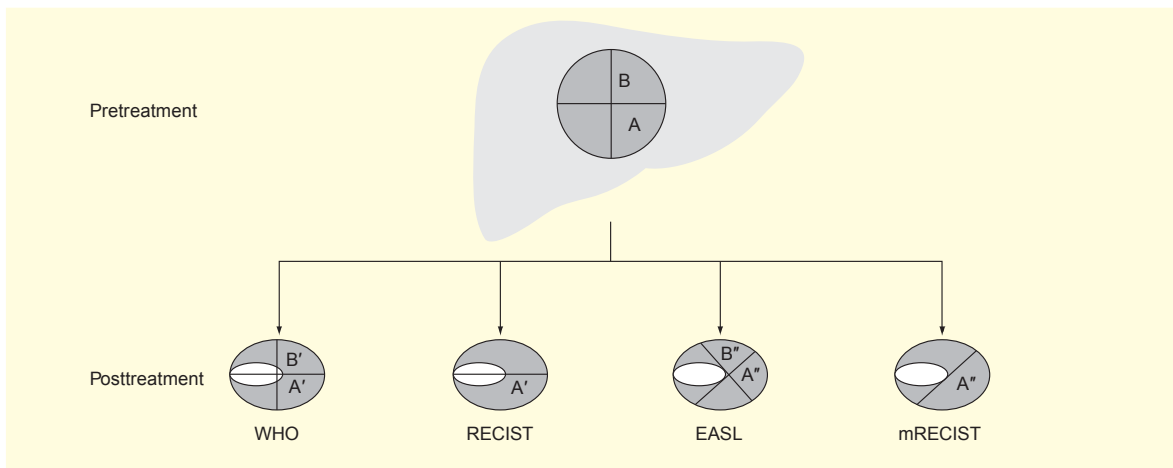


Abbildung 7 - unterschiedliche Messvorgänge lt. WHO, RECIST, EASL und mRECIST; grauer Bereich = vitaler Tumor; weißer Bereich = Nekrose; mod. nach Kim et al. (277)

Bezüglich Zeitpunkt und Modalitäten der Messungen wird von der EASL auf das Kompendium von Bartolozzi et al. (248) verwiesen (16). Je nach gewählter LRT wird hier das Kontrastierungsverhalten und die verwendete Bildgebung beschrieben (248).

Tabelle 20 - Änderungen der EASL- gegenüber den WHO-Kriterien (2,16,278)

Ansprechen	Zielläsion/en
Complete Response (CR)	vollständiges Verschwinden der Kontrastierung der Läsion/en in der arteriellen Phase
Partial Response (PR)	Reduktion des kontrastierten Bereichs $\geq 50\%$ der TMTB bzw. des Produkts der orthogonalen Durchmesser
No Change (NC) Stable Disease (SD)	Reduktion $< 50\%$ bis Zunahme $< 25\%$ des kontrastierten Bereichs einer Einzelläsion oder mehrerer Läsionen
Progressive Disease (PD)	Zunahme des kontrastierten Bereichs $\geq 25\%$ einer Einzelläsion oder mehrerer Läsionen neue Läsion/en

4.4.3.3 Bestätigung und Übergang zu den AASLD-JNCI-Kriterien von 2008

Die EASL-Kriterien wurden gut angenommen und konnten in Folgestudien zeigen, dass sie bezüglich der Bewertung eines objektiven Therapieansprechens rein anatomischen Kriterien überlegen sind (9,278–283), besonders in Hinsicht auf die vorzeitige Erfassung des Ansprechens (278,281–283). Trotzdem konnten nur wenige Studien tatsächlich einen wie auch immer gearteten verbesserten Outcome der in CR/PR eingeteilten PatientInnen gegenüber den anderen Kategorien nachweisen (282,284,285). Forner et al. sehen auch ohne Verbesserung des PatientInnenüberlebens Sinn in den EASL-Kriterien, da ein objektiv festgehaltenes Therapieansprechen per se immer als Basis für weiterführende Forschung dient und sich dadurch eventuell im Laufe der Folgestudien ein PatientInnenvorteil daraus entwickeln kann (9).

Durch den Advent neuer zielgerichteter Therapien, die verstärkt zytostatisch denn - toxisch wirken, wurde die Überarbeitung der EASL-Kriterien notwendig. Auch hier darf nicht vergessen werden, dass die AASLD-JNCI-Richtlinie nicht nur radiologische Evaluationskriterien enthält, sondern allgemein das Management von PatientInnen mit HCC behandelt. Ein wesentlicher Auslöser für die Aktualisierung waren die Ergebnisse der Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) Studie, bei der Sorafenib trotz geringem radiologischem Ansprechen (PR) von 1-2% einen signifikanten Vorteil im OS zeigen konnte und durch EMA und FDA zur Behandlung zugelassen wurde (155). Diese

schwachen Ergebnisse des radiologischen Ansprechens wurden in einer vergleichbaren Studie von Cheng et al. in 2009 bestätigt (286). In diesem Zusammenhang wurde bereits 2003 von Millar und Lynch ein Umdenken bei klinischen Studien mit molekularen zielgerichteten Therapeutika verlangt (287). Die AASLD-JNCI-Richtlinie rät deswegen davon ab Studien dieser Art der Therapie mit radiologischem Ansprechen als Endpunkt durchzuführen. (17)

Im Zuge der Aktualisierung der Kriterien wurden die, bei soliden Tumoren bereits etablierten, RECIST 1.0 integriert und daher das vormalige bidimensionale durch ein unidimensionales Messverfahren ersetzt, sowie die BCLC zur Staging-Klassifikation der Wahl erklärt. (17)

4.4.4 AASLD-JNCI-Kriterien 2008

4.4.4.1 Grundlage und Intention

Wie bereits in Kapitel 4.4.3.3 ausführlich beschrieben, war vor allem der pharmazeutische Fortschritt und zu einem gewissen Maß auch RECIST 1.0 an der Weiterentwicklung der Kriterien beteiligt. Das heißt es kommt in Bezug auf die Evaluationskriterien zur Adaption des unidimensionalen Messsystems und zu geringen Erweiterungen bzw. zur Aufklärung diverser Unklarheiten. (17)

4.4.4.2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging Klassifikation und Behandlungsschema des HCC

Um zu verstehen warum es zu einer Aktualisierung durch Sorafenib kam, weshalb lokoregionale Therapien oft nur geringe Auswirkungen auf das Überleben haben und es somit bei den radiologischen Kriterien hauptsächlich um das Aufzeigen eines objektiven Ansprechens ohne wirkliche Überlebenskonsequenz für die PatientInnen geht, wird hier das Behandlungsschema des HCC aufgeführt.

Grundsätzlich muss angemerkt werden, dass es keinen tatsächlichen Konsens in der Auswahl des Staging-Systems gibt und gegeben hat, wobei die BCLC zumindest zu den „Etablierteren“ einer Fülle an Kriterien (siehe Tabelle 18) gehört (288–290). Diese BCLC integriert vier essentielle Punkte und vergibt auf deren Basis eine Bewertung. Diese Punkte beinhalten den Performance Status (PS) (76), Tumorverteilung u. -größe, Einteilung in das Okuda-System (251) und die Leberfunktion inklusive Child-Pugh-Score (291). (254)

Tabelle 21 - Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation (254)

Stage	PS	Tumor	Okuda	Leberfunktion
A - früh				
A1	0	Einzelläsion	I	kein portaler Hochdruck, normales Bilirubin
A2	0	Einzelläsion	I	portaler Hochdruck, normales Bilirubin
A3	0	Einzelläsion	I	portaler Hochdruck, abnormes Bilirubin
A4	0	3 Läsionen <3cm	I-II	Child-Pugh A-B
B - intermediär	0	multinoduläre, große Läsionen	I-II	Child-Pugh A-B
C - fortgeschritten	1-2	vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasen	I-II	Child-Pugh A-B
D - terminal	3-4	beliebig	III	Child-Pugh C

Durch die Zulassung von Sorafenib und Integration in das Standard-Behandlungsschema des HCC wurde eine Aktualisierung der EASL-Richtlinie, auf Basis der BCLC wie in Abbildung 8 ersichtlich, unumgänglich, jedoch blieb dies ohne Effekt für die radiologischen Beurteilungskriterien. (17,258)

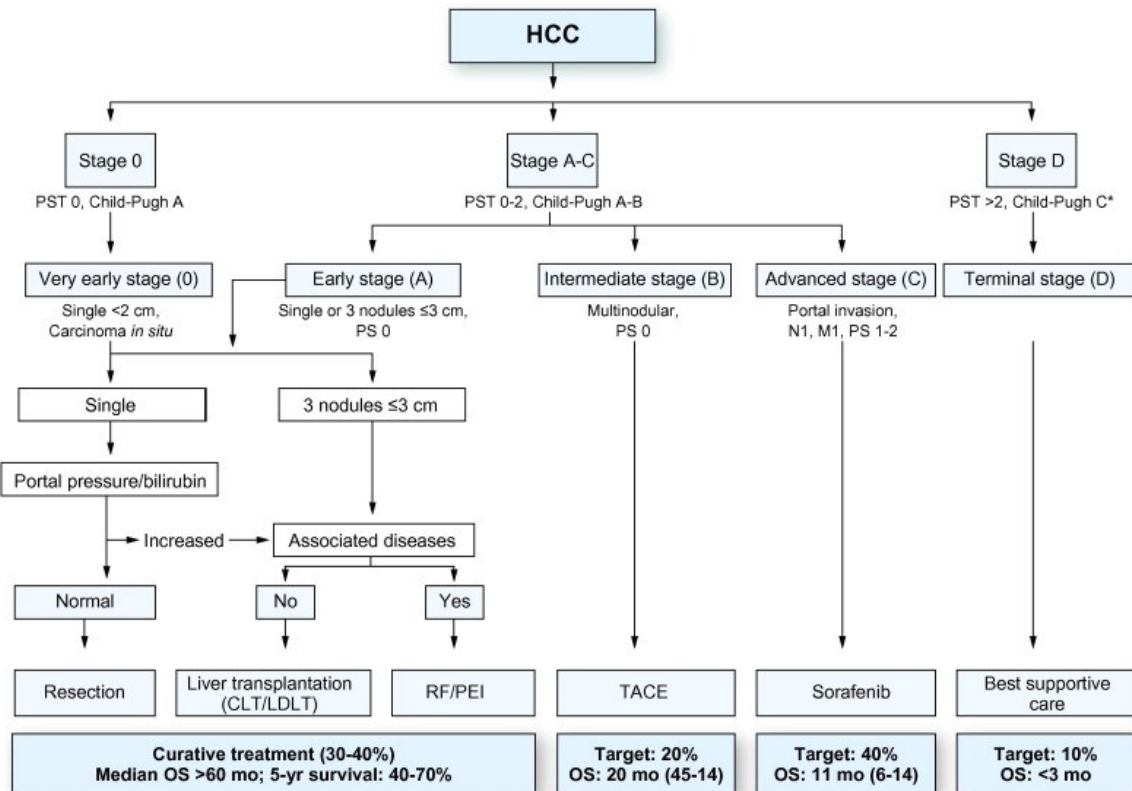


Abbildung 8 - BCLC und Behandlungsschema des HCC nach EASL-EORTC (258)

Was hier nun ebenfalls erkannt werden kann ist, dass PatientInnen mit tendenziell schlechteren Überlebenschancen bevorzugt lokoregionalen Therapien zugeführt werden, während primär kurativ vorwiegend chirurgisch reseziert bzw. transplantiert wird. Somit lässt sich erklären, warum es in der radiologischen Erfassung des Therapieansprechens der LRT vorrangig um das Aufzeigen eines objektiven Ansprechens per se geht und nur wenige Studien tatsächlich einen Effekt auf PFS oder OS nachweisen können, wie in Kapitel 4.4.3.3 beschrieben. (292)

4.4.4.3 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Grundsätzlich werden die RECIST in ihrer Version 1.0 vollständig übernommen (siehe Kapitel 4.2.2.2) und Änderungen beziehen sich, wie schon zuvor in den EASL-Kriterien, hauptsächlich auf die Vermessung des vitalen Tumoranteils bei Folgeuntersuchungen. Messungen erfolgen wie in Abbildung 7 unter „mRECIST“ ersichtlich.

Trotz direkter Behandlung der Sorafenib-Studie und der Probleme, die mit dieser neuen Art zielgerichteter Medikamente in Bezug auf objektiv-messbares Ansprechen auftreten bzw. in Zukunft auftreten werden, wird in den AASLD-JNCI-

Kriterien kein Lösungsansatz geboten. Im Grunde wird davon abgeraten ein, wie auch immer geartetes, radiologisches Ansprechen als klinischen Endpunkt zu verwenden. (17)

Tabelle 22 - Änderungen in AASLD-JNCI-Kriterien gegenüber RECIST 1.0 (13,17)

Ansprechen	Zielläsion/en
Complete Response (CR)	vollständiges Verschwinden jeglicher tumorbedingter Kontrastanhebung in der arteriellen Phase
Partial Response (PR)	Reduktion der SLD des kontrastierten Bereichs $\geq 30\%$, bezogen auf BSLD
Stable Disease (SD)	weder PR noch PD
Progressive Disease (PD)	Zunahme der SLD des kontrastierten Bereichs $\geq 20\%$, in Bezug auf Nadir des kontrastierten Tumors Neue Läsion/en $\geq 1,0\text{cm}$ bei typischem Kontrastverhalten Neue Läsion/en $\geq 1,0\text{cm}$ ohne typisches Kontrastverhalten, wenn bei Folgeuntersuchungen diese Läsion/en mehr als $1,0\text{cm}$ zulegen

Als typisches Kontrastverhalten werden die Hypervaskularisierung in der arteriellen Phase und ein konsekutives Abklingen der Kontrastierung in der portalvenösen bzw. spät-venösen Phase bezeichnet. (17)

Atypische Formen des HCC, die keine Hypervaskularisierung aufweisen und sich somit auch nicht eindeutig kontrastieren lassen, verbleiben standardmäßig in den RECIST. (17)

Wie bereits in den RECIST 1.0 behandelt, sollen die Rahmenbedingungen der Bildgebung zwischen den Untersuchungszeitpunkten möglichst gleich bleiben und eine rigorose Qualitätskontrolle ist durchzuführen. Bevorzugt wird die kontrastunterstützte Spiral-CT oder MRT und es wird empfohlen die Auswertung durch mehrere voneinander unabhängige verblindete Fachpersonen durchführen zu lassen. (17)

4.4.5 mRECIST 2010

4.4.5.1 Grundlagen und Intention

Die direkt nach den AASLD-JNCI-Kriterien publizierten mRECIST bauen auf ebendiesen auf und werden keinen essentiellen Veränderungen unterzogen. Im Grunde sind sie eine Ausgliederung der radiologischen Kriterien aus der, das ganze HCC-Management umfassenden, AASLD-JNCI-Richtlinie. Es kommt zu einer Verfeinerung und Aufklärung diverser Punkte, sowie teilweiser Berücksichtigung der neuen RECIST 1.1 in Bezug auf Anzahl der zu messenden Läsionen. Im weiteren Verlauf werden hier nur wirklich neue Punkte behandelt, die auf diese Weise nicht in RECIST 1.0 (Kapitel 4.2.2), 1.1 (Kapitel 4.2.3) oder AASLD-JNCI (Kapitel 4.4.4) vorkommen. (7,13,17,18)

4.4.5.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Die Kriterien für CR/PR/SD/PD bleiben gleich wie in Tabelle 22 bzw. RECIST 1.0 (13) beschrieben. Einige Unklarheiten bezüglich der unidimensionalen Messung des vitalen Tumorbereichs werden bearbeitet:

- Die Messungen sollen in der arteriellen Phase der Bildgebung erfolgen um den höchstmöglichen Kontrast zwischen Nekrose und vitalem Tumor zu erhalten.
 - Der LD muss nicht zwingend in der gleichen Bildgebungsebene wie bei der Ausgangsbasis liegen, d.h. es soll in allen Ebenen nach dem LD gesucht werden.
 - Bei der Messung des LD sollen keine Nekrosebereiche gekreuzt werden.
- (18)

Tumore können in die Berechnung der mRECIST miteinbezogen werden, wenn die RECIST bezüglich messbarer Läsionen erfüllt werden, die Läsionen wiederholt messbar und arteriell intratumoral Kontrastmittel-aufnehmend sind und eine gute Abgrenzbarkeit gegenüber gesundem Gewebe zeigen. Atypische nicht-kontrastierende Läsionen und extrahepatische Manifestationen verbleiben in den Standard-RECIST. Infiltrative HCC werden als Nichtzielläsionen definiert. Systemisch oder lokoregional vor Ausgangsbasis behandelte Tumoren können, wenn sie den üblichen Kriterien einer Zielläsion, wie o.a. entsprechen, in die Berechnung miteinbezogen werden. (18)

Die Anzahl der zu messenden Zielläsionen wird weitgehend offen gelassen. Es wird zwar die Änderung der RECIST 1.1 bezüglich einer Reduktion von max. zehn zu fünf Läsionen kurz diskutiert, jedoch ergibt sich daraus keine direkte Empfehlung. (18)

Die Definition der Nichtzielläsionen wird in den mRECIST etwas erweitert. Primär kommt es zu einer Adaption der RECIST 1.0 bezüglich arteriellem Kontrastverhalten der Läsion (Tabelle 23) und sekundär, als Empfehlung verstanden, können weitere Punkte als Nichtzielläsion definiert werden (Tabelle 24). (18)

Tabelle 23 - Nichtzielläsionen in mRECIST (18)

Ansprechen	Nichtzielläsion/en
Complete Response (CR)	vollständiges Verschwinden arterieller Kontrastaufnahme in Nichtzielläsionen
Partial Response (PR)	Bestehen arterieller Kontrastaufnahme in einer oder mehreren Nichtzielläsion/en
Stable Disease (SD)	
Progressive Disease (PD)	Neue Läsion/en und/oder eindeutige Zunahme der bestehenden Nichtzielläsion/en

Tabelle 24 - empfohlene Nichtzielläsionen spezifisch für mRECIST (18)

optionale Nichtzielläsion	Definition
Pfortaderthrombose	auf Grund schwieriger wiederholter Erfassung der Größe als nicht-messbare Läsion definiert
LK der Porta hepatis	LK werden ab einem SAD ≥ 20 mm als maligne definiert
Pleuraerguss und Aszites	Die zytopathologische Untersuchung des Exsudats zur Bestätigung einer CR/PR/SD, bei neu aufgetretenem oder sich verschlechterndem Aszites/Pleuraerguss während der Therapie, wird empfohlen. Dabei dürfen sich keine malignen Zellen darin befinden.

Neue Läsionen sind prinzipiell Läsionen mit einem LD $\geq 1,0$ cm und HCC-typischem Kontrastierungsverhalten (arteriell aufnehmend und portalvenös abklingend). Atypische Läsionen mit einem LD $\geq 1,0$ cm sollen für eine Diagnosestellung in Folgescans eine Größenzunahme von mind. 1,0cm zeigen und wird PD durch eine

neue Läsion erfüllt, so ist dies auf das erstmalige Erkennen ebendieser rückzudatieren. Die OR unter Berücksichtigung von Ziel-, Nichtziel- und neuen Läsionen bleibt gleich wie in Tabelle 5. (18)

Einige Verfeinerungen bezüglich der verwendeten Bildgebung und Modalitäten werden ebenfalls bereitgestellt. Dabei sind grundsätzlich kontrastunterstützte Verfahren der CT und MRT als Mittel der Wahl anzusehen. Im ersten Durchlauf soll eine bestmögliche Darstellung der Tumorsituation in der arteriellen und im zweiten Durchlauf der portalvenösen Phase erfolgen. Aufgezeichnete Schichten der Multidetektor-CT sollen zusammenhängend sein und so eine lückenlose Rekonstruktion ermöglichen. Auch hier wird wieder bei der Bildinterpretation ein unabhängiges verblindetes Gremium empfohlen. (18)

4.4.5.3 Bestätigung und Probleme der AASLD-JNCI-Kriterien und mRECIST

Im weiteren Verlauf werden auf Grund der Deckungsgleichheit, wie von Lencioni et al. angegeben (18), AASLD-JNCI-Kriterien und mRECIST unter mRECIST subsumiert.

Folgestudien mit LRT konnten einen Vorteil der mRECIST gegenüber unkontrastierten anatomischen Kriterien nachweisen. Vor allem kann durch die effizientere Auftrennung von Respondern und Non-Respondern in ihre korrelierenden Kategorien das tatsächliche Therapieansprechen, und daher signifikant OS, und die Wirksamkeit der Medikation besser beurteilt werden. Umschichtungen zwischen den Kriterien entstehen hauptsächlich von PR/SD zu CR/PR. (293–297)

Auch unabhängig eines Vergleichs mit anderen Kriterien kann mRECIST Respondern ein verlängertes OS gegenüber Nicht-Respondern vorhersagen. (298,299)

Trotz Abraten von der Verwendung der mRECIST bei systemischen Therapien mit molekularen Therapeutika konnte in einigen Studien ein OS-Vorteil allgemein (300) oder gegenüber anderen Kriterien (301–304) erkannt werden, jedoch sind diese Erkenntnisse nicht so eindeutig wie bei LRT. In einer Studie zur systemischen Therapie mit Sorafenib von Ronot et al. schnitten die Choi-Kriterien sogar besser ab als mRECIST (303).

Tabelle 25 - Vergleich mRECIST mit anderen Kriterien

Vergleiche mRECIST mit		
lokoregional	alleine	Ichikawa et al. (299), Kim et al. (298)
	WHO	Jung et al. (295), Shim et al. (294), Prajapati et al. (296)
	RECIST 1.0	Liu et al. (297), Shim et al. (294)
	RECIST 1.1	Gillmore et al. (293), Jung et al. (295), Prajapati et al. (296)
	EASL	Gillmore et al. (293), Jung et al. (295), Shim et al. (294), Liu et al. (297), Prajapati et al. (296)
systemisch	alleine	Lencioni et al. (300)
	RECIST 1.1	Edeline et al. (301), Ogasawara et al. (302), Ronot et al. (303), Takada et al. (304)
	EASL	Ogasawara et al. (302), Ronot et al. (303)
	Choi	Ronot et al. (303)

Die Anzahl der zu messenden Läsionen wird in den mRECIST weitgehend offen gelassen bzw. es wird weder der Ansatz von RECIST 1.0 (5 zu 10) noch RECIST 1.1 (2 zu 5) klar empfohlen (7,13,18). In den Studien von Jung et al. und Gillmore et al. wurde die von RECIST 1.1 propagierte Maximalanzahl von 2 Läsionen pro Organ verwendet und beide konnten nachweisen, dass dies für die Erfassung des Therapieansprechens ausreichend ist (293,295). Schon während der EASL-Kriterien von 2001 wurde versucht die zu erfassenden Läsionen auf eine primäre Index-Läsion zu reduzieren und einige Studien zeigten tatsächlich ein ausreichendes Therapieansprechen (281,282), jedoch konnte dieser Effekt von Gillmore et al. mit mRECIST nicht nachvollzogen werden (293).

Durch nur rudimentäre Erklärungen zur Vermessung des vitalen arteriell kontrastierten Tumorbereichs ergeben sich Grenzbereiche, die schwer standardisiert zu erfassen sein können. Diese sind z.B. multinoduläre und diskontinuierliche Kontrastverhalten einer Läsion nach Therapie. (301)

4.5 *irRC* - immune-related Response Criteria

4.5.1 Grundlagen und Intention

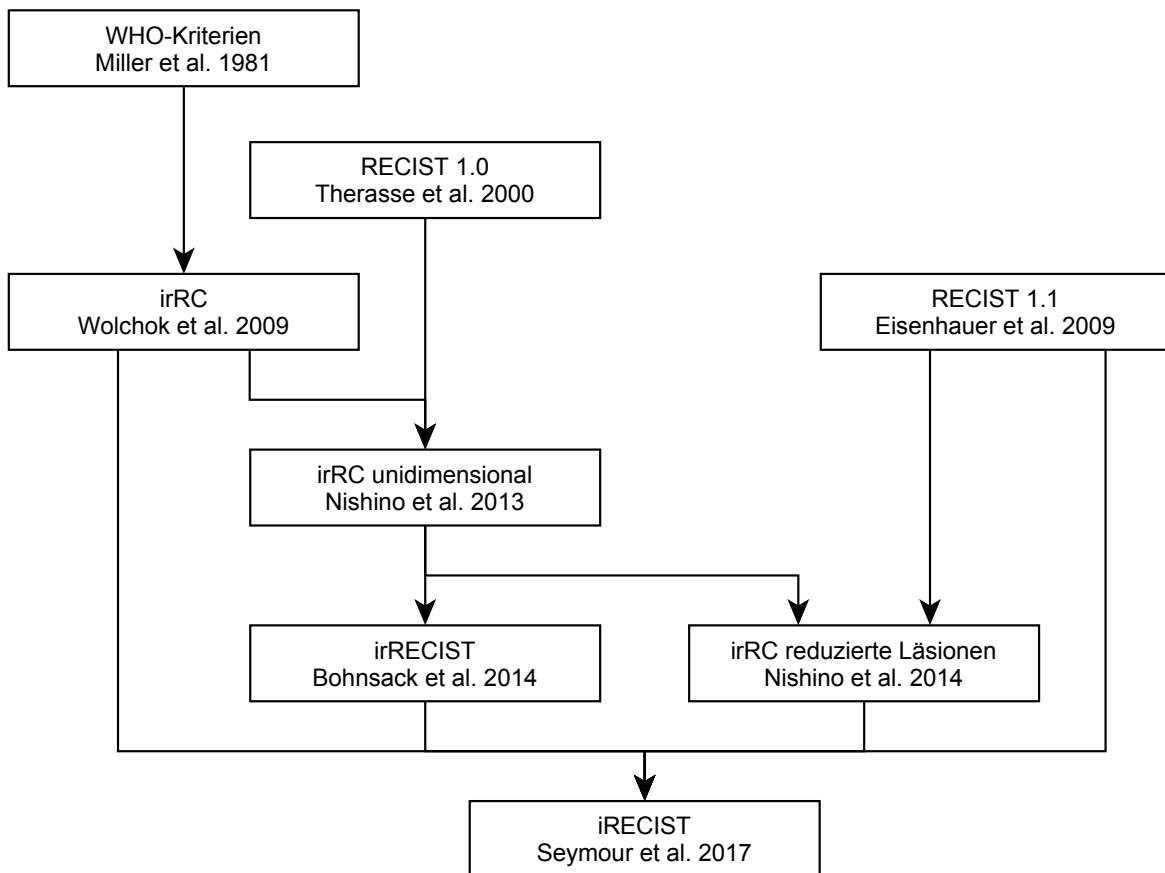


Abbildung 9 - Chronologie der *irRC*

Weiterentwicklungen, insbesondere immuntherapeutische Medikamente, haben gezeigt, dass klassische Kriterien, die auf Größenreduktionen basieren, nicht ausreichend sind um ein Therapieansprechen adäquat nachzuweisen. Viele dieser neuen Therapeutika können trotz Einteilung in SD zu einer Verlängerung des PFS und/oder OS führen, d.h. eine stabile Erkrankung ist nun ein wünschenswerter therapeutischer Effekt und kann somit Studienendpunkt sein. (19,154)

In mehreren Treffen 2004 und 2005 kam es zu einem Informationsaustausch vieler europäischer und amerikanischer FachexpertInnen der Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group (CVCTWG) bezüglich ihrer Erfahrungen mit immuntherapeutischen Medikamenten und dabei konnten einige Punkte, die für eine adäquate Beurteilung eines Therapieansprechens essentiell sind, erarbeitet werden:

- Ein messbares Therapieansprechen benötigt eventuell länger und

- es kann vor Therapieansprechen den Anschein einer PD haben.
- Trotz objektiv fehlender Reduktion der Tumorbelastung kann es zu einer verzögerten Progression kommen, d.h. SD stellt einen klinischen Benefit dar.
- Ein Weiterführen der Behandlung trotz klinisch insignifikanter PD und
- der Abbruch der Behandlung erst nach einer, nach einem gewissen Zeitraum bestätigten, PD. (19,305)

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden von Wolchok et al., im Rahmen einer Studie von Ipilimumab bei fortgeschrittenen malignen Melanomen, die WHO-Kriterien an die neuen Anforderungen angepasst. (19)

4.5.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Die irRC bauen auf den WHO-Kriterien von 1979 (1,2) auf und verändern einige für die spezifische Therapie wesentlichen Punkte (Tabelle 26). Bei der Ausgangsbasis, also vor Beginn der Therapie, werden die Index-Läsionen ausgewählt. Dies sind in Anlehnung an RECIST 1.0 fünf Läsionen pro Organ, bis zu zehn in Summe viszeral und bis zu fünf kutan. Wie bei den WHO-Kriterien üblich wird die Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser (SPD) gebildet (siehe Abbildung 2) und diese repräsentiert die $TMTB_{\text{Ausgangsbasis}}$. (2,13,19)

Die Kernveränderung liegt nun aber in der Beurteilung neuer Läsionen bei Folgeuntersuchungen. Während für die WHO-Kriterien neue Läsionen immer ein Zeichen einer PD sind, werden bei irRC diese, ab einer Mindestgröße von $\geq 5 \times 5 \text{ mm}$, einfach zur $TMTB_{\text{Ausgangsbasis}}$ hinzugefügt. Dabei werden maximal fünf neue Läsionen pro Organ, in Summe bis zu zehn viszeral und fünf kutan vermessen und mit den Bestandsläsionen zur neuen $TMTB_{\text{Nachbeobachtung}}$ aufsummiert (siehe Formel 11). Neue Tumoren unter der Mindestgröße werden zwar nicht hinzugefügt und lösen auch keine PD aus, verhindern aber das Einteilen in „immunbezogenes vollständiges Ansprechen“ (immune-related Complete Response; irCR). Kategorien die auf Grund der irRC vergeben wurden erhalten das Präfix „immunbezogen“ (immune-related; ir) vor der entsprechenden Abkürzung. (19)

Formel 11 - $TMTB$ lt. irRC (19)

$$TMTB_{\text{Ausgangsbasis}} = SPD_{\text{Indexläsionen}}$$

$$TMTB_{\text{Nachbeobachtung}} = SPD_{\text{Indexläsionen}} + SPD_{\text{neue messbare Läsionen}}$$

$$SPD = \text{Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser}$$

Tabelle 26 - Übersicht der relevantesten Änderungen gegenüber den WHO-Kriterien; mod. nach (19)

Kriterium	WHO	irRC
neue messbare Läsion/en $\geq 5 \times 5 \text{mm}$	immer PD	werden in die $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}}$ eingerechnet (siehe Formel 11)
neue nicht-messbare Läsion/en $< 5 \times 5 \text{mm}$	immer PD	kein irPD verhindert aber irCR
Nicht-Index Läsionen	Veränderungen werden in der OR berücksichtigt	Nur für irCR relevant (müssen vollständig verschwinden)
CR	Verschwinden sämtlicher Läsionen für zumindest 4 Wochen	Verschwinden sämtlicher Läsionen für zumindest 4 Wochen
PR	Reduktion der $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}} \geq 50\%$ zu $\text{TMTB}_{\text{Ausgangsbasis}}$ für zumindest 4 Wochen keine neue/n Läsion/en keine eindeutige Progression der Nicht-Index Läsionen	Reduktion der $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}} \geq 50\%$ zu $\text{TMTB}_{\text{Ausgangsbasis}}$ für zumindest 4 Wochen
SD	erfüllt weder die Kriterien für PD noch CR/PR	erfüllt weder die Kriterien für irPD noch irCR/irPR
PD	Zunahme der $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}} \geq 25\%$ zu $\text{TMTB}_{\text{Nadir}}$ neue Läsion/en eindeutige Progression der Nicht-Index Läsionen	Zunahme der $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}} \geq 25\%$ zu $\text{TMTB}_{\text{Nadir}}$ für zumindest 4 Wochen

Die zweite relevante Änderung ist die Bestätigung einer irPD nach frühestens 4 Wochen nachdem diese das erste Mal erkannt wurde. Damit wird versucht dem langsamen Therapieansprechen der Immunotherapie Rechnung zu tragen und den Medikamenten Zeit für ihre Wirkung zu geben. Wie auch bei den WHO-Kriterien wird hier von Nadir ($\text{TMTB}_{\text{Nadir}}$) ausgegangen, das heißt von der geringsten während der Therapie erreichten SPD der zu messenden Läsionen. Dies kann somit natürlich $\text{TMTB}_{\text{Ausgangsbasis}}$ oder auch $\text{TMTB}_{\text{Nachbeobachtung}}$ sein. (19)

Tabelle 27 - Gesamtansprechen unter Berücksichtigung sämtlicher Möglichkeiten der irRC (19)

messbares und	nicht-messbares Ansprechen		OR
TMTB Index- und neue messbare Läsionen ($\geq 5 \times 5 \text{mm}$)	Nicht-Index Läsionen	neue nicht-messbare Läsionen ($< 5 \times 5 \text{mm}$)	nach irRC
$\downarrow 100\%$	fehlend	fehlend	irCR
$\downarrow 100\%$	stabil	beliebig	irPR
$\downarrow 100\%$	eindeutige Progression	beliebig	irPR
$\downarrow \geq 50\%$	fehlend/stabil	beliebig	irPR
$\downarrow \geq 50\%$	eindeutige Progression	beliebig	irPR
$\downarrow < 50$ bis $< 25 \uparrow$	fehlend/stabil	beliebig	irSD
$\downarrow < 50$ bis $< 25 \uparrow$	eindeutige Progression	beliebig	irSD
$\geq 25 \uparrow$	beliebig	beliebig	irPD
\uparrow , Zunahme; \downarrow , Reduktion;			

Wie schon weiter oben angeführt, darf irPD erst nach Bestätigung in einer, zumindest 4 Wochen Abstand zum Ersterkennen der Progression haltenden, Folgeuntersuchung vergeben werden. (19)

Laut Wolchok et al. sollte bei moderatem Tumorwachstum, stabilem Performance Status und gleichbleibender klinischer Labordiagnostik nur eine engmaschige radiologische und klinische Kontrolle erfolgen, aber nicht unbedingt direkt in irPD eingeteilt und die Immunotherapie abgebrochen werden. Dies soll natürlich individuell und multifaktoriell abgewogen werden. (19)

4.5.3 Bevorzugte Anwendung

Prinzipiell können diese Kriterien bei sämtlichen Tumoren unter Immunotherapie verwendet werden. In der Primärstudie von Wolchok et al. wurden Melanom-PatientInnen mit Ipilimumab behandelt (19) und dies ist auch bisher, mit wechselnden Therapeutika, der Haupteinsatzbereich (306–313). Es gibt vereinzelt Studien zu NSCLC (314), kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) (315) und therapierefraktärem GIST (316).

Knapp nach Publikation der irRC wurden in die Richtlinien bezügl. immunotheapeutischer Krebstherapien der beiden zulassenden Behörden FDA und EMA zumindest grob entsprechende Kriterien integriert (5,317).

4.5.4 Bestätigung und Probleme

Im Grunde kommt es durch die irRC hauptsächlich zu Verschiebungen von PD lt. WHO bzw. RECIST zu irPR/irSD. Einige Studien konnten zeigen, dass diese neu eingeteilten PatientInnen, weg von PD und hin zu irSD/irPR, ein ähnliches Überleben wie Therapieansprechende zeigen und somit durch die Standardkriterien falsch und erst durch irRC richtig kategorisiert werden. (306,309,310,312,313)

Auf Basis der Studie von Hodi et al. unter Verwendung von RECIST 1.1 und irRC wurde Pembrolizumab 2017 von der FDA zur Behandlung des unresezierbaren metastatischen malignen Melanoms zugelassen (312,318).

4.5.5 Weiterentwicklungen der irRC - iRECIST von 2017

Nach Publikation der irRC wurde mehrmals versucht sie an RECIST anzupassen. Dabei wurde von Nishino et al. 2013 unter anderem zuerst eine Adaption der unidimensionalen Messung lt. RECIST 1.0 und 2014 die Reduktion der Zielläsionen lt. RECIST 1.1 angestrebt (319,320). Von einer Gruppe um Bohnsack et al. wurden 2014 die bereits von Nishino et al. modifizierten Kriterien noch weiter verfeinert, in irRECIST umbenannt und publiziert (321). Keine der genannten Modifikationen hat bis dato einen Anteil an der tatsächlichen Studienlage.

Ende des ersten Quartals 2017 wurden von der RECIST Working Group neue Kriterien auf Basis der gesammelten Erkenntnisse aus o.a. Publikationen und mehrerer ExpertInnentreffen im Zeitraum 2015-16 vorgestellt. Diese immune-RECIST (iRECIST) verwenden RECIST 1.1 als Grundlage, sollen diese hauptsächlich komplementieren und sind nicht als Ersatz gedacht. (20)

Die Änderungen in iRECIST lehnen sich an die irRC an (sämtliche Kategorien erhalten das Präfix „i“ für „immune“). Dabei ist vor allem die Bestätigung einer PD, die ja in RECIST fehlt, ein zentrales Element. Die Grenzwerte für PD bleiben wie in RECIST 1.1, jedoch wird bei Ziel- und Nichtzielläsionen nun eine „immun unbestätigte progressive Erkrankung“ (immune Unconfirmed Progressive Disease; iUPD) und eine „immun bestätigte progressive Erkrankung“ (immune Confirmed Progressive Disease; iCPD) unterschieden. Die Überschreitung der Grenzwerte für

PD führt primär zu iUPD. Dies muss aber nun in einer Folgeuntersuchung 4-8 Wochen später, durch eine weitere Zunahme der SLD von ≥ 5 mm oder weitere neue Läsion/en, bestätigt werden und nur dann kann der Status zu einer finalen iCPD wechseln. Grundsätzlich ist nach der Einteilung in iUPD jede beliebige Kategorie (iCR/iPR/iSD) weiterhin möglich und sollte es zur Reduktion oder Stabilität der Erkrankung kommen wird der Status iUPD praktisch zurückgesetzt und hat im weiteren Verlauf keine Relevanz mehr. Daraus ergibt sich, dass während der Studiendauer auch mehrmals eine iUPD erreicht werden kann, aber diese keinen Endpunkt darstellt, solange in einer Folgeuntersuchung keine Bestätigung auf iCPD erfolgt. Wichtig ist hier Folgendes anzumerken: Wenn das Kriterium iUPD erreicht wird, gilt in der Folgeuntersuchung trotzdem noch immer die BSLD, d.h. iCR/iPR/iSD müssen auf Basis der Änderungen relativ zu BSLD erreicht werden und nicht zur SLD zum Zeitpunkt der iUPD. Sollten sich die Änderungen weder für iCPD noch für Ausgangsbasis-bezogene iCR/iPR/iSD ausgeben, dann bleibt weiterhin iUPD erhalten und es wird auf eine weitere Folgeuntersuchung gewartet. (20)

Nichtzielläsionen folgen im Grunde dem gleichen Schema. Primär wird bei Progression lt. RECIST iUPD vergeben, das nach 4-8 Wochen entweder zu iCPD bestätigt wird, bei keiner Veränderung weiterhin iUPD bleibt, oder bei Erreichen der entsprechenden Grenzwerte bezogen auf die Ausgangsbasis zu iCR/iSD wird. (20) Neue Läsionen werden etwas anders behandelt. Dabei wird das Auftreten neuer Tumore nicht einfach nur dokumentiert, wie in RECIST 1.1 vorgegeben, sondern ebenfalls exakt lt. RECIST beurteilt, d.h. 2 bis 5 Zielläsionen werden ausgewählt, vermessen, die SLD gebildet (aber nicht zur BSLD hinzugefügt) und zusammen mit neuen Nichtzielläsionen separat dokumentiert. Sollte es nun zu einer iUPD auf Basis neuer Läsionen kommen, muss diese logischerweise ebenfalls erst zur iCPD nach 4-8 Wochen bestätigt werden. Die Bestätigung erfolgt entweder durch Zunahme der SLD der neuen Zielläsionen von ≥ 5 mm, durch Größenzunahme der neuen Nichtzielläsionen oder das Auftreten weiterer neuer Läsionen. (20)

Wenn nun eine iUPD auf Basis einer dieser 3 Gruppen erreicht wird (Zielläsion, Nichtzielläsion, neue Läsion), kann bei einer Folgeuntersuchung die Bestätigung zur iCPD auch durch Progression in einer anderen Gruppe erfolgen. Zum Beispiel

kann eine durch neue Läsionen ausgelöste iUPD in einer Folgeuntersuchung durch eine PD der Zielläsionen zu iCPD bestätigt werden. (20)

Tabelle 28 - radiologisch relevante Erweiterungen der iRECIST gegenüber RECIST 1.1; mod. nach (20)

	RECIST 1.1	iRECIST
Definition „messbar“ und „nicht-messbar“	messbare Läsionen LD $\geq 10\text{mm}$ ($\geq 15\text{mm}$ bei LK)	wie bei RECIST 1.1, mit einer Ausnahme: neue Läsionen müssen wie bei RECIST 1.1 beurteilt und separat dokumentiert werden (werden aber nicht zur BSLD hinzugefügt)
Anzahl und Lokalisation der Läsionen	max. 5 Läsionen (2 pro Organ) und der Rest sind Nichtzielläsionen ($\geq 10\text{mm}$ für LK)	
CR/PR/SD	vor CR/PR/SD keine PD	vor iCR/iPR/iSD kann eine iUPD deklariert werden (auch mehrmals), aber keine iCPD
Bestätigung der CR/PR	nur für nicht randomisierte Studien	wie bei RECIST 1.1
Bestätigung der SD	nicht benötigt	wie bei RECIST 1.1
neue Läsion/en	führt zu PD werden dokumentiert jedoch nicht gemessen	führen zu iUPD, jedoch wird der Status nur in iCPD geändert wenn bei einer Folgeuntersuchung 4-8 Wochen später eine Zunahme der SLD der neuen Zielläsionen von $\geq 5\text{mm}$ oder eine Größenzunahme der neuen Nichtzielläsionen oder weitere neue Läsionen auftreten
Bestätigung der PD	nicht benötigt	benötigt
klinischer Status der PatientInnen	nicht berücksichtigt	um bei einer iUPD die Therapie weiterführen zu können sollen die PatientInnen zumindest klinisch stabil sein

Man darf sich hier von den gewählten Begriffen BSLD und SLD nicht verwirren lassen, da in Bezug auf Lymphknoten, wie in RECIST 1.1 festgelegt, immer der Kurzachsendurchmesser SAD zur Summenbildung beiträgt. (20)

Die iRECIST sind relativ komplex und die primäre Publikation beinhaltet einige Unklarheiten, die wohl in Folge geklärt werden müssen. Positiv anzumerken ist, dass, zur Erleichterung der Arbeit mit iRECIST in eigenen Studien, weiterführende Materialien, Beispiele, etc. von der Homepage der EORTC heruntergeladen werden können (322). Die Erstreaktionen sind durchaus positiv und je nach Validierung bzw. Akzeptanz der Kriterien durch die Forschungsgemeinschaft wird sich zeigen, wie es in Zukunft weitergeht. (20,322–324)

4.6 Choi-Kriterien - modified CT Response Evaluation Criteria

4.6.1 Grundlagen und Intention

4.6.1.1 gastrointestinaler Stromatumor

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinaltrakts (GIT), im Gesamtvergleich mit einer ungefähren Inzidenz von 10-15 Personen pro 1.000.000 und Jahr jedoch rar (325). Sie entstehen bevorzugt zu ca. 50% im Magen, ca. 30% im Dünndarm und zu ca. 10% colorektal und das mittlere Ersterkrankungsalter liegt um 60 Jahre (325). Metastasen bei aggressiven Formen des GIST finden sich bevorzugt als typische Leber- und/oder Abtropfmetastasen auf dem Peritoneum, während eine lymphogene Metastasierung äußerst selten ist. Extraabdominelle Manifestationen können in Lunge und Knochen auftreten, bleiben jedoch auch eher fortgeschrittenen Formen der Erkrankung vorbehalten. (326)

Die richtige Diagnose GIST kann erst seit relativ kurzer Zeit gestellt werden. Zuvor wurden diese mesenchymalen Tumore als Leiomyome, Leiomyosarkome, Leiomyoblastome oder teilweise auch Schwannome bezeichnet (327,328). Nach Immunophänotypisierung durch Mazur und Clark 1983 wurden Schwann- und glatte Muskelzellen als Vorgänger ausgeschlossen (329). Kindblom et al. konnten 1998 sowohl dies bestätigen wie auch die interstitiellen Zellen von Cajal als Ursprung identifizieren (330). Und nach Erkennen der c-Kit- (CD117) und Platelet-derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA)-Mutation, war erstmals eine definitive Diagnosestellung des GIST möglich (331–333). Die Erfassung dieser beiden

Mutationen war auch maßgeblich an der Hypothese beteiligt, dass Imatinib, ein selektiver c-Kit- und PDGFR-Alpha-Inhibitor (334,335), außer zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie auch für GIST verwendet werden könnte und so wurde erstmals in 2001 eine Patientin durch Joensuu et al. mittels Imatinib von einem weit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung zu einer CR/PR therapiert (336). Dieser Effekt konnte in den darauffolgenden Jahren mehrfach bestätigt werden (337–343) und stand so in starker Opposition zu bisher verwendeten konventionellen Chemotherapeutika, die sich auf Grund hoher Medikamentenresistenzen des Tumors als ineffektiv erwiesen (344). Dies führte 2002 zur Zulassung des Medikamentes durch die FDA (345).

4.6.1.2 Imatinib und insuffiziente Beschreibung durch RECIST

In Folgestudien mit entsprechendem Studiendesign sollte der beobachtete Benefit von Imatinib bei CD117-positiven GIST gefestigt werden. Dabei wurde schnell klar, dass durch posttherapeutische morphologische Veränderungen der Tumore eine rein anatomische Erfassung des Therapieansprechens nur unzureichend möglich ist (126,336,337,339,341,346–351) und die ¹⁸F-FDG-PET wesentlich früher und treffsicherer eine korrekte Einteilung der PatientInnen ermöglichte (126,336–339,347–351). Zum Beispiel konnte die PET in einer Studie von Stroobants et al. das Therapieansprechen median 7 Wochen früher als die CT (4-48 Wochen) erkennen, Responder dadurch frühzeitiger zuteilen und einen signifikanten PFS-Vorteil ebendieser in der Folge nachweisen (126).

Einige Studien hatten bereits die Verwendung der Tumordichte in der CT mit Erfolg getestet. Dabei ist eine Abnahme und Homogenisierung der Hounsfield Units (HU) mit dem positiven Ansprechen des Tumors auf die Therapie vergesellschaftet, wie bereits in der Primärstudie von Joensuu et al. beschrieben wurde. Der zugrundeliegende Mechanismus ist ein myxoider/nekrotischer Umbau und die damit einhergehende Reduktion der Tumordichte der Läsion. (336,346–348,352)

Zeitweise kommt es trotz Ansprechen in der PET bzw. Reduktion der HU in der CT zu einer Zunahme des Durchmessers mit der Gefahr dies falsch zu interpretieren und PatientInnen aus dem Therapieregime zu nehmen (346,348,352).

Eine weitere Besonderheit des GIST ist bezügl. einer etwaigen Progression unter Therapie zu finden. Wie bekannt ist gibt es, trotz guter Erfolge mit Imatinib, immer wieder Therapieausreißer, die entweder durch eine Fülle an Zusatzmutationen

entstehen oder bei denen die klassischen PDGFR-/-c-Kit-Mutationen fehlen (353–361). Diese Ausreißerläsionen zeigen ihre Tumorprogression hauptsächlich als bevorzugt im Randbereich auftretende neue intratumorale Noduli und lassen sich nur schwer im unkontrastierten CT erkennen, sind jedoch eindeutig als Progression der Erkrankung zu werten (362,363).

Trotz dieser gesammelten Erkenntnisse, die bevorzugt in Richtung ^{18}F -FDG-PET deuten, wurden 2007 von Choi et al. Evaluationskriterien publiziert, die absichtlich die PET aussparen. Dies wird hauptsächlich mit der Kostenintensivität und spärlichen Verfügbarkeit der Untersuchung begründet, sowie der Fähigkeit der CT wesentlich besser kleine Läsionen zu erkennen (347,348,350,351). Die Kriterien wurden von ihnen in Bezug auf das ausgezeichnete Differenzierungsverhalten (Responder vs. Non-Responder) der ^{18}F -FDG-PET angepasst und auf die Tumordichte und -abmessungen umgemünzt, d.h. es wurde der Cut-Off gesucht an dem die neuen CT-Kriterien eine ähnliche Einteilung der PatientInnen wie die PET erreichen. Diese Grenzwerte wurden in den Studien von Choi et al. 2004 und 2007, durch Korrelation der Größenreduktion und Tumordichteabnahme mit den Ergebnissen der ^{18}F -FDG-PET zwei Monate nach Therapieende, erarbeitet und von Benjamin et al. 2007 validiert (21,75,348). Dabei wurden die Kriterien so gewählt, dass, in Relation zu den „Good-Respondern“ der PET, die CT eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 100% aufweist (21). (21,75,129,348)

Von einer möglichen Adaption der EORTC-PET-Kriterien wird abgesehen, weil diese auf Basis der Reproduzierbarkeit der Messungen entworfen wurden (um möglichst wenig falsche Einteilungen durch Observervariabilitäten zu erhalten), und nicht mit dem Gedanken eine bestmögliche Einteilung der PatientInnen in Hinsicht auf TTP zu erreichen (21). Dies wird auch als Grund für die schlechte Differenzierung des Therapieansprechens der RECIST, die hauptsächlich aus den mathematisch/statistischen Erkenntnissen der WHO-Kriterien entstanden, bei GIST gesehen. Heutzutage können aber dank hochauflösender Schnittbilder Tumore bis in den Zehntelmillimeterbereich genau vermessen werden und somit ist eine Reduktion der anatomischen Grenzwerte nach Meinung von Choi et al. zulässig (21,75), jedoch ist diese Aussage, wie in Kapitel 5.1 nachgelesen werden kann, nicht haltbar. Rein anatomische Kriterien bauen ja auf dem Grundgedanken auf Tumormasse und deren Abnahme, als Zeichen des Tumorzelluntergangs, zu

messen und somit ein Therapieansprechen nachzuweisen. Dies trifft aber auf die annähernd zystische Natur posttherapeutischer GIST nicht zu und deswegen wurde die Vermessung Läsionen dieser Art auch bereits in den RECIST 1.0 eher kritisch betrachtet und als nicht-messbar eingestuft (13,75).

4.6.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Grundsätzlich kommt bei den Choi-Kriterien nur die kontrastunterstützte CT vor Beginn und zwei Monate nach Ende der Therapie zur Anwendung. Es werden Schnittbilder in der frühen und späten arteriellen sowie portalvenösen Phase angefertigt, wobei die arteriellen Bilder zur Differenzierung der Läsionen und Abschätzung der Tumolvaskularisation und die portalvenösen Bilder zur Messung der Tumordichte benötigt werden. (21)

Die Tumorabmessungen und die daraus folgende Summe der Ausgangsbasis bzw. Folgeuntersuchung, BSLD respektive SLD, werden laut RECIST 1.0 erfasst (siehe Kapitel 4.2.2.2), jedoch werden deren Beurteilungskriterien nicht übernommen. (13,21)

Das eigentliche Novum ist die Berücksichtigung der Tumordichte. Nach Anfertigung der Schnittbildgebung in der portalvenösen Phase wird eine ROI entlang der Tumorgrenzen über den gesamten Läsionsbereich gelegt und die HU gemessen. Sämtliche so erhaltenen Dichtewerte der erfassten Läsionen werden addiert und das Mittel gebildet. Selbiges erfolgt bei der Folgeuntersuchung zwei Monate nach Therapieende. Die Veränderungen der Tumordichte und/oder der SLD in Prozent bilden die Basis der Einteilung in die Kriterien lt. Tabelle 29. (21)

Tabelle 29 - Choi-Kriterien (Modified CT Response Evaluation Criteria) (21)

Ansprechen	Kriterium
CR	Verschwinden sämtlicher Läsionen und keine neue/n Läsion/en
PR	Reduktion der SLD $\geq 10\%$ oder Reduktion der HU $\geq 15\%$ keine neue/n Läsion/en keine offensichtliche Progression nicht-messbarer Läsionen

SD	kein CR/PR/PD keine auf Tumorprogression rückzuführende Verschlechterung der Symptomatik
PD	Zunahme der SLD $\geq 10\%$ und KEINE Reduktion der HU $\geq 15\%$ neue Läsion/en neue intratumorale Noduli oder Zunahme der Größe bereits bestehender intratumoraler Noduli

Wie üblich wird bei Evaluationskriterien auf die Wichtigkeit einer adäquaten Qualitätskontrolle der Bildgebung hingewiesen. Dabei soll die CT regelmäßig kalibriert werden und die Untersuchungsmodalität zwischen den Zeitpunkten gleichbleibend und gut dokumentiert sein. (21)

Wie man hier unschwer erkennen kann gehen die primär entwickelten Kriterien in Bezug auf die radiologische Bildgebung nicht allzu genau ins Detail. Daher wurde von der German GIST Imaging Working Group 2012 eine Richtlinie zur Standardisierung der Untersuchungsmodalitäten bei Verwendung der Choi-Kriterien publiziert. (364)

4.6.3 Bevorzugte Anwendung

Die Choi-Kriterien wurden hauptsächlich für die Imatinib-Therapie bei gastrointestinalen Stromatumoren entwickelt (21). Mittlerweile gibt es jedoch weitere Therapeutika mit ähnlichem Wirkmechanismus, die nach Versagen der Erstlinientherapie zum Zuge kommen und teilweise ebenfalls mit diesen Kriterien evaluiert werden (365).

Zusätzlich zur Erweiterung der Therapiemöglichkeiten des GIST wird die Verwendung der Choi-Kriterien auch bezügl. anderer Tumorentitäten erwogen. Im Rahmen des HCC zeigt sich eine wesentlich verbesserte Differenzierung der Responder und Non-Responder gegenüber den üblichen Kriterien und vor allem auch den eigens dafür entwickelten mRECIST, wobei Ronot et al. leichte Modifikationen vornahmen (303,366,367). Weitere teilweise leicht modifizierte Anwendungen mit gutem Outcome sind bei ICC (368) (nach deutscher GIST-Imaging Working Group verändert (364)), Weichteilsarkomen (369), neuroendokrinen Tumoren (370) und Hämangioperizytomen (371) beschrieben,

während bei Nierenzellkarzinomen (372–377) und metastatischen Melanomen (378,379) die Ergebnisse kontrovers sind.

4.6.4 Probleme und Unzulänglichkeiten

Studien unter Verwendung der Choi-Kriterien sind überschaubar in ihrer Anzahl, können außer einem früheren Therapieansprechen per se teilweise weder ein besseres PFS noch OS vorhersagen (380–385) und viele große Studien auf Basis GIST integrieren sie erst gar nicht zur Therapieabschätzung (386–389). Nur vereinzelte Studien können einen wie auch immer gearteten, oft sehr geringen, Vorteil nachweisen, der aber praktisch im gleichen Zug entweder durch andere konkurrierende Kriterien oder durch seltsame Einteilungen einzelner PatientInnen durch die Choi-Kriterien selbst zu nichte gemacht wird (390,391).

Ein möglicher Grund für die schlechte Akzeptanz ist die Tatsache, dass Choi et al. etwas spät mit der Publikation ihrer Kriterien waren. In 2007 war die gute Wirkung von Imatinib bereits zur Genüge nachgewiesen (wie in Kapitel 4.6.1.1 angeführt), und nach Zulassung durch die FDA in 2002 (345) als Standardtherapie, lt. Richtlinien aus dieser Zeit (392–395), bei GIST etabliert. Wie in Kapitel 4.6.3 bereits aufgezeigt versuchen viele Studien nun vor allem therapierefraktäre Formen des GIST mit neuen Therapeutika zu behandeln, oder die Kriterien auf andere Tumorentitäten umzumünzen und dort können sie sich offenbar nicht mehr beweisen.

Eine Abnahme der Dichte der Läsion kann auch durch Nekrose, als Zeichen einer rapiden Größenzunahme des Tumors und daraus folgender vaskulärer Minderversorgung, erfolgen (383). Einige Studien kommen dadurch zu dem Schluss, eine Einteilung in PR rein auf Grund der Dichtereduktion $\geq 15\%$ HU, obwohl der Tumor $\geq 10\%$ SLD zugenommen hat, funktioniert nicht (381,391). Dudeck et al. fassen zusammen, dass für eine bestmögliche Vorhersage des therapeutischen Benefits bei GIST überhaupt nur das Erkennen der PatientInnen ohne Progression wichtig sei. Das heißt unabhängig von RECIST und Choi-Kriterien und der Einteilung in PR/SD ist nur PD für OS und PFS von Relevanz und dies können beide Systeme annähernd gleich gut (381).

Von Shinagare et al. wird der niedrige Grenzwert für PD von $\geq 10\%$ SLD bemängelt, da es dadurch zu einem unnötig geringen PFS und der Gefahr PatientInnen

ungerechtfertigt einem vorzeitigen Therapieende zuzuführen kommt. Die Choi-Kriterien können im Grunde nur die sichtbaren morphologischen Veränderungen des Tumors in eine rasche Einteilung des Ansprechens per se ummünzen, jedoch keinen klinischen Vorteil daraus ziehen. Empfohlen werden sie von Shinagare et al. nur als Zusatz zu den etablierten Kriterien und als frühes objektives Zeichen eines therapeutischen Effekts. (384,385)

4.7 Lugano- und LyRIC-Klassifikation bei malignen Lymphomen

4.7.1 Chronologie der Beurteilungskriterien bei malignen Lymphomen

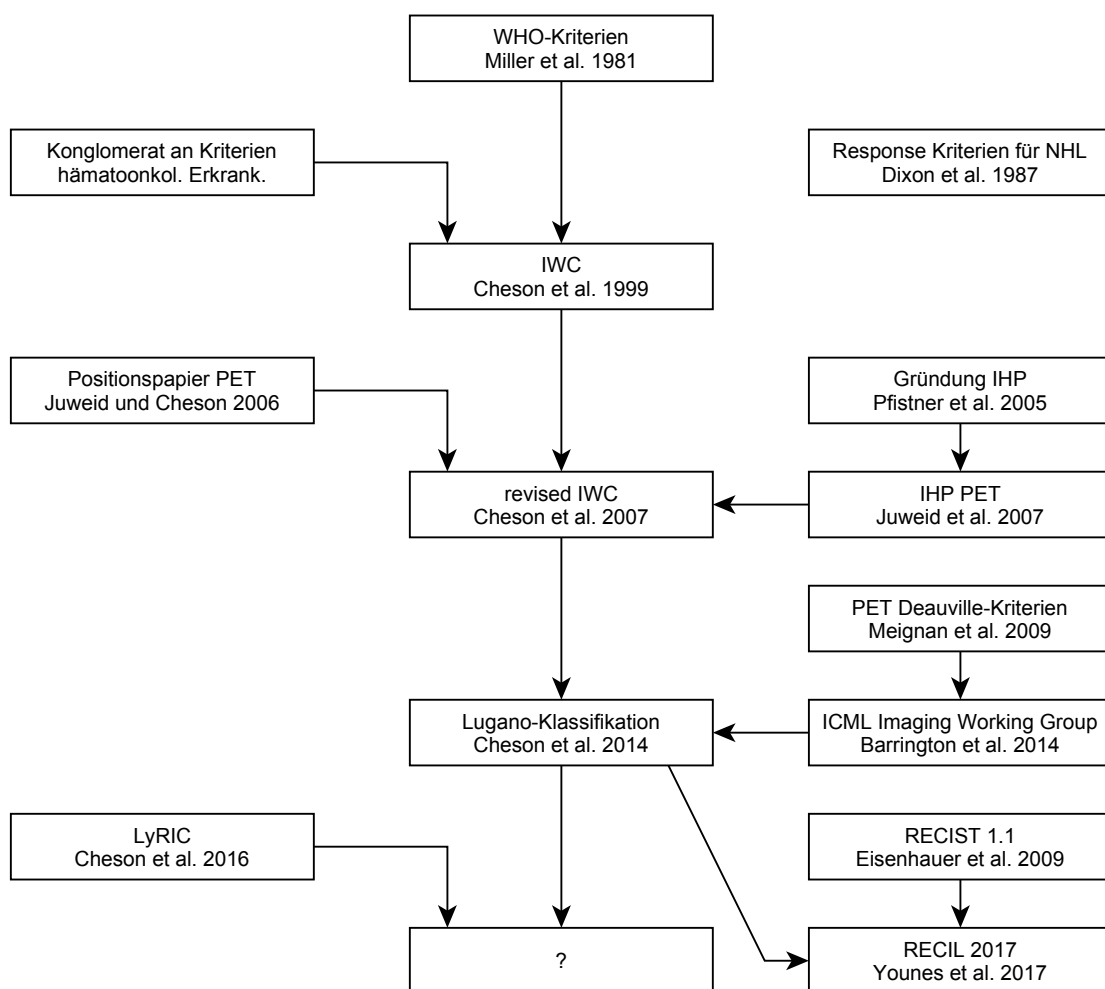


Abbildung 10 - Chronologie der Kriterien bei malignen Lymphomen

Der erste Versuch Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in Richtung einer standardisierten Klassifikation zu bringen wurde von Dixon et al. 1987 unternommen (396). Auf Grund der Uneinigkeit der FachexpertInnen bezüglich der Einteilung der PatientInnen in die diversen Kategorien, konnten sich diese jedoch nicht

durchsetzen (397). Während der nächsten Jahre wurden für viele hämatoonkologische Erkrankungen international anwendbare Kriterien erstellt (398–401). Es sollte jedoch bis 1999 dauern bevor ein weiterer Versuch im Rahmen eines internationalen Workshops unternommen wurde, die Beurteilung des Therapieansprechens in NHL einer Standardisierung zu unterziehen (22). Dieses Treffen brachte die ersten weitgehend akzeptierten, als International Working Group-Criteria (IWC) bezeichneten, Evaluationskriterien durch Cheson et al. 1999 hervor. Primär beschäftigten sich diese Kriterien nur mit den anatomischen Abmessungen der Erkrankung und ließen funktionelle Untersuchungsmodalitäten aussen vor (22). Erst nach einem Positionspapier zur PET von Juweid und Cheson 2006 (231) und dem Konsens in der PET des 2005 gegründeten International Harmonization Projects in Lymphoma (IHP) im Jahr 2007 (402,403), wurden die Kriterien bezüglich technologischer Neuerungen, im Speziellen der ¹⁸F-FDG-PET, Immunhistochemie und Durchflusszytometrie, von Cheson et al. revidiert (8). Da die Kriterien von 1999 auch, obwohl nicht primär dafür angedacht, für Hodgkin-Lymphome (HL) verwendet wurden, integrierte die erste Revision nun auch ebendiese (8). Bereits 2009 wurde in Deauville, beim ersten internationalen Workshop für interimistische PET bei Lymphomen, eine neue qualitative 5-Punkt-Skala (5PS) für die PET entworfen, die im Gegensatz zur IHP-Empfehlung Scans während und nicht erst am Ende der Therapie bewerten sollte (404). Im Jahre 2014 wurde diese 5PS, neben einer allgemeinen Aktualisierung der Empfehlungen, im Rahmen der 11. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) in die aus den IWC entstehende neue Lugano-Klassifikation für HL und NHL aufgenommen (23,405). Die letzte Erweiterung der Lugano-Klassifikation erfolgte 2016 unter dem Namen Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LyRIC) in Hinsicht auf die wachsende Anzahl an Therapiemöglichkeiten mit immunmodulierenden Medikamenten (24).

4.7.2 International Working Group Kriterien (IWC) für NHL von 1999

4.7.2.1 Grundlagen und Intention

Auf Grund der großen Variabilität der angewandten Richtlinien bis 1998 wurde eine Standardisierung notwendig, um die internationale Vergleichbarkeit der Studienergebnisse, die immer schlechter wurde, aufrecht zu erhalten bzw. überhaupt möglich zu machen. Nicht nur international wurden unterschiedliche

Kriterien verwendet, da es z.B. in den USA bereits Diskrepanzen zwischen Ost und West gab. Ein zusätzliches Problem war, dass viele dieser Bestandskriterien aus Richtlinien für solide Tumore entwickelt wurden. (22)

Die ersten allgemein adaptierten Kriterien sollten primär aus dem Konsens internationaler FachexpertInnen und weniger auf Basis großer Datensätze entstehen. Erst nach ausreichender Anwendung in klinischen Studien können die Daten retrospektiv evaluiert und so die Kriterien gegebenenfalls angepasst werden. (22)

Grundlegende Probleme die einer Abklärung bedurften war die Festlegung einer normalen Lymphknotengröße und der Umgang mit Residuen nach Therapie. Lymphknoten (LK) verschwinden selbst bei einer CR nicht vollständig und können nach der Therapie durch fibrotischen Umbau, Entzündung und Nekrose auch ohne auffindbare Tumorzellen an Größe zunehmen (406). Das Spektrum der Abmessungen normaler und pathologischer Lymphknoten ist zusätzlich von der anatomischen Lage abhängig und die Problematik die sich daraus ergibt wurde bereits in Kapitel 4.2.3.2 für die Lymphknotenbeurteilung der RECIST 1.1 ausführlich behandelt. (22)

Eine weitere Besonderheit des NHL sind residuale mediastinale bzw. abdominale Raumforderungen nach erfolgreicher Therapie, die aus einer Kombination aus Nekrose und fibrotischem Umbau zusammengesetzt sind und entweder bestehen oder sehr langsam regredieren können (407–410). (22)

Die unter Berücksichtigung dieser speziellen Punkte entstandenen Kriterien sind hauptsächlich anatomischer Natur, d.h. es werden vorerst keine funktionellen Untersuchungsmodalitäten integriert. (22)

4.7.2.2 Ausgangsbasis und Response Kriterien

Primär werden die entsprechenden Läsionen nach den bereits für Morbus Hodgkin verwendeten Kriterien von Lister et al. gemessen. LK >1,5cm größter transversaler Durchmesser (GTD) gelten eindeutig, mit wenigen Falsch-Positiven, als abnormal und eignen sich zur Messung. Sie müssen auf einen GTD ≤1,5cm abnehmen um wieder als normal zu gelten (399). Die Modifikation durch Cheson et al. besteht nun hierin, dass für den physiologisch/pathologischen Überlappungsbereich, LK >1,0cm und ≤1,5cm, die Kriterien eine CR zu erreichen etwas strenger sind, da die Läsionen unter einen GTD von ≤1,0cm fallen müssen. (22)

Grundsätzlich werden alle suspekten LK, solange sie in o.a. Kriterien passen, gemessen. Im Gegensatz zu den RECIST 1.1 (7) wird nicht der Kurzaxsendurchmesser (SAD) verwendet, sondern der größte Durchmesser im transversalen Schnittbild (GTD). Zusätzlich wird von den sechs prominentesten LK und nodalen Massen (LKm), ähnlich den WHO-Kriterien (2), die Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser (SPD) in Transversalebene gebildet. Diese LK bzw. LK_m sollen zumindest in zwei orthogonale Richtungen gut mess- und abgrenzbar sein, möglichst verteilt im Körper liegen und soweit vorhanden jeweils mind. eine Läsion aus dem Retroperitoneum und Mediastinum beinhalten. Knoten in anderen Organen außer Leber und Milz sind zwar erfassbar gelten aber als nicht messbar. (22)

Zusätzliche Kriterien, die zur Evaluation der OR wichtig sind, beinhalten die Größenabmessungen und Befall möglicher betroffener Organe, insbesondere Leber und Milz, sowie Knochenmarksbiopsien und klinische und laborchemische Untersuchungen. (22)

Tabelle 30 - International Working Group Criteria (IWC) for Non-Hodgkin Lymphoma 1999 (22,411)

Kriterium	Erklärung
Complete Response (CR)	<p>Verschwinden sämtlicher klinischer und radiologischer Zeichen der Erkrankung, sowie Symptomfreiheit und Rückkehr der Serummarker (so vorhanden) zum Normalwert</p> <p>LK und LK_m müssen auf Normalgröße schrumpfen</p> <p>Ausgangswert >1,5cm zu ≤1,5cm GTD</p> <p>Ausgangswert >1,0cm u. ≤1,5cm zu ≤1,0cm GTD oder Reduktion der SPD >75%</p> <p>die Milz (sofern vergrößert vor Therapie) darf nicht palpierbar sein, muss zur Normalgröße rückkehren und darf keine Knoten in der Bildgebung mehr aufweisen</p> <p>andere vor der Therapie vergrößerten Organe (Nieren, Leber) müssen ebenfalls zur Normalgröße rückkehren</p>

	<p>das Knochenmark muss, durch wiederholte Biopsien an gleicher Stelle nachgewiesen, frei von malignen Infiltraten sein</p> <p>Biopsat Mindestlänge $\geq 20\text{mm}$</p> <p>Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik bleiben unberücksichtigt</p>
Complete Response unconfirmed (CRu)	<p>LK oder LK_m $> 1,5\text{cm}$ GTD trotz Reduktion der SPD $> 75\%$</p> <p>Reduktion der SPD $> 75\%$ bei Separation von LK_m in einzelne LK</p>
	<p>unbestimmte Knochenmarksbiopsie (Aggregationen ohne Atypie)</p>
Partial Response (PR)	<p>Reduktion der SPD $\geq 50\%$ der sechs dominantesten LK oder nodalen Massen</p>
	<p>keine Größenzunahme anderer LK/LK_m, Leber oder Milz</p>
	<p>Reduktion der SPD $\geq 50\%$ der Knoten in Milz und Leber</p>
	<p>Knochenmarksbeteiligung in PR irrelevant da nicht quantifizierbar</p> <p>bei positiver Biopsie soll der vorherrschende Zelltypus dokumentiert werden</p>
	<p>keine neue/n Läsion/en</p>
Stable Disease (SD)	<p>Reduktion $< \text{PR}$ und kein PD</p>
Relapsed Disease (RD) nach CR oder CRu	<p>Zunahme des GTD $\geq 50\%$ eines Bestands-LK $> 1,0\text{cm}$ SAD (!) oder</p> <p>Zunahme der SPD $\geq 50\%$ bei mehreren LK oder LK_m</p>
	<p>neue Läsion/en</p>
Progressive Disease (PD) nach PR oder bei Non-Respondern	<p>Zunahme der SPD $\geq 50\%$ von Nadir (!) der für PR bzw. Non-Response gemessenen Läsionen</p>
	<p>neue Läsion/en</p>

In der Kategorie RD wird der Kurzachsendurchmesser (SAD), trotz der Argumentation dieser sei weniger aussagekräftig bei NHL, statt des GTD als Auswahlkriterium der Bestandsläsion verwendet. Leider konnte keine Folgestudie gefunden werden, die zur Aufklärung dieses Kuriosums beiträgt, jedoch wird in den revidierten Kriterien ab 2007, und einer Studie aus 2000 von Grillo-López et al. unter

Einbeziehung des Erstautors der Kriterien Cheson BD (411), sowie so häufiger der SAD verwendet, daher dürfte dies möglicherweise intentional sein. (8,22)

CRu und RD sind neue Konzepte, die auf diese Art und Weise noch nicht in anderen Kriterien vorgekommen sind. Dabei werden im Rahmen der CRu einerseits durch Fibrose und Nekrose nicht zur Normalgröße zurückkehrende persistierende Läsionen ohne vitale Tumorzellen, und andererseits die Separation nodaler Massen in einzelne Lymphknoten berücksichtigt. Bei der Separation ist die SPD der LK mit der SPD der in diese ehemalige LK integrierten LK zu vergleichen. Das Kriterium RD ist praktisch der Schwellenwert für das Ende der Time-to-Relapse, die mit der Einteilung in CR/CRu beginnt. (22)

Nadir bezeichnet die geringsten Abmessungen der Tumorlast (SPD) die im Rahmen der Studie bei den jeweiligen PatientInnen erreicht wurde. Erst bei einer Zunahme der SPD $\geq 50\%$ von Nadir und nicht von der Ausgangsbasis vor Therapiebeginn aus wird der Status PD erreicht, wobei die Ausgangsbasis im Falle der Non-Responder Nadir sein kann. (22)

Tabelle 31 - vereinfachte Übersicht der IWC (22)

Kategorie	Klinik	LK	LK _m	Knochenmark
CR	normal	normal	normal	normal
CRu	normal	normal	normal	unbestimmt
	normal	normal	Reduktion >75%	normal bzw. unbestimmt
PR	normal	normal	normal	positiv
	normal	Reduktion $\geq 50\%$	Reduktion $\geq 50\%$	irrelevant
	Leber/Milz ↓	Reduktion $\geq 50\%$	Reduktion $\geq 50\%$	irrelevant
RD/PD	Leber/Milz ↑	Zunahme oder neue Läsion/en	Zunahme oder neue Läsion/en	Wiederauftreten

Als Untersuchungsmodalität der Wahl wird die CT empfohlen. Dabei soll nicht nur der befallene Bereich dargestellt werden, sondern der ganze Rumpf, d.h. Thorax-, Abdomen- und Becken-CT, da eine Rezidiv bei NHL sich oftmals nicht an die Primärlokalisierung hält. Spätestens zwei Monate nach Therapieende hat ein CT-Scan zu erfolgen, der bei Verwendung von immunmodulierenden Medikamenten,

auf Grund der Unterschiede im Ansprechen zu konventionellen Therapeutika, auch auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden kann. (22)

Knochenmarksbiopsate, oder -aspirate sind nur zur Bestätigung einer CR, bei positiver Ausgangsuntersuchung, oder bei neuen Auffälligkeiten im peripheren Blut indiziert. (22)

Szintigraphie mit ^{67}Ga , heutzutage weitgehend durch ^{18}F -FDG-PET ersetzt, war damals Goldstandard in der Lymphom-Diagnostik (412), daher wird sie auch vorsichtig von Cheson et al. angesprochen, aber auf Grund der sehr diversen Studienlage zu NHL nicht direkt empfohlen. (22)

Folgeuntersuchungen nach Studienabschluss sind über ca. 10 Jahre auszuführen. Dabei werden in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate, den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und dann jeweils jährlich für fünf Jahre primär klinische und laborchemische Tests ohne Bildgebung durchgeführt. Ein Rezidiv eines NHL nach 10 Jahren ist bereits äußerst unwahrscheinlich. (22)

4.7.2.3 Übergang zur Revision der IWC in 2007

Eine Fülle an technologischen Veränderungen und der Bedarf die Kriterien bezüglich CRu und extranodaler Erkrankungen zu verfeinern führte zur Revision von 2007. (8)

Die rein anatomische Erfassung von HL und NHL mittels CT ist nur bedingt tauglich ein Therapieansprechen adäquat zu beurteilen, da eine Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe, Nekrose und Fibrose nur eingeschränkt möglich ist (413–418). Erschwerend ist das Faktum, dass ca. 40% aller NHL nach Radio- oder Chemotherapie Residuen aufweisen, die nicht zur Normalgröße zurückkehren, jedoch in nur ca. 10-20% dieser PatientInnen in ein Rezidiv münden. (419)

Die ^{67}Ga -Szintigraphie war anfangs das Mittel der Wahl um ein frühes Ansprechen zu zeigen bzw. residuales Gewebe unterscheiden zu können (410,413–418,420–423), wurde aber mehr und mehr durch ^{18}F -FDG-PET verdrängt (418,424–437). Im Vergleich zur ^{18}F -FDG-PET hat der ^{67}Ga -Scan eine geringere Sensitivität, insbesondere bei nodalen Erkrankungen im Abdomen durch hohe physiologische Traceraufnahme, weniger „Tumor/Hintergrund“-Kontrast bei Lymphomen mit schlechter Prognose (418,425,433) und eine deutlich erhöhte Strahlenbelastung und Dauer der Untersuchung (429).

Eine Studie von Hoekstra et al. schwimmt gegen den Strom und stellt ^{18}F -FDG bestenfalls auf eine Stufe mit ^{67}Ga und empfiehlt nur eine Komplementärverwendung. Ihrer Meinung nach könnten durch die erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme des Myocards mediastinale Lymphome eventuell übersehen werden und der Kontrast ist bei ^{67}Ga allgemein besser. Hier darf jedoch nicht übersehen werden, dass die PET-Aufnahmen bereits 45min nach Administration, statt der üblichen 60min, angefertigt wurden und wie in Kapitel 4.3.4 besprochen ist der Zeitpunkt der Messung ein kritisches Element der ^{18}F -FDG-PET (438).

Eine erstmalige qualitative Integration der PET in die IWC (IWC+PET), mit minutiöser Adaptierung und Erweiterung der Bestandskriterien, erfolgte durch Juweid et al. in 2005. Dabei war primär die Konkordanz der Einteilung in die Beurteilungskriterien mit 33 von 54 relativ gering. Es kam vor allem zu Umschichtungen von CRu/PR lt. IWC zu CR lt. IWC+PET und trotz der vermehrten Anzahl an PatientInnen in CR lt. IWC+PET gegenüber IWC war das mediane PFS ident. Das heißt IWC+PET war wesentlich effektiver im Aussortieren der echten Responder und kann somit, im Gegensatz zur IWC allein, vor allem durch korrektere Einteilung in die Kriterien statistisch signifikant das PFS vorhersagen. (419)

Versuche eine quantitative Bewertung der PET zur Differenzierung von Lymphomen zu etablieren schlugen durch geringe Spezifität, Sensitivität und hohe Variabilitäten fehl. Der Graubereich in dem es zu Überlappungen des SUV kommt, ohne eine definitive Aussage treffen zu können, ob eine indolente oder aggressive Form vorliegt ist mit ca. 45% der PatientInnen zu hoch. Erst ab Grenzwerten des SUV von <6 und >13 können zu 50% respektive 58% indolente bzw. aggressive Lymphome vorhergesagt werden. (439,440)

Nach Gründung des IHP von Pfistner et al. in 2005 (402) bemühte sich dessen Imaging Subcommittee um eine Konsensbildung in der Verwendung der ^{18}F -FDG-PET bei malignen Lymphomen im klinischen Alltag bzw. in klinischer Studien (403). Die Mitglieder des IHP Juweid und Cheson hatten bereits 2006 mit einem hochwertigen Review für die Integration der PET in Studien zur Zulassung von Medikamenten plädiert (231) und 2007 wurde der Konsens von einem Expertenkomitee des IHP als Kriterien zur Verwendung der PET zur Beurteilung

des Therapieansprechens von malignen Lymphomen publiziert (403). Dies legte den Grundstein für die Überarbeitung der IWC in 2007 (8).

4.7.3 IWC+PET für maligne Lymphome von 2007

4.7.3.1 Grundlagen und Intention

Wie bereits in Kapitel 4.7.2.3 beschrieben sind vor allem technische Neuerungen und die Beseitigung unklarer Punkte ausschlaggebend für die Revision der IWC von 1999.

Relevante Punkte beinhalten (8):

- Die Therapie von Hodgkin Lymphomen (Morbus Hodgkin) wird nun auch mittels IWC evaluiert
- Ersatz der ⁶⁷Ga-Szintigraphie durch ¹⁸F-FDG-PET auf Grund technischer und klinischer Obsoleszenz
- Integration der ¹⁸F-FDG-PET bzw. PET/CT in die Kriterien, als funktionell-metabolischer Teil der Bildgebung
- Berücksichtigung der erschwerten Beurteilung des Knochenmarks und Integration der Immunhistochemie und Durchflusszytometrie in die Kriterien
- Entfall der Kategorie CRu
- Sonstige kleine Verfeinerungen bei Unklarheiten der IWC 1999

4.7.3.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

Die Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien setzen sich aus dem IHP-Paper zur PET, sowie den originalen und revidierten Beurteilungskriterien von Cheson et al. zusammen und bilden eine integrale Einheit. (8,22,403)

Prinzipiell erfolgt der Ablauf der Untersuchungen wie in den Kriterien von 1999 (22) und Unterschiede ergeben sich erst durch Integration der PET. Grundsätzlich ist es nicht sinnvoll jede Art von Lymphom einer PET-Untersuchung zuzuweisen, da einige davon keine oder nur eingeschränkte Avidität für ¹⁸F-FDG aufweisen. Bekannte avide Lymphome sind das diffuse großzellige B-Zell- (DLBCL), Hodgkin- (HL), folliculäre (FL) und Mantelzell-Lymphom (MCL) und diese können, unter gewissen Bedingungen (siehe unten), einer PET zugeführt werden. Lymphome mit variabler Avidität sind sämtliche restlichen aggressiven Non-Hodgkin- (aNHL) und indolenten Lymphome (IL). Trotz der Avidität von FL und MCL wird jedoch mangels

kurativem Ansatz eine PET nur empfohlen, wenn die Studienendpunkte auf Gesamtansprechrates (Overall Response Rate; ORR) oder CR abzielen und nicht wie üblich auf PFS oder OS. Gleiches gilt für IL und aNHL. Wird bei den beiden letztgenannten Subgruppen jedoch ein Therapieansprechen als Studienendpunkt in Betracht gezogen, so ist mittels CT nachzuweisen und zu dokumentieren, dass sämtliche positiven Läsionen $\geq 1,5\text{cm}$ GTD sind, damit die später eventuell verminderte Aufnahme nicht auf einen Partialvolumeneffekt zurückgeführt werden kann (403). Wichtig ist hier anzumerken, dass auch averse Lymphome prinzipiell nicht gescannt werden müssen, da ihre Traceraufnahme, bei histologisch gesicherter Diagnose, bekannt ist und die Kriterien nur eine qualitative Beurteilung (positiv/negativ) voraussetzen. Das heißt es ist kein Vergleich zu einer Voruntersuchung von Nöten, da sowieso nur Hintergrundaktivität und Läsion innerhalb des gleichen Untersuchungszeitpunktes verglichen werden. (8,403)

Interimistische PET-Untersuchungen, sprich Scans während der Therapie, werden vorerst nicht empfohlen, da eine Beurteilung grundsätzlich keinen Effekt auf die Einteilung in die entsprechenden Kategorien hätte und die Studienlage zu dieser Zeit nicht eindeutig war (8,403). Vorab möchte ich hier darauf hinweisen, dass sich dies mit Einführung der 5PS in die Lugano-Klassifikation 2014 ändert (23,404,405). Ebenso werden bildgebende Routine-Untersuchungen von der momentanen Datenlage nicht unterstützt, jedoch wird eine verlängerte Nachbeobachtung nach Studienende entweder gleich der IWC von 1999 (8,22) oder den Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) folgend empfohlen (441–446). (8,403)

Auf Grund verminderter Spezifität (vermehrt Falsch-Positive) durch Entzündung der Tumorbereiche nach Chemo- bzw. Strahlentherapie wird angeraten mind. 3 Wochen respektive 8-12 Wochen mit der Beurteilung mittels ^{18}F -FDG-PET zu warten. (8,403)

Tabelle 32 - Zeitpunkt der ^{18}F -FDG-PET auf Basis der Histologie des Lymphoms (8)

Histologie	Vor der Therapie	Während der Therapie	Beurteilung Ansprechen	Routine Überwachung
üblicherweise ^{18}F-FDG-averse Lymphome				
DLBCL	Ja	klin. Studie	Ja	Nein
HL	Ja	klin. Studie	Ja	Nein

Follikuläres NHL	Nein	klin. Studie	Nein	Nein
MCL	Nein	klin. Studie	Nein	Nein
variabel ¹⁸F-FDG-avide Lymphome				
andere aggressive NHL	Nein	klin. Studie	Nein	Nein
andere indolente NHL	Nein	klin. Studie	Nein	Nein
Abkürzungen und Erläuterungen im Fließtext darüber				

Die Standardisierung und Qualitätskontrolle der PET-Untersuchung soll schon wie bei PERCIST 1.0 (15) nach den vom NCI 2006 herausgegeben Empfehlungen von Shankar et al. (188) und der CT-Teil der PET/CT nach Delbeke et al. erfolgen (187). (403)

Tabelle 33 - Untersuchungsmodalitäten IWC 2007 (403)

Kriterium	
Nahrungskarenz	≥4 Stunden vor Untersuchungsbeginn
Blutglukosespiegel	≤200mg/dL bei ≥200mg/dL Verschieben der Untersuchung und Blutzuckerkontrolle/-korrektur
¹⁸F-FDG-Dosis	3,5 - 8 MBq/kg Körpergewicht mind. 185 MBq bei Erwachsenen mind. 18,5 MBq bei Kindern
Ausmaß der PET	Schädelbasis bis Mitte Oberschenkel
Aufnahmemodus	2D oder 3D
Beginn nach Injektion	60min ±10min
Korrektur der PET	Absorption, Random und Streustrahlung
Rekonstruktion	sollte ebenso wie der verwendete Scanner über die gesamte Studiendauer gleich bleiben Bilder müssen zeitgleich in axialer, koronarer und sagittaler Richtung beurteilbar sein

Kontrastmittel in der CT	arterielle und/oder portalvenöse Phase bei Ausgangsbasis essentiell bei Nachbeobachtung wenn eine Leber- bzw-Milzbeteiligung vorhanden war
---------------------------------	---

Die Beurteilung des PET-Scans erfolgt rein visuell qualitativ in dichotomer Positiv/Negativ-Manier. Die positive (+) ¹⁸F-FDG-PET wird durch die fokale oder diffuse Aufnahme von ¹⁸F-FDG über Hintergrundaktivität in einer Lokalisation bei der diese vermehrte Aufnahme nicht anatomisch/physiologisch allein erklärt werden kann definiert. Folgende Ausnahmen dieser Definition sind zu bedenken:

- a) Schwache oder diffus vermehrte Aufnahme bei mittleren bis großen residualen LK_m ≥2,0cm GTD, lokalisationsunabhängig, mit einer Aktivität unter mediastinalen blutführenden Strukturen (mediastinal blood pool structures = MBPS) ist negativ, und darüber positiv.
- b) Noduli in der Lunge ≥1,5cm GTD in der CT ohne Nachweis eines pulmonalen Lymphoms sind bei Aufnahme über MBPS positiv. Fallen sämtliche bekannte Läsionen in CR und treten neue Noduli in der Lunge auf, so ist der PET-Scan trotzdem als negativ zu bewerten, da diese bevorzugt inflammatorischer Natur sind.
- c) Residuen in Milz und Leber >1,5cm GTD sind bei verstärkter ¹⁸F-FDG-Aufnahme auf oder über der jeweiligen Organaktivität als positiv, darunter negativ zu bewerten. Läsionen <1,5cm GTD sind über Organaktivität als positiv, auf oder unter als negativ zu bewerten. Ist die Milzaufnahme über der normalen Leber so ist der Scan ebenfalls positiv, außer der/die PatientIn wurde innerhalb der letzten 10 Tage mit Zytokinen behandelt.
- d) Eindeutige (multi)fokale Traceraufnahme im Knochenmark ist positiv, während eine diffuse Aktivitätsverstärkung im gesamten Mark, auch über Leberniveau, als Reaktion der blutbildenden Zellen auf die Therapie gesehen werden kann und somit negativ ist. (8,403)

Tabelle 34 - revidierte IWC von 2007 (8)

Ansprechen	Kriterium
<p>CR</p> <p>Vollständiges Verschwinden sämtlicher klinischer Hinweise auf die Erkrankung und krankheitsbedingter Symptomatik soweit vor Therapie vorhanden</p>	<p>¹⁸F-FDG-avid oder PET (+) vor Therapie:</p> <p>keine Größenbeschränkung solange die PET negativ ist</p>
	<p>¹⁸F-FDG Aufnahme variabel oder PET (-) vor Therapie:</p> <p>Reduktion zur Normalgröße in der CT d.h.</p> <p>LK >1,5cm GTD zu ≤1,5cm GTD</p> <p>LK >1,0cm GTD und ≤1,5cm GTD und >1,0cm SAD zu ≤1,0cm SAD</p>
	<p>Milz und Leber:</p> <p>nicht palpierbar und zur Normalgröße zurückgekehrt</p> <p>sämtliche Noduli sind verschwunden</p>
	<p>Knochenmark:</p> <p>keine Infiltrate bei konsekutiven Untersuchungen nachweisbar (Biopsat >20mm)</p> <p>bei unbestimmter Morphologie soll die Immunhistochemie negativ sein</p> <p>bei negativer Immunhistochemie und klonalen Lymphozyten in der Durchflusszytometrie trotzdem CR</p>
<p>PR</p> <p>Reduktion messbarer Läsionen und keine neue/n Läsion/en</p>	<p>Reduktion der SPD der bis zu 6 prominentesten LK/LKm ≥50%</p> <p>keine Zunahme anderer Läsionen</p> <p>keine neue/n Läsion/en</p>
	<p>¹⁸F-FDG-avid oder PET (+) vor Therapie:</p> <p>eine oder mehrere PET (+) Bestandsläsionen</p>
	<p>¹⁸F-FDG Aufnahme variabel oder PET (-) vor Therapie:</p> <p>Reduktion in der CT</p>
	<p>Milz und Leber:</p> <p>Reduktion der SPD ≥50% bei mehreren Noduli</p> <p>Reduktion des GTD ≥50% bei solitären Läsionen</p> <p>keine Größenzunahme der Leber/Milz</p>

	Knochenmark: keine Relevanz Dokumentation des Zelltypus
SD weder CR/PR noch PD	¹⁸F-FDG-avid oder PET (+) vor Therapie: PET (+) Bestandsläsionen und keine neu/e Läsion/en in der CT oder PET
	¹⁸F-FDG Aufnahme variabel oder PET (-) vor Therapie: keine Größenveränderung der Bestandsläsionen in der CT
RD (nach CR) PD (nach PR/SD) neue Läsion/en oder Zunahme $\geq 50\%$ von Nadir	neue Läsion/en $>1,5\text{cm}$ achsenunabhängig oder Zunahme der SPD $\geq 50\%$ von Nadir der Bestandsläsionen oder bei SAD $>1,0\text{cm}$: Zunahme des GTD $\geq 50\%$ oder bei SAD $\leq 1,0\text{cm}$: Zunahme des GTD $\geq 50\%$ auf eine Mindestgröße von $>1,5\text{cm} \times 1,5\text{cm}$ oder GTD $>1,5\text{cm}$
	PET ist (+) bei aviden Lymphomen oder bleibt (+) bei bereits positiver PET als Ausgangsbasis CAVE: Falsch-Negative durch Partialvolumeneffekt der PET bei Läsionen $<1,5\text{cm}$ im CT möglich
	Milz und Leber: Zunahme der SPD der Bestandsläsionen von Nadir $>50\%$
	Knochenmark: Rezidiv oder Neuauftreten eines Knochenmarkbefalls

Wie schon 1999 sollen die zu messenden Läsionen zumindest in zwei Richtungen gut abgrenzbar sein, möglichst im Körper verteilt gewählt werden und wenn vorhanden jeweils mind. einen Knoten aus dem Retroperitoneum bzw. Mediastinum enthalten. (8)

Als abnorm gilt ein Lymphknoten, wenn er $>1,5\text{cm}$ GTD unabhängig des SAD aufweist, oder $>1,0\text{cm} - \leq 1,5\text{cm}$ GTD bei einem SAD $>1,0\text{cm}$ ist. Knoten ab $1,0\text{cm} \times 1,0\text{cm}$ und darunter werden nicht als pathologisch gesehen und können so nicht zu RD/PD führen. (8)

Zusätzlich zu den oben angeführten Kriterien der PR dürfen andere Organe, außer Leber und Milz, keine messbaren oder zunehmenden Noduli aufweisen.

PatientInnen die auf Grund der Kriterien eigentlich in CR kategorisiert sind, jedoch kontinuierlich mit morphologischen Veränderungen im Knochenmark auffallen, werden in PR eingeteilt. War das Knochenmark vor Therapiebeginn positiv und es wurde nach Therapieende, bei Einteilung in CR, keine weitere Untersuchung mehr veranlasst so wird auf PR herabgestuft. PatientInnen mit FL oder MCL sollen nur bei einer Reduktion in der CT $\geq 50\%$ SPD/GTD und maximal ein bis zwei residualen Läsionen einer PET zugeführt werden, da bei mehreren LK_m eine negative PET sowieso unwahrscheinlich ist. Bei PatientInnen mit mehr als 2 Läsionen und o.a. $\geq 50\%$ Reduktion wird daher ohne PET in PR eingeteilt. (8)

Mögliche Studienendpunkte und daraus folgende Konsequenzen bezügl. der Zeitpunkte der Messungen sind in Tabelle 39 zusammengefasst. Genauere Erklärungen zu den jeweiligen Endpunkten können in der Studie von Cheson et al. nachgelesen werden. (8)

4.7.3.3 Übergang zur Lugano-Klassifikation 2014

Die in die Version von 2007 integrierten PET-Kriterien (auch IHP-Kriterien genannt (447,448)) waren grundsätzlich für eine Beurteilung des Ansprechens am Ende der Therapie gedacht und sollten nicht, wie in Tabelle 32 ersichtlich, interimistisch verwendet werden (8,403). Da jedoch bereits früh nachgewiesen wurde, dass ein schnelles Ansprechen mit einer prolongierten CR vergesellschaftet ist (449), und daraus folgend die ¹⁸F-FDG-PET auch schon vor Therapieende, und sogar nach nur einem Chemotherapiezyklus (435,450), OS und PFS relativ gut vorhersagen kann (432,451–459), wurde von Barrington et al. eine 5-Punkt Skala (5PS) zur Beurteilung des Ansprechens während der Therapie in der „Response-adapted Therapy in Hodgkin Lymphoma“-Studie (RATHL) entwickelt (460,461). Diese 5PS wurde erstmals von Meignan et al. nach einem Treffen in Deauville 2009 publiziert und ist des Weiteren unter Deauville- und London-Kriterien bekannt (404,460,462). Wichtig war es bei der Beurteilung des Ansprechens vor Therapieende die Kontinuität der Daten zu erhalten, d.h. den dichotomen Ja/Nein-Ansatz der IHP-Kriterien mit Grenzwert bei Hintergrundaktivität, der interimistisch in Hinsicht auf einen äußerst niedrigen positiven prädiktiven Wert (PPV) nicht unbedingt gut funktionierte (461,463), um Nuancen zu erweitern (404). Dies wurde in geringem Umfang (Positiv/minimale residuale Aufnahme/Negativ) bereits in Studien zur interimistischen PET vor Publikation der 5PS gemacht (452–454,457,458). Die

Besonderheit an der 5PS ist jedoch der individuell bewegliche Positiv/Negativ Grenzwert, d.h. je nach Studienendpunkt, Art des Lymphoms und der Therapie kann diese Schwelle bereits bei moderater Aufnahme über Leberniveau oder deutlich darüber liegen (404).

Der propagierte Vorteil der interimistischen PET-Untersuchung ist eine frühere Einteilung der PatientInnen in die verschiedenen Kategorien und daraus folgend erstens die Möglichkeit schneller auf Non-Responder zu reagieren um diese frühzeitig einer intensivierten Therapie zuführen zu können (Eskalation) oder zweitens bei frühem Ansprechen die Therapie einzuschränken um damit die Toxizität und Folgeerkrankungen zu minimieren (Deeskalation) (432,434,453,456,458–461).

Die 5PS wurde in den folgenden Jahren in großen internationalen Studien validiert (464–466). Wichtige Erkenntnisse daraus waren die gute InterOV bei einem Grenzwert von ≥ 4 der 5PS mit Cohen's K von 0,53 bis 0,84, die Bestätigung der Verwendung der Leber als Basisaktivität und die wesentliche Verbesserung des PPV und damit die Möglichkeit bei diesen PatientInnen eine Therapieeskalierung früher vorzunehmen, ohne zu viele Falsch-Positive mitzuthrapieren und ohne die Erkennung der Richtig-Negativen zu kompromittieren (464–466). Weitere Studien konnten die Vorteile der 5PS (404) klar gegenüber IHP (8,403) bestätigen (447,448,462,467–469), bezüglich Gallamini (458) war man jedoch unterschiedlicher Meinung (447,448,467).

Zusätzlich zur Einführung der 5PS wurde auf Grund des technischen Fortschritts die PET/CT nun stärker behandelt, da erstens reine PET-Scanner bereits seit 2011 praktisch obsolet waren (169) und zweitens die kombinierte PET/low-dose-CT, im Vergleich zu den jeweiligen Einzeluntersuchungen (insbesondere full-dose contrast-enhanced CT), eine für Lymphome ausreichende Diagnostik ermöglicht (470–475). Bisher war es nämlich Usus zu einer ^{18}F FDG-PET-Untersuchung noch eine kontrastierte diagnostische CT durchzuführen, die von der Auflösung grundsätzlich besser ist als die integrierte Low-Dose-CT der PET/CT, jedoch auch zu einer höheren Strahlenbelastung führt, die zur Zeit vor allem bezüglich des kumulativen Risikos bei Kindern für Gesprächsstoff in der medizinischen Fachwelt sorgt (471,476–478).

4.7.4 Lugano-Klassifikation für HL und NHL von 2014

4.7.4.1 Grundlagen und Intention

Diese Revision bezweckt vor allem die Kriterien auf den aktuellen Stand der Technik zu bringen und eine weitere Verfeinerung in Bezug auf die Beurteilung der befallenen Organe durchzuführen. Zusätzlich werden, für die Bildgebung nicht direkt relevante, modifizierte anatomische Kriterien des Ann-Arbor-Staging publiziert, die eine differenziertere Einteilung der PatientInnen in Studiengruppen ermöglichen bzw. das Ansprechen in ein Verhältnis zum Ausmaß der Erkrankung setzen soll. (23)

Die für die Bildgebung relevantesten Punkte beinhalten (23,405):

- Ersatz der PET-Kriterien des IHP durch die Deauville 5PS (siehe 4.7.3.3)
- Berücksichtigung der Entwicklung im Bereich PET/CT (siehe 4.7.3.3)
- Einschränkung der diagnostischen full-dose contrast-enhanced CT (siehe 4.7.3.3)
- Unklarheiten bei der Organbeurteilung, insbesondere Knochenmark, Leber und Milz, beseitigt
- LK und LK_m die sich im Laufe der Therapie teilen oder konfluieren werden extra behandelt

4.7.4.2 Ausgangsbasis und Beurteilungskriterien

4.7.4.2.1 Deauville 5-Punkt-Skala

Die Deauville 5-Punkt-Skala ersetzt die IHP-Kriterien der Vorversion von 2007. Diese 5PS ist eine rein visuell qualitative Bewertung und ermöglicht eine differenziertere Einteilung in die entsprechenden Punkte, als der dichotome +/- Ansatz der IHP-Kriterien. In der Folge bleibt die Kontinuität der Daten erhalten und je nach Art des Lymphoms bzw. Studiendesign kann die Schwelle, ab der ein PET-Scan als positiv oder negativ gilt, innerhalb dieser Skala verschoben werden. (23,404,405)

Tabelle 35 - Deauville 5-Punkt-Skala (23,404,405)

Score	Kriterium
1	keine ^{18}F -FDG-Aufnahme
2	Aufnahme \leq Mediastinum
3	Aufnahme $>$ Mediastinum und \leq Leber
4	Aufnahme mässig über Leberniveau
5	Aufnahme deutlich über Leberniveau und/oder neue Läsion/en
X	neue/r Aufnahmebereich/e, höchstwahrscheinlich nicht zum Lymphom zugehörig

Mit „Mediastinum“ ist die Aktivität der blutführenden Strukturen des Mediastinums MBPS gemeint. (479)

Die Kriterien 4 und 5 mit „mässig“ und „deutlich“ über Leberaktivität sind im Grunde nicht näher definiert. Von Barrington et al. wird eine semi-quantitative Bewertung mittels SUV_{max} dafür vorgeschlagen. Dabei soll Score 4 bei $\text{SUV}_{\text{maxLäsion}} > \text{SUV}_{\text{maxLeber}}$ und Score 5 bei $\text{SUV}_{\text{maxLäsion}} > 2\text{-}3 \times \text{SUV}_{\text{maxLeber}}$ vergeben werden. Anzumerken ist hier, dass diese Bedingungen keine direkte Empfehlung darstellen und deshalb mit Vorsicht zu genießen sind. (405)

4.7.4.2.2 Lugano-Klassifikation

Die Lugano-Klassifikation setzt sich aus den von Cheson et al. publizierten Kriterien und den Empfehlungen der International Conference on Malignant Lymphomas (ICML) Imaging Working Group aus 2014 zusammen. (23,405)

Als Ausgangsuntersuchung bei nodalen ^{18}F -FDG-aviden Lymphomen ist vor allem die PET/CT wichtig und wird von Barrington et al. mittlerweile als Goldstandard definiert. Dabei kann das Ausmaß und die Organbeteiligung eruiert werden, die für die weitere Beurteilung des Therapieansprechens unabdingbar ist. Jegliche fokale nodale oder extranodale Traceraufnahme außerhalb des physiologischen Bereichs und durch eine Lymphombeteiligung erklärbar ist als positiv zu werten. Die zweite essentielle Untersuchungsmodalität ist die CT. Primär kann bei der Ausgangsbasis, möglichst zeitnah an der PET/CT, noch eine vollständige diagnostische kontrastunterstützte CT durchgeführt und erst danach entschieden werden, ob weitere full-dose CTs notwendig sind oder ob die integrierte low-dose CT der

PET/CT im weiteren Verlauf ausreichen wird. Empfohlen wird die CT bei weniger aviden Lymphomen, zur besseren Beurteilung nodaler Erkrankungen im Bereich des Abdomens und bei mediastinalen Kompressionen bzw. Thrombosen. Bis auf die oben besprochenen Freiheiten in der Anwendung der CT bleibt PatientInnenmanagement und Qualitätskontrolle gleich wie in Tabelle 33. (23,405)

Tabelle 36 - positive Befunde der Ausgangsbasis (23,405)

Bereich	Klinik	¹⁸ F-FDG-avid	Test	Befund (+)
LK	palpierbar	avid	PET/CT	erhöhte ¹⁸ F-FDG-Aufnahme
		nicht-avid	CT	unerklärliche LK-Vergrößerung
Milz	palpierbar	avid	PET/CT	diffuse Aufnahme, solitäre oder multiple Läsion/en, miliare Verteilung,
		nicht-avid	CT	>13,0cm vertikale Ausdehnung, Läsion/en, Noduli
Leber	palpierbar	avid	PET/CT	diffuse Aufnahme
		nicht-avid	CT	Noduli
ZNS	Indizien, Symptome		CT	Läsion/en
			MRI	leptomeningeale Infiltration Läsion/en
			Liquordiagnostik	Zytologie Durchflusszytometrie
Andere	abhängig vom involvierten Bereich		PET/CT, Biopsie	Beteiligung auf Grund eines Lymphoms

Die seit 2007 verwendeten IHP-PET-Kriterien wurden praktisch komplett entfernt und durch die Deauville 5-Punkt-Skala (Kapitel 4.7.4.2.1) ersetzt. Vorteil ist die Aufschlüsselung des binären Ja/Nein und ein beweglicher Schwellwert. Grundsätzlich bleibt in der Lugano-Klassifikation diese Schwelle bei einem Übergang von 3 zu 4, negativ zu positiv, kann jedoch vor allem bei Studien, die sich

mit der Deeskalation eines Therapieregimes bei negativer PET beschäftigen nach unten verschoben werden (sprich Score 3 ist bereits ein positiver ¹⁸F-FDG-Scan), um so eine mögliche Minderbehandlung der PatientInnen zu verhindern. Außerdem ist teilweise je nach Zeitpunkt des PET-Scans die 5PS unterschiedlich zu interpretieren. (23,405)

- Scores 4 und 5 sind bei einer Reduktion der Aufnahme zur Ausgangsbasis interimistisch ein PMR und bei Therapieende eine metabolisch aktive Resterkrankung (Residual Metabolic Disease; RMD), d.h. Therapieversager.
- Scores 4 und 5 interimistisch und zu Therapieende ohne Veränderung zur Ausgangsbasis beschreiben fehlendes metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response; NMR) und sind somit Therapieversager
- Scores 4 und 5 bei verstärkter Aufnahme interimistisch und zu Therapieende repräsentieren PMD und sind somit Therapieversager.
- Scores 1 und 2 sind sowohl interimistisch wie auch bei Therapieende als CMR zu werten.
- Score 3 ist normalerweise als negativ bzw. CMR zu werten kann jedoch, wie oben beispielsweise beschrieben, abhängig von Therapie, Zeitpunkt und klinischem Kontext auch positiv sein. (23,405)

Die Beurteilung der PET soll in einer in Bezug auf den SUV farblich kodierten Skala erfolgen und um Falsch-Positive durch therapieinduzierte Entzündungen zu vermeiden werden gewisse Abstände zu den jeweiligen Therapien empfohlen. Dies sind mind. 3, jedoch bevorzugt 6-8 Wochen nach Chemo-, 2 Wochen nach G-CSF- (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) und 3 Monate nach Strahlentherapie. (405)

Tabelle 37 - Übersicht der Bewertung der PET in der Lugano-Klassifikation in Bezug auf den Zeitpunkt (23,405)

	interim PET-Scan			PET-Scan bei Therapieende		
Score 1	CMR			CMR		
Score 2	CMR			CMR		
Score 3	gewöhnlich CMR			gewöhnlich CMR		
	< Baseline	= Baseline	> Baseline	< Baseline	= Baseline	> Baseline
Score 4	PMR	NMR	PMD	PMR	NMR	PMD
Score 5	PMR	NMR	PMD	PMR	NMR	PMD

Grundsätzlich verändern sich die anatomischen Kriterien zu den Vorversionen nicht erheblich, werden jedoch in einigen Punkten etwas vereinfacht bzw. wird der neue Begriff des Product of Perpendicular Diameters (PPD), d.h. das Produkt der orthogonalen Durchmesser, eingeführt. Der Unterschied zur SPD besteht im Fehlen der Aufsummierung der einzelnen Läsionen und somit ist dies nur das Produkt aus GTD und SAD. (23)

Wird auf Grund fehlender ¹⁸F-FDG-Avidität die CT verwendet, so sind zumindest die sechs dominantesten Läsionen zu messen. Diese können nodal oder extranodal liegen, sollen repräsentativ für den Status der Erkrankung sein, wenn vorhanden mind. eine retroperitoneale und mediastinale Läsion beinhalten und es müssen zumindest zwei orthogonale Durchmesser, GTD und SAD, gemessen werden können, die zur SPD aufsummiert werden. (23)

Nodale Läsionen gelten grundsätzlich unabhängig der Achse ab einem Durchmesser >1,5cm und extranodale Läsionen ab >1,0cm als messbar. Nicht-messbare Bereiche der Erkrankung müssen dokumentiert werden, da sie ebenfalls Teil der Beurteilungskriterien sind. (23)

Tabelle 38 - Lugano Klassifikation (23)

Ansprechen		PET/CT	CT
Complete		CMR Complete Metabolic Response	CRR Complete Radiologic Response
	LK/LK_m und extranodale Bereiche	Score 1,2 oder 3 ohne Residuen nach 5PS	Reduktion ≤1,5cm GTD der Ziel-LK/-LK _m keine extralymphatischen Bereiche der Erkrankung
	nicht gemessene Läsion/en	-	keine mehr vorhanden
	Organomegalie	-	Rückkehr zur Normalgröße
	Neue Läsion/en	keine	keine

	Knochenmark	keine ¹⁸ F-FDG-aviden Läsionen im Knochenmark	normale Morphologie bei Unbestimmtheit soll die Immunhistochemie negativ sein
Partial		Partial Metabolic Response PMR	Partial Remission PR
	LK/LK_m und extranodale Bereiche	Score 4 oder 5 bei reduzierter Aufnahme im Vergleich zur Ausgangsbasis und residuale LK/LK _m jeglicher Größe interimistisch wird dies als Ansprechen der Erkrankung (Responding Disease) und bei Therapieende als Residuum (RMD) bewertet	Reduktion der SPD der bis zu 6 messbaren Zielläsionen (LK/LK _m und extranodal) ≥50% wenn die Läsion im CT nicht messbar ist, wird eine Größe von 5,0x5,0mm angenommen und wenn sie nicht mehr sichtbar ist Annahme 0x0mm und LK >5,0x5,0mm, aber kleiner als normal dann die tatsächlichen Abmessungen verwenden
	nicht gemessene Läsion/en	-	fehlend/normal oder Reduktion und keine Zunahme
	Organomegalie	-	Längenreduktion der Milz >50% der bereits vorhandenen Vergrößerung der Ausgangsbasis (Annahme Normlänge vertikal ≤13cm)
	Neue Läsion/en	keine	keine

	Knochenmark	verbleibende Aufnahme höher als im normalen Knochenmark aber reduziert im Vergleich zur Ausgangsbasis diffuse auf die Therapie rückzuführende erhöhte Aufnahme ist erlaubt	-
No Response		No Metabolic Response NMR	Stable Disease SD
Stable Disease	LK/LKm und extralymphatische Bereiche	Score 4 oder 5 nach 5PS ohne Veränderung der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme zur Ausgangsbasis bei interimistischem- oder Scan bei Therapieende	Reduktion der SPD der bis zu 6 messbaren Zielläsionen (LK/LKm und extranodal) <50% der Ausgangsbasis und Kriterien für PD werden nicht erfüllt
	nicht gemessene Läsion/en	-	Zunahme nicht eindeutig
	Organomegalie	-	Zunahme nicht eindeutig
	Neue Läsion/en	keine	keine
	Knochenmark	keine Veränderung zur Ausgangsbasis	-
Progressive		Progressive Metabolic Disease PMD	Progressive Disease PD
	LK/LKm	Score 4 oder 5 nach 5PS mit Zunahme der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme zur Ausgangsbasis	Progression des PPD einer Läsion

extranodale Bereiche	neue ¹⁸ F-FDG-avide lymphomtypische Läsion/en bei interimistischem- oder Scan bei Therapieende	abnorme LK/LK _m müssen folgende Kriterien erfüllen: GTD > 1,5cm und Zunahme des PPD von Nadir ≥50% und Zunahme des GTD oder SAD von Nadir um - 0,5cm bei ≤2,0cm - 1,0cm bei >2,0cm
nicht gemessene Läsion/en	keine	neue oder eindeutige Progression bestehender nicht gemessener Läsion/en
Organomegalie	-	bei Splenomegalie Zunahme der Milzlänge >50% der bereits vorhandenen Vergrößerung der Ausgangsbasis (Annahme Normlänge vertikal ≤13,0cm) bei neu aufgetretener Splenomegalie muss die Zunahme der Milzlänge ≥2,0cm zur Ausgangsbasis betragen

	neue Läsion/en	neue ¹⁸ F-FDG-avide lymphomtypische Läsion/en bei unklarer Ätiologie Kontrolle oder Biopsie	Wiederauftreten bereits in den Normbereich zurückgekehrter Läsion/en oder neue LK/LKm >1,5cm achsenunabhängig oder neue extranodale Läsion/en >1,0cm achsenunabhängig bzw. wenn ≤1,0cm dann eindeutiger Nachweis des Vorhandenseins und Zuordnung zum Lymphom möglich
	Knochenmark	neue oder rezidivierende ¹⁸ F-FDG-Aufnahme	neue oder rezidivierende Läsion/en

Eine Besonderheit der CMR ergibt sich in Bereichen mit erhöhter, über der Leber- bzw. Mediastinumaktivität liegender, physiologischer Aufnahme des Radiotracers. Dabei muss eine eventuelle lymphomatöse Beteiligung innerhalb dieser Strukturen nicht unter die entsprechende Referenzaktivität fallen (Score 3 lt. 5PS), sondern es reicht unter das Niveau des umgebenden Gewebes zu kommen, um trotzdem noch CMR zu sein. Dies kann im aktivierten Knochenmark (hyperplastisch, iatrogen stimuliert), im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings und sonstiger extranodaler Regionen mit hoher physiologischer Aufnahme sein. (23)

Von einer Milzbeteiligung wird ab einem vertikalen Durchmesser >13,0cm ausgegangen, sprich bis 13cm sind Normalbereich. Dies ist insbesondere für die Kriterien PMR und PD wichtig da eine PMR eine Reduktion der Vergrößerung >50% und ein PD die Zunahme der Vergrößerung >50% vorsieht. Das heißt eine Milz mit einer Länge von 16cm (+3cm über Norm) bei der Ausgangsuntersuchung müsste somit entweder auf 14cm regredieren für PMR (>50% Reduktion von +3cm) oder auf 18cm zunehmen für PD (>50% Zunahme von +3cm). Diese Reduktion bzw. Zunahme bezieht sich im Grunde nur auf die Differenz zwischen Norm- und Ist-Zustand. Wenn aber nun keine Splenomegalie bei der Ausgangsbasis vorhanden war und diese neu auftritt so bleibt diese 13cm-Regel unangetastet und es kommt

zu PD ab einer Zunahme des vertikalen Durchmessers $>2,0\text{cm}$ von der Ausgangsbasis. (23)

Die Beurteilung des Knochenmarks erfolgt hauptsächlich durch die ^{18}F -FDG-PET, die insbesondere bei fokaler Traceraufnahme sensitiv bezüglich HL und aggressiven NHL ist und Biopsien teilweise überflüssig macht. Ist die PET bei DLBCL negativ kann zur Verifikation der Histologie oder wenn es das Studiendesign verlangt eine Biopsie durchgeführt werden. Sind vermeintlich fokale Residuen des Lymphoms im PET-Scan des Knochenmarks zu erkennen, trotz gutem Ansprechen der nodalen Primärerkrankung, kann ebenfalls eine Biopsie oder MRT angeordnet werden. Grundsätzlich gilt diese Regelung für nodale und extranodale Bereiche gleichermaßen, d.h. unter der Überlegung bei metabolisch aktiven Residuen eine Salvage-Therapie zu starten ist vorher eine histologische Abklärung mittels Biopsie angezeigt. Ist das Knochenmark im Rahmen einer CMR nicht eindeutig zum Normalzustand zurückgekehrt so muss zumindest die Immunhistochemie negativ sein. (23,405)

LKm die sich im Laufe der Therapie teilen werden nun etwas anders gehandhabt. Wie bekannt ist, werden sowohl GTD wie auch SAD jeder messbaren (bis zu 6) Läsion aufgenommen, zur PPD multipliziert und diese zur SPD aufsummiert. Sollte sich eine LKm zu teilen beginnen so wird anstatt des PPD der LKm das PPD der nun geteilten Einzelläsionen verwendet. Sämtliche Knoten die aus dieser Masse hervorgehen sind im weiteren Verlauf auch Teil der SPD, auch wenn dies heißt, dass die maximale Anzahl von 6 danach überschritten ist. Sollten diese Einzelknoten nun wieder an Größe zunehmen so gilt die Größenzunahme ab Nadir des PPD der jeweiligen Einzelläsion. (23)

Bei Ziel-LK die sich im Laufe der Studie zu einer LKm zusammenschließen werden die individuellen PPD mit dem PPD der nodalen Masse verglichen. Sollte das neue PPD der LKm die Summe der konfluierenden PPD $\geq 50\%$ übersteigen so ist das Kriterium für PD erfüllt, unabhängig der Limits für GTD und SAD. (23)

Studienendpunkte und Outcome werden gleich wie in den IWC 2007 definiert und nicht weiter adaptiert. Genauere Erklärungen zu den jeweiligen Endpunkten sind in der Originalstudie von Cheson et al. aus 2007 zu finden. (8,23)

Tabelle 39 - Studienendpunkte IWC 2007 (8)

Endpunkt		PatientInnen	Definition	Messungen ab
Primär	Overall Survival	Alle	Tod als Folge einer beliebigen Ursache	Studieneinstieg
	Progression-free Survival	Alle	Progression der Erkrankung oder Tod als Folge einer beliebigen Ursache	Studieneinstieg
Sekundär	Event-free Survival	Alle	Therapieversagen oder Tod als Folge einer beliebigen Ursache	Studieneinstieg
	Time-to-Progression	Alle	Zeit bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch Lymphom	Studieneinstieg
	Disease-free Survival	in CR	Zeit bis zum Rezidiv oder Tod durch Lymphom bzw. akute Toxizität der Behandlung	Dokumentation eines Ansprechens
	Response Duration	in CR oder PR	Zeit bis zum Rezidiv oder zur Progression	Dokumentation eines Ansprechens
	Lymphoma-specific Survival	Alle	Zeit bis zum Tod durch Lymphom	Studieneinstieg
	Time-to-next-Treatment	Alle	Zeit bis zur Folgebehandlung	Ende der Erstbehandlung

4.7.4.2.3 Erweiterung durch LyRIC 2016

Durch die vermehrte Verwendung von Biopharmazeutika wurde eine Erweiterung der Lugano-Klassifikation, die sich ja vorwiegend mit der klassischen Chemo- bzw. Chemoimmunotherapie beschäftigte, notwendig. (11,24)

Die sich durch diese Medikamente ergebenden Probleme sind nur schwer mit den bestehenden Kriterien zu erfassen, da diese entweder eine anatomische Reduktion der Läsion/en oder eine Abnahme der metabolischen Aktivität verlangen. Immunmodulierende Biopharmazeutika haben aber eine wesentlich weitere Spannweite an möglichen Effekten, die teilweise auch sehr spät erst zum tragen kommen können und oft als Pseudoprogression bezeichnet werden. (24) Diese umfassen:

- Zunahme der Läsionen sowohl in Größe wie auch Anzahl vor dem eigentlichen Therapieansprechen
- Metabolisches Flare-Phänomen in der ¹⁸F-FDG-PET, d.h. eine verstärkte Traceraufnahme trotz Ansprechen (24)

Da die von Wolchok et al. propagierten irRC, auf Basis der anatomischen WHO-Kriterien, primär für solide Tumore ausgelegt sind und die ¹⁸F-FDG-PET vollständig auslassen, kam eine Integration dieser nicht in Frage. (19,24)

In der Folge wurden von FachspezialistInnen, VertreterInnen der Industrie und regulierenden Behörden im Rahmen eines Workshops zusätzliche provisorische Kriterien zur Verwendung mit der Lugano-Klassifikation entwickelt. Dieses unbestimmte Ansprechen (Indeterminate Response; IR) bezieht sich nur auf PD, da es vor allem hier durch ein vermeintlich fehlendes Ansprechen zu einer fehlerhaften Einteilung mit konsekutivem Abbruch der Therapie kommen kann. (24)

Grundsätzlich gelten sämtliche Kriterien der Lugano-Klassifikation weiterhin und die Kategorie IR, mit ihren Abstufungen, wird nur als Erweiterung des PD hinzugefügt. Die Quintessenz ist: Zeigen die PatientInnen ein PD unter immunmodulierender Therapie und werden die Kriterien für IR erfüllt so kann diese zunächst weitergeführt werden. Nach spätestens 12 Wochen muss dann die Bestätigung mittels Bildgebung erfolgen, ob es sich um eine transiente auf die Therapie bezogene oder wahre objektive PD handelt (mit Bedingungen siehe weiter unten). (24)

Tabelle 40 - LyRIC-Erweiterung der Lugano-Klassifikation (24)

Indeterminate Response	Kriterium
IR[1]	Zunahme der SPD der bis zu 6 messbaren Zielläsionen $\geq 50\%$ in den ersten 12 Wochen ohne klinische Verschlechterung
IR[2]	Zunahme der SPD der bis zu 6 messbaren Zielläsionen $< 50\%$ mit <ul style="list-style-type: none"> a) neuer/n Läsion/en oder b) Zunahme des PPD einer oder mehrerer Läsion/en $\geq 50\%$ zu einem beliebigen Zeitpunkt der Therapie
IR[3]	Zunahme der ¹⁸ F-FDG-Aufnahme einer oder mehrerer Läsion/en ohne durch eine Größenzunahme oder neue Läsion/en PD zu erfüllen

IR[1] bezieht sich vor allem knapp nach Therapiebeginn auf ein verzögertes Therapieansprechen oder das therapieinduzierte Flare-Phänomen. Eine Biopsie zur Zuteilung einer dieser Ätiologien wird empfohlen und kann bei tatsächlich positivem Befund auch ein wahres PD bestätigen. Ansonsten ist spätestens nach 12 Wochen die erneute Bildgebung zur Abgrenzung nötig. Die klinische Verschlechterung wird nicht näher definiert, jedoch sollten Kompressionen durch eine Größenzunahme, die ja regulärer Teil der IR sein können, nicht unbedingt eine Verschlechterung darstellen. (24)

IR[2] kann früh oder spät nach Therapiebeginn auftreten. Die Biopsie wird empfohlen und können darin keine Tumorzellen gefunden werden so wird/werden die entsprechende/n Läsion/en nicht mehr zur SPD gerechnet. (24)

IR[3] entsteht durch eine Entzündungsreaktion im Bereich der Läsion/en und diese sollen ebenfalls einer Biopsie zugeführt werden. Das Kriterium IR[3] kann gleichzeitig mit IR[1] oder IR[2] auftreten. Sollte dies der Fall sein, so sind die Kategorien IR[1] und IR[2] zu bevorzugen. (24)

Tabelle 41 - Reevaluation der IR nach 12 Wochen (24)

	objektive echte PD bei Erfüllung folgender Kriterien
nach IR[1]	Vergleich der SPD bei Erfüllung IR[1] mit der aktuellen SPD: Zunahme der SPD $\geq 10\%$ und Zunahme $\geq 0,5\text{cm}$ in beliebiger Achse bei einer oder mehreren Läsion/en $\leq 2,0\text{cm}$ oder Zunahme $\geq 1,0\text{cm}$ in beliebiger Achse bei einer oder mehreren Läsion/en $> 2,0\text{cm}$
nach IR[2]	neue Läsion/en werden (bis zu maximal 6 Stk.) zur SPD hinzugefügt: Zunahme der neuen SPD $\geq 50\%$ über der SPD dieser Läsionen bei Nadir
nach IR[3]	nur bei Auftreten neuer Läsion/en oder Größenzunahme bis zur Erfüllung PD

Bleibt 12 Wochen nach IR[1] die Zunahme der SPD noch immer $< 10\%$ und kommt es auch zu keinem Ansprechen (Reduktion der SPD $\geq 50\%$) so kann die Therapie

unter dem Designator IR[1] weitergeführt werden, jedoch sollten die Abstände der Folgeuntersuchungen auf 4-8 Wochen reduziert werden. (24)

Wird eine echte PD im Laufe der Nachbeobachtung erkannt so wird diese auf die Erfüllung des IR-Kriteriums rückdatiert. (24)

4.7.4.3 Bevorzugte Anwendung

Die Lugano-Klassifikation ist grundsätzlich bei allen malignen Lymphomen, auch primär extranodalen DLBCL, anwendbar, wird jedoch insbesondere bei Erkrankungen mit hauptsächlich nodaler Ausbreitung empfohlen. (23)

Für primär zentralnervöse Lymphome (480), Lymphome vom MALT-Typ (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (481) und kutane Lymphome (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom) (482) haben sich eigene Kriterien etabliert.

Da die Lugano-Klassifikation ein gemischt funktionell-anatomisches Scoring-System ist, ist sie nicht auf die ¹⁸F-FDG-Avidität der malignen Erkrankung angewiesen. Ist diese Avidität nicht oder nur eingeschränkt gegeben greifen die durch die CT erfassten anatomischen Kriterien. (23,405)

4.7.4.4 Probleme und Unzulänglichkeiten der Lugano-Klassifikation inkl. LyRIC

Da das Konglomerat aus Lugano- und LyRIC-Klassifikation relativ jung ist, ist mit Ende des ersten Quartals 2017 praktisch keine Literatur zu finden. Die Vorgängerversionen, von IWC 1999 ausgehend, haben sich definitiv etabliert und wurden im Laufe der Zeit konsekutiven Überarbeitungen (siehe Kapitel 4.7.2.3, 4.7.3.3 und 4.7.4.2.3) unterzogen, die die jeweiligen Probleme weitgehend aufgegriffen und beseitigt haben. (8,22–24)

Grundsätzlich treten jedoch bei allen Evaluationskriterien die auf die ¹⁸F-FDG-PET zurückgreifen ähnliche Probleme auf, die während den PERCIST bereits ausführlich erklärt wurden und unter Kapitel 4.3.4 zu finden sind.

Anzumerken ist hier, dass LyRIC ein Provisorium darstellt, welches sich erst im Laufe der Zeit etablieren und höchstwahrscheinlich auch anpassen muss.

4.7.4.5 RECIL 2017 als Weiterentwicklung bzw. Ersatz der Lugano-Klassifikation

Während Fertigstellung dieser Arbeit Mitte April wurde eine neue Überarbeitung der Lugano-Klassifikation bzw. ein Ersatz ebendieser publiziert. Diese Response

Evaluation Criteria in Lymphoma (RECIL 2017) basieren nun zumindest grob auf RECIST 1.1, jedoch wird das spezielle Therapiesprechen in Bezug auf Biopharmazeutika, wie in der LyRIC-Erweiterung festgehalten (24), nicht berücksichtigt. Die Folgemonate werden Auskunft darüber geben, ob sich diese Neuadaption der Kriterien etablieren wird. (25)

4.8 Weitere spezifische Kriterien im Überblick

In diesem Kapitel wird noch grob überblicksmäßig auf weitere Kriterien eingegangen, die für bestimmte Tumorentitäten von Bedeutung sind.

Tabelle 42 - weitere Kriterien im Überblick

Anwendung	Publikation	Kriterien
Knochenmetastasen	Hamaoka et al. 2004 (73)	MD Anderson (MDA)
höhergradige Gliome (WHO Grad III-IV)	MacDonald et al. 1990 (147)	MacDonald-Kriterien
	Wen et al. 2010 (148)	Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)
klarzelliges Nierenkarzinom	Smith et al. 2010 (483)	Size and Attenuation CT Criteria (SACT)
	Smith et al. 2010 (484)	Morphology, Attenuation, Size and Structure Criteria (MASS)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Crabb et al. 2009 (485)	RECIST 1.0 + Tumorkavitation
	Lee et al. 2011 (486)	RECIST 1.1 + Tumorkavitation + Tumorkomponente wie mattiertes Glas
Gehirnmetastasen	Lin et al. 2015 (487)	Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM)
Prostatakarzinom	Bublely et al. 1999 (488)	Prostate-Specific Antigen Working Group (PCWG1)
	Scher et al. 2008 (489)	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2)
	Scher et al. 2016 (490)	PCWG3

malignes Pleuramesotheliom	Byrne et al. 1999 (157)	WHO + bidimensionale Messung in 3 Schichten
	Byrne und Nowak 2004 (120)	RECIST 1.0 + zweifache unidimensionale Messung orthogonal zur Brustwand in 3 Schichten

4.8.1 MDA-Kriterien für Knochenmetastasen beim Mammakarzinom

Auf Grund der Wichtigkeit und der problematischen Erfassung eines Therapieansprechens bei Knochenmetastasen mittels WHO-Kriterien und dem weitgehenden Wegfall in RECIST, wie bereits in Kapitel 4.1.4.2 und 4.2.3.5 beschrieben, wurden von Hamaoka et al. in 2004 neue Kriterien auf Basis der WHO und UICC publiziert (1,2,28,73). Dabei wurde versucht dem speziellen Verhalten der ossären Läsionen gerecht zu werden und die in die Jahre gekommenen Bestandskriterien bildgebungstechnisch mittels CT und MRT zu aktualisieren. (73) Die PET, SPECT und PET-CT wird absichtlich nicht in die Kriterien aufgenommen, weil zu diesem Zeitpunkt die Untersuchungsmodalitäten zu teuer, zu wenig verbreitet und die Studienliteratur dazu nicht eindeutig waren. (73)

In der primären Studie lassen die MD Anderson Kriterien (MDA) etwas Bewegungsspielraum zu. Von Costelloe et al. wurden in 2010 die Kriterien etwas definierter und leichter verständlich publiziert und daher sind in Tabelle 43 die Originalkriterien und die „Erklärungen“ von Costelloe et al. in Kursivschrift enthalten. (73,491)

Tabelle 43 - MD Anderson Kriterien für Knochenmetastasen mod. nach Hamaoka et al. (73) und Costelloe et al. (491)

Kategorie	Kriterium
CR	<p>Vollständiges Ausfüllen oder Sklerose einer lytischen Läsion im Röntgen (XR) oder CT</p> <p>Verschwinden sämtlicher Foci oder des Tumorsignals in der Skelettszintigraphie (SS), CT oder MRT</p> <p>Normalisierung osteoblastischer Läsionen im XR oder CT</p> <p><i>Normalisierung der Knochendichte im XR oder CT</i></p> <p><i>Normalisierung der Signalintensität im MRT</i></p> <p><i>Normalisierung der Traceraufnahme in der SS</i></p>
PR	<p>Sklerotischer Saum um lytische Bestandsläsionen oder Sklerose vorher nicht entdeckter Läsionen im XR oder CT</p> <p>Partielles Ausfüllen oder Sklerose einer lytischen Läsion im XR oder CT</p> <p>Reduktion der messbaren Läsionen im XR, CT, MRT</p> <p>Reduktion der Läsionen in der SS</p> <p>Reduktion der blastischen Läsionen im XR oder CT</p> <p><i>Größenreduktion der messbaren Läsionen im XR, CT, MRT $\geq 50\%$</i></p> <p><i>subjektive Größenreduktion schlecht begrenzter Läsionen im XR, CT, MRT $\geq 50\%$</i></p> <p><i>subjektive Reduktion der Traceraufnahme in der SS $\geq 50\%$</i></p>
SD	<p>keine Veränderungen messbarer Läsionen im XR, CT, MRT</p> <p>keine Veränderungen blastischer Läsionen im XR, CT, MRT</p> <p>keine neue/n Läsion/en in XR, SS, CT, MRT</p> <p><i>Zunahme $< 25\%$ und Reduktion $< 50\%$ der messbaren Läsionen</i></p> <p><i>subjektive Zunahme $< 25\%$ und subjektive Reduktion $< 50\%$ der schlecht begrenzten Läsionen</i></p>

PD	<p>Zunahme der Größe einer beliebigen messbaren Läsion im XR/CT/MRT</p> <p>neue Läsion/en im XR, SS (ohne Flare-Phänomen), CT, MRT</p> <p>Zunahme der Aktivität in der SS (ohne Flare-Phänomen) oder blastisch/lytische Läsionen im XR, CT</p> <p><i>Größenzunahme der messbaren Läsionen im XR, CT, MRT $\geq 25\%$</i></p> <p><i>subjektive Größenzunahme der schlecht begrenzten Läsionen im XR, CT, MRT $\geq 25\%$</i></p> <p><i>subjektive Zunahme der Traceraufnahme in der SS $\geq 25\%$</i></p>
-----------	--

Ein interessanter Punkt der MDA umfasst einen Algorithmus zur Suche und Bestätigung von Knochenmetastasen, der auf diese Weise sonst nirgends vorkommt und somit auch für andere Kriterien von Nutzen sein kann. (73)

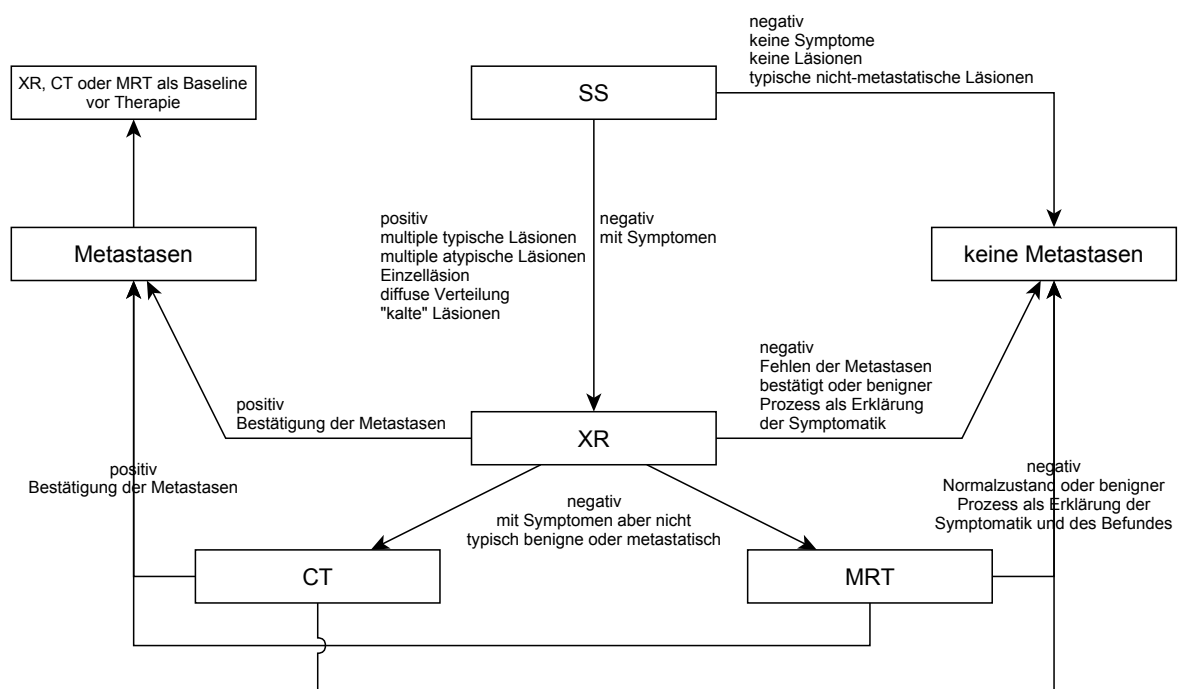


Abbildung 11 - MDA Algorithmus zum Auffinden von Knochenmetastasen; mod. nach Hamaoka et al. (73)

Die MDA-Kriterien wurden in 2010 retrospektiv von Hamaoka et al. beim rein knochenmetastatischen Mammakarzinom validiert und konnten dort, gegenüber den WHO-Kriterien, einen signifikanten Unterschied des PFS der Responder und Nicht-Responder nachweisen (74). Dieser Vorteil ging in einer Folgestudie praktisch verloren, aber, so wird zumindest vermutet, dies könnte mit der Inklusion nicht-knochenmetastatischer Läsionen zusammenhängen (492).

In 2010 wurde von Vassiliou und Andreopoulos der Vorschlag der MDA-Kriterien begrüßt, jedoch die fehlende Objektivität in der Beurteilung der Läsionen bemängelt. Von ihnen wird die Verwendung einer ROI entweder zur Messung der HU der Läsion im CT oder der Signalintensität in der MRT empfohlen. (493)

5 Allgemeine Fehlerquellen bei der Anwendung von kategorisierten Kriterien

Die Auswahl der Untersuchungsmodalität, der Läsionen und deren Vermessung, sowie die Befunderstellung erfolgt üblicherweise durch RadiologInnen, die jedoch über den gesamten Studienverlauf nicht zwingend zu denselben PatientInnen zugeteilt bleiben müssen. Daher ergeben sich mehrere Fehlerquellen, die zu einer Verwässerung der Messqualität sowohl zwischen den UntersucherInnen, wie auch zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten selbst führen kann. Die folgenden Punkte sollen diese Variabilitäten näher beleuchten. Der Großteil ist unabhängig von der gewählten Art der Evaluationskriterien, sollte jedoch ein Zusammenhang mit einem bestimmten Kriterium auftreten ist dies hier und im jeweiligen Kapitel vermerkt.

5.1 Differenzen in der manuellen Messung von Tumoren

In der ersten Studie ihrer Art wurden bereits 1965 von Gurland und Johnson große Unterschiede in den Messungen der UntersucherInnen festgestellt. Dabei zeigte man zehn Personen zu vier Zeitpunkten jeweils 15 verschiedene Sammlungen von Röntgenaufnahmen mit jeweils ca. 30 Läsionen. Zum ersten und letzten Zeitpunkt kamen dieselben Läsionen zur Messung ohne den UntersucherInnen (bis auf einer Person) dies mitzuteilen. (51)

Damals gab es noch keine einheitlichen Kriterien mit denen ein Therapieansprechen von Studie zu Studie vergleichbar gewesen wäre, jedoch wurden diverse Grenzwerte, wie in Tabelle 44 ersichtlich, tendenziell häufiger verwendet. Es zeigte sich, dass prinzipiell die Verwendung der „logarithmischen 50%“-Regel am wenigsten Fehlklassifikationen durch Messunterschiede enthielt. (51)

Tabelle 44 - üblicherweise verwendete Messkriterien laut Gurland und Johnson 1965 (51)

Kriterium	prozentuelle Veränderung des PPD
50% Regel	Progression bei Zunahme $\geq 50\%$
	Regression bei Reduktion $\geq 50\%$
	Stabile Erkrankung bei Nicht-Erfüllung beider Kriterien

25% Regel	Progression bei Zunahme $\geq 25\%$
	Regression bei Reduktion $\geq 25\%$
	Stabile Erkrankung bei Nicht-Erfüllung beider Kriterien
logarithmische 50% Regel mit der Argumentation eine Halbierung der Tumorfläche entspräche invers der Verdopplung ebendieser	Progression bei Zunahme $\geq 100\%$
	Regression bei Reduktion $\geq 50\%$
	Stabile Erkrankung bei Nicht-Erfüllung beider Kriterien

Diese Idee wurde 1980 von Lavin und Flowerdew aufgegriffen und dabei konnten sie anhand der frisch publizierten WHO-Kriterien tatsächlich zeigen, dass die Chance für Fehlkategorisierungen ohne Veränderung der Tumorabmessungen zurückgehen würde. Sie verwendeten 12 künstlich hergestellte Tumore, d.h. wie bereits Moertel und Hanley keine radiologischen Daten (26), die von den 26 Untersuchenden abgemessen werden mussten. Die IntraOV betrug ca. $\pm 14\%$ und die InterOV zwischen $\pm 24\%$ und $\pm 28\%$. Kombiniert beträgt der Unterschied in den Messungen zwischen $\pm 28\%$ und $\pm 31\%$. Diese Variabilitäten sind wesentlich höher als in der Ausgangsstudie von Moertel und Hanley (26) und leicht ausreichend um fehlerhafte Einteilungen in die entsprechenden Kriterien zuzulassen. (52)

Die hier angesprochene Studie von Moertel und Hanley aus 1976 beschäftigt sich ebenso mit der Intra- und Interobservervariabilität. Eine ausführliche Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte bereits in Kapitel 4.1.1. (26)

Von Gurland und Johnson wurden grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Fehlklassifikation eines Tumors aufgeführt. Erstens kann rein durch den Messfehler in Progression/Regression trotz fehlender tatsächlicher Größenveränderung eingeteilt werden und zweitens besteht die Möglichkeit eine wirklich vorhandene Tumorveränderung nicht als solche zu erkennen und in SD einzuteilen. (51)

Später wurden durch die moderne Schnittbildgebung die Messunterschiede etwas geringer. Hopper et al. konnten 1996 zeigen, dass sich die InterOV bzw. IntraOV im Vergleich zu früheren Studien mit 15% respektive 6% etwas verringert hat. Aber jetzt kam hinzu, dass sich die Untersuchenden in der Auswahl der zu messenden

Läsionen mit 23% wenig einig waren. Neunundvierzig Prozent der Tumore wurden nur von einem einzigen Untersuchenden gemessen und 28% von Zweien. (494)

In einer sehr detaillierten Studie von Erasmus et al. werden die Messfehler von WHO-Kriterien und RECIST miteinander verglichen. Dabei kann bestätigt werden, dass die InterOV wesentlich größer als die IntraOV ist und RECIST einen Vorteil gegenüber den WHO-Kriterien aufweist. Fehlerhafte Einteilungen in PD entstehen bei RECIST in 29,75% (InterOV) und 9,50% (IntraOV) bzw. bei WHO in 42,50% (InterOV) und 20,50% (IntraOV). Im Gegensatz dazu wird in PR/CR bei RECIST zu 13,75% (InterOV) und 3,0% (IntraOV) bzw. bei WHO zu 8,25% (InterOV) und 2,50% (IntraOV) falsch kategorisiert. Diese Prozentsätze sind die Fehlklassifikationen die bei der Erfassung einzelner Läsionen entstehen. Da aber PatientInnen unter Umständen gleich mehrere Tumore haben, wurde nicht nur der Fehler bei der Einzelläsionskategorisierung, sondern auch bei der PatientInnenkategorisierung erhoben. Das heißt wo PatientInnen mehrere Tumore vorweisen können wurde der Messfehler der Summe der Läsionen und somit die patientInnenbezogene Fehlklassifikation errechnet. Diese unterscheidet sich jedoch nicht nennenswert von oben angeführten Prozentwerten. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass Tumorkontur und -form zwar einen deutlichen Einfluss auf die Messungen haben, aber auch hierbei die InterOV ein größeres Problem als die IntraOV darstellt. (128)

Nebenbei sind hier auch gut die Unzulänglichkeiten niedriger Schwellwerte zu erkennen. Es wird wesentlich häufiger PD fehlklassifiziert als PR/CR, da der Grenzwert niedriger ist und somit geringere Messfehler bereits schlagend werden. Dies ist im Grunde genau das von Lavin und Flowerdew angesprochene Problem (Kapitel 4.1.4.1) (52). (128)

Eine interessante Studie von Oxnard et al. reduzierte, ohne Wissen der UntersucherInnen, die Zeit zwischen den beiden CT-Untersuchungen auf nur ca. 8min und zeigte, dass trotz dieses kurzen Abstandes es nicht möglich ist die Messergebnisse konstant zu halten. Dabei wurde sogar in 3% der Fälle die Schwelle für PD lt. RECIST erreicht. Die mediane Reduktion bzw. Zunahme betrug -4,2% respektive +4,3%, die Extremwerte rangierten jedoch von einer 23% Reduktion bis zu einer 31% Zunahme. Relativ gesehen kommt es bei kleineren Läsionen zu größeren Schwankungen, d.h. bei Tumoren unter 3cm maximalem Durchmesser wurde PD sogar in 6% der Fälle erreicht, während größere Läsionen

nur zu 1% reklassifiziert wurden. In den RECIST 1.1 wird zumindest partiell auf diese Problematik bereits durch Forderung einer absoluten Mindestzunahme der SLD von 5mm, um PD zu deklarieren, eingegangen (7,495,496). Der Messfehler ist in diesem Fall natürlich nicht exklusiv auf die UntersucherInnen zurückzuführen, da hier die Bildgebung ebenfalls eine Rolle spielt, jedoch führt sich dadurch z.B. die Aussage von Choi et al., Tumore könnten auf Zehntel Millimeter genau gemessen und somit die Grenzwerte reduziert werden, ad absurdum (21,75). Als interessantes Detail am Rande wurde von Oxnard et al. errechnet, dass mit Zunahme der Anzahl der zu messenden Läsionen auch der Messfehler abnimmt. Dies wird von Yoon et al. in einer Metaanalyse der Inter- und IntraOV bei RECIST bestätigt (496). (495)

Zurzeit ist es nicht möglich den von Menschenhand eingebrachten Fehler völlig zu vermeiden, jedoch wird an diversen Automatisierungsverfahren gearbeitet, die in Zukunft eventuell eine händische Messung obsolet machen (497). Bis dahin ist die einfachste Möglichkeit den Fehler zu reduzieren die UntersucherInnen direkt zu den jeweiligen PatientInnen zuzuteilen und über die gesamte Studiendauer konstant zu halten. Damit bleibt nur die IntraOV relevant und die in einigen Studien höhere InterOV kann umgangen werden.

5.2 Erschwerte Messung durch therapeutische Nebeneffekte

Wenn man von funktionellen Kriterien absieht, steht die anatomische Größenreduktion der Tumorbelastung stellvertretend für den optimalen Nachweis eines Therapiansprechens. Die Erfassung dieser Veränderungen kann aber auf Grund verschiedener Therapien, die eventuell Kollateralschäden des umgebenden Gewebes bzw. Reaktionen des Immunsystems erzeugen, wesentlich erschwert sein. Zum Beispiel wird durch Radiotherapie und daraus folgender verstärkter Fibrosierung des Lungengewebes im Einflussbereich der Strahlung die Abgrenzung der malignen Läsion vom umgebenden Gewebe schwierig. Fehlmessungen sind in der Folge nicht auszuschließen (85). Die stereotaktische Körper-Radiotherapie (SBRT) hat ebenfalls mit diesem Problem zu kämpfen. In mehreren Studien kann gezeigt werden, dass die Abgrenzung des fibrosierten benignen Gewebes zu Tumorrezidiven deutlich erschwert ist (498–500). Flare-Phänomene und daraus folgende Größenzunahme oder verstärkte metabolische Aktivität sind auf verschiedene therapeutische Ansätze rückzuführen und bedingen eine

konsequente Einhaltung der Zeitabstände zum Ende der Therapie (24,233,501). Für viele therapie- und tumorabhängige Nebeneffekte wurden daraufhin spezifische Kriterien entwickelt, die mit dieser Problematik besser umgehen können. Das sind z.B. die Choi-Kriterien bei zystischer Transformation des GIST durch Imatinib (21), Kriterien zur Berücksichtigung der Kavitation bei therapiertem NSCLC (485,486), die LyRIC-Erweiterung der Lugano-Klassifikation (24) oder die aus den irRC und RECIST 1.1 adaptierten iRECIST (7,19,323). Zusammenfassend benötigen insbesondere Bestrahlungen, sehr spezifische Tumorentitäten, und neue Immuno- bzw. molekulare Therapeutika besondere Aufmerksamkeit.

Weitere therapie- oder tumorspezifische Probleme bei Messungen werden in den jeweiligen Kapiteln, bevorzugt in „Probleme und Unzulänglichkeiten“, behandelt.

5.3 EinzeluntersucherInnen vs. qualifizierte unabhängige Gruppe

Die grundlegende Idee hinter der Beurteilung radiologischer Daten durch ein Evaluationskomitee oder dergleichen, ist die Unabhängigkeit dieser Gruppe von PatientInnen, Institutionen und eventuellen wirtschaftlichen Interessen. Einige Studien wurden unternommen um zu zeigen, dass eine unabhängige Gruppe tatsächlich eine verbesserte Beurteilung eines etwaigen Therapieansprechens aufweist als die jeweiligen EinzeluntersucherInnen.

Zum Beispiel Thiesse et al verglichen 1997 die Evaluation des Ansprechens zwischen einem unabhängigen Evaluationskomitee (IRC) und UntersucherInnen (INV) auf Basis von 133 PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom. Dabei war die InterOV und daraus folgende Reklassifikation der PatientInnen so hoch, dass sich IRC und INV nur bei 62 PatientInnen einig waren und bei 68 uneinig (drei fielen durch ein Fehlen messbarer Läsionen aus). Größere Meinungsverschiedenheiten, d.h. komplette Reklassifikationen von SD zu PR/PD und CR/PR zu PD, gab es in 43% der Fälle, kleinere Veränderungen, wie Verschiebungen innerhalb des Ansprechens, in 8% der Fälle. Daraus folgend kamen die UntersucherInnen auf 86 bzw. das IRC auf nur 66 PatientInnen die auf die Therapie ansprechen. Dies entspricht einem Delta von 23,2%. Als Schuldige für diese große Diskrepanz werden folgende Probleme identifiziert:

- Variabilität im Messen der Tumorgröße durch schwer erkennbare Tumorgrenzen oder Nicht-Verwendung der maximalen Durchmesser bzw. fehlende Einhaltung des rechten Winkels (n=32)

- Uneinigkeit in der Auswahl der zu messenden Läsionen (n=31)
- Allgemeine Fehleranfälligkeit, wie technische Unzulänglichkeiten der radiologischen Unterlagen und fehlerhaftes Erkennen anderer Erkrankungen als Tumore

Von Thiesse et al. wird auch das Problem des kommerziellen Interesses der INV angesprochen. Ein Therapieansprechen das nur durch einzelne UntersucherInnen und eine einzige Modalität erfasst wird ist nicht mehr objektiv, sondern höchst abhängig von der ausführenden Person. Daher sollte das IRC unabhängig und wenn möglich auch nur mit anonymisierten Daten arbeiten um eine Beeinflussung möglichst gering zu halten. (42)

Belton et al. fügen dem Ganzen noch einen Punkt hinzu: Da viele Phase II und III Studien multizentrisch sind, kommen zu den üblichen Intra- und InterOV noch interinstitutionelle Variabilitäten hinzu. Sie konnten zeigen, dass einzelne unabhängige und verblindete SpezialistInnen den Beurteilungen der vor Ort befindlichen UntersucherInnen statistisch signifikant überlegen sind. (502)

Ford et al. und Tang et al. bestätigen anhand ausführlicher Reviews die Tendenz der INV das Therapieansprechen zu überschätzen. Grundsätzlich beträgt die allgemeine Diskordanz zwischen IRC und INV 22,7-29% und bei zentraler unabhängiger Revision der Daten kommt es regelmäßig zu einer Reduktion der Einteilung von PatientInnen in CR oder PR. Dies kann in der Folge natürlich Auswirkungen auf das berechnete PFS oder die TTP haben. Einen Überblick über die Ursachen der Diskrepanzen zwischen zentraler und verteilter Beurteilung des Therapiansprechens gibt Tabelle 45. (503,504)

Tabelle 45 - mögliche Ursachen der Diskordanz zwischen unabhängigem Evaluationskomitee und individuellen UntersucherInnen lt. Ford et al. (503)

Ursachen
Unterschiedliche Arbeitsschritte
unzureichende nicht-radiologische klinische Information
Behandlungsbias
Auswahl der Läsionen
fehlende Daten und keine Abmachungen wie damit umzugehen ist
Inter- und IntraOV

Datumskonventionen
Unterschiede im Training bezüglich des Studienprotokolls
Verstehen und Anwendung der Evaluationskriterien
kein Vergleich zu allen vorangegangenen Studien
Wahrnehmung neuer Läsionen
subjektive Erfassung der Nichtzielläsionen
Tumorentität
Wirksamkeit der Medikation
Präzision der Evaluationskriterien
Komplexität der Beurteilung des Therapieansprechens

Eine Studie von Ford et al. aus 2017 auf Basis NHL versucht zumindest einigen dieser Ursachen einen zahlengestützten Hintergrund zu geben. Dabei entstanden die häufigsten Reklassifikationen durch Fehlanwendung der Kriterien (INV 56% zu IRC 6%) und mangelnde Berücksichtigung zusätzlicher Daten (INV 31% zu IRC 0%), d.h. relevanter Zusatzbefunde. Auch sie untermauern die Empfehlung zur Verwendung eines IRC in der Beurteilung des Therapieansprechens in großen klinischen Studien. Zusätzlich geht man hier noch einen Schritt weiter und verlangt nach einem „Konsens-Komitee“, das IRC und INV miteinander vergleicht und so den INV praktisch Rückmeldung über ihre Effizienz und Hinweise für Verbesserungsmöglichkeiten geben kann. (505)

Als Detail am Rande kann an der Studie von Ford et al. gut erkannt werden, je komplexer ein Satz an Evaluationskriterien wird und umso mehr Untersuchungsmodalitäten in die Beurteilung einfließen, desto schwieriger wird eine korrekte Klassifikation der PatientInnen und desto wichtiger werden gut ausgebildete MitarbeiterInnen (505). Daher macht es Sinn, den Empfehlungen der WHO-Kriterien oder RECIST folgend die Daten gleich durch ein IRC beurteilen oder sie zumindest zu einem späteren Zeitpunkt von ebendiesem revidieren zu lassen (1,2,7,13) und zusätzlich in das Training der hausinternen FachspezialistInnen zu investieren (505).

5.4 Unterschiede durch fehlende Standardisierung der Untersuchungsmodalität am Beispiel der CT bei Leberläsionen

Grundsätzlich kann jede Variabilität in den Modalitäten der Untersuchung zu einer Modifikation der Ergebnisse führen, und dies auch ohne tatsächliche anatomisch-morphologische Veränderung der Erkrankung. Als Beispiel soll hier die Komplexität der Darstellung von Leberläsionen in der nativen oder kontrastmittelunterstützten CT in Kombination mit den unterschiedlichen Phasen dienen (506). Es wird gezeigt, dass mit teils erheblichen Schwankungen in der Beurteilung des Ausmaßes der Tumorbelastung, sowohl in Anzahl wie auch der Abmessungen, zu rechnen ist.

Wie Thiesse et al. 1997 in ihrer Studie nachweisen, kann die Variation des Zeitpunkts der Kontrastmittelapplikation in der CT zu einer unterschiedlichen Darstellung der zu messenden Läsionen führen. Lebermetastasen stellen hier ein besonderes Problem dar, da bei schlechtem Timing zwischen KM-Applikation und CT, durch die zentripetale Ausbreitung in manchen Läsionen, die Metastase eventuell kleiner erscheint als sie in Wirklichkeit ist, oder sie durch Deckungsgleichheit mit dem umgebenden Leberparenchym überhaupt nicht mehr aufgefunden werden kann. (42)

Nazarian et al. können diese Ergebnisse bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms weitgehend bestätigen. Hierbei wurde gezeigt, dass ein statistisch signifikanter Messunterschied besteht, wenn die Leberläsionen vor und nach Kontrastmittelgabe verglichen werden, und dies trotz ausgezeichneter InterOV der drei messenden RadiologInnen. Die Läsionen werden vor Kontrastmittelgabe durchgehend größer bemessen. Probleme ergeben sich dadurch für eine zweizeitige Evaluation des Therapieansprechens, da die RadiologInnen eventuell nur mit der Bildgebung und Messung beauftragt sind, während erst die OnkologInnen die Summe bilden und dies mit einer vorhergehenden Untersuchung vergleichen. Wenn nun in der Radiologie die Modalität der Messung nicht beibehalten wurde, kann sich dies eventuell dem Wissen der behandelnden OnkologInnen entziehen und so zu einer fehlerhaften Einteilung der PatientInnen führen. Auch nicht vergessen werden darf, dass nicht alle PatientInnen sich für eine Kontrastmittelgabe qualifizieren (Allergien, renale Insuffizienz, etc.) oder diese überhaupt verweigern, d.h. es kann die Situation entstehen in der dieser Fehler

praktisch nur durch einen Wechsel der Modalität zu umgehen ist und ein Problem in der Beurteilung, z.B. durch RECIST, darstellen kann (507). (508)

Auch in einer Studie von Van Hoe et al. kommt es zu fehlerhaften Messungen kleinerer Läsionen in der späten portalvenösen Phase der CT. Es wird vermutet, dass sich zu diesem Zeitpunkt der Kontrastierung der Randbereich der Läsion bereits isodens zum umgebenden gesunden Leberparenchym präsentiert und es somit zu einer rein optischen Verkleinerung der Abmessungen kommt (509). Diese Theorie kann von Oliver et al. bestätigt werden, die ebenfalls der nicht-kontrastierten CT einen Vorteil beim Messen konstatieren (510). Interessanterweise wird von Jee et al. in 2015 ein gegenteiliger Effekt beschrieben, da hier das Fehlen von Kontrastmittel zu einer vermeintlichen Verkleinerung der messbaren Läsionen, mit Auswirkungen auf die Beurteilung durch RECIST 1.1, geführt hat (507). Park et al. können grundsätzlich keinen statistisch signifikanten Unterschied in den verschiedenen Modalitäten erkennen, sind jedoch der Meinung, dass trotz zahlenmäßig geringer gravierender Verschiebungen innerhalb der Kriterien diese eine gewisse Relevanz darstellen, da dies einen direkten Effekt auf die Weiterführung der Therapie haben kann (511).

Zusätzlich wird je nach primärer Tumorentität über die beste Methode zur Erfassung möglichst vieler Leberläsionen in der CT diskutiert (510,512–515). In einigen dieser Studien dient das Auffinden maligner Läsionen zur verbesserten Vorbereitung einer chirurgischen Resektion, jedoch kann dieses Erkenntnis grundsätzlich auch auf das Entdecken neuer Läsionen bzw. einer Remission in einer Folgeuntersuchung während der medikamentösen Therapie umgelegt werden.

Als etwas anderen Ansatz versuchten Haider et al. mit möglichst kleiner Schichtdicke vermehrt maligne Leberläsionen unter 1,5cm Länge zu finden. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass durch eine Kollimation unter 5mm und eine Überlappung der Schichten von 50%, auf Grund des vermehrten Auffindens benigner Läsionen, kein diagnostischer Benefit mehr entsteht. (516)

Ebenfalls sollte die zur Messung verwendete Schicht der Bildgebung nicht von der anatomischen Umgebung abhängen, da sich der maximale Durchmesser des Tumors während einer Folgeuntersuchung nicht zwingend wieder an der gleichen Stelle befindet. Dies kann durch Atembewegungen, Lagerung, Konstitutionsveränderung, etc. aber auch durch irreguläres Wachstum der Läsion verursacht werden. (42)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Untersuchungen, besonders in Bezug auf klinische Studien, zu jeder Zeit mit minimalem technisch bedingtem Fehler reproduzierbar sein sollen. Dies kann nur durch eine konsequente Qualitätskontrolle und Dokumentation der Untersuchungsmodalitäten erreicht werden. Am Ende des Tages soll zu jedem Zeitpunkt, an jedem Ort, jede/r beliebige Untersucher/in nur durch exakte Anwendung der dokumentierten Bildgebung an denselben PatientInnen zum gleichen Schluss kommen.

5.5 Informationsverlust durch Kategorisierung kontinuierlicher Daten

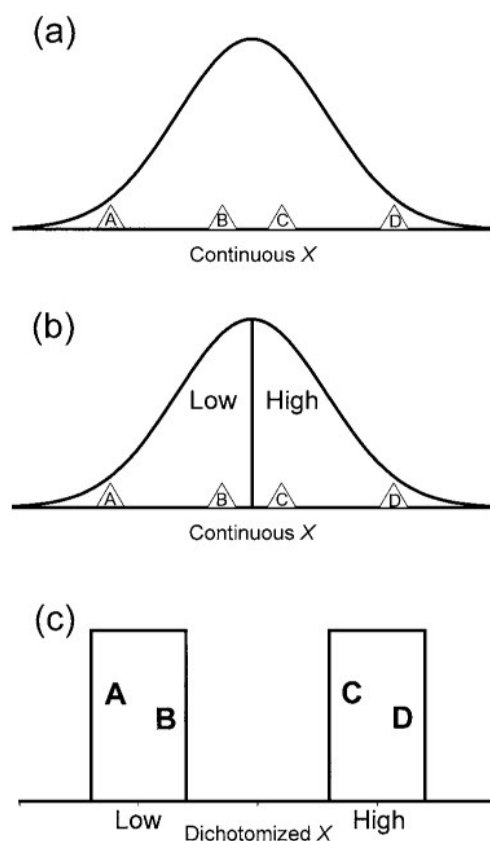


Abbildung 12 - Informationsverlust durch Dichotomisierung der Ergebnisse nach MacCallum et al. (505)

Sämtliche in dieser Arbeit aufgeführten Kriterien haben eines gemeinsam: Am Ende der Beurteilung durch die Untersuchenden steht die Einteilung in eine der unterschiedlichen Kategorien z.B. CR/PR/SD/PD. Einzig und allein PERCIST 1.0 besteht auf die Dokumentation der Veränderungen in Prozent zusätzlich zur üblichen Einteilung (15). Nun ist es nicht schwer zu erkennen, dass die zugrunde liegenden Daten eigentlich „fließend“ sind, d.h. praktisch unendlich viele Werte zwischen z.B. 0% und 100% annehmen können. Durch die Erzeugung willkürlicher Grenzwerte jedoch kommt es zur Kategorisierung eines eigentlich kontinuierlichen Wertespektrums und daher zu einem Informationsverlust.

Eine wichtige Arbeit von McCallum et al. zu dieser Thematik beschreibt recht eindrucksvoll wie es z.B. nach Medianteilung einer Normalverteilung zu irreführenden Einteilungen kommt. In Abbildung 12a kann man die Werte A, B, C und D innerhalb der Gaußschen Glockenkurve erkennen. Nun liegen B und C näher

zusammen als A und B und der Unterschied zwischen A und D ist wesentlich größer als zwischen B und C. Teilt man nun diese Kurve median und benennt die Werte darüber mit „High“ und darunter mit „Low“ (Abbildung 12b), so entsteht eine, für außenstehende BeobachterInnen ohne Kontext, eindeutige Einteilung (Abbildung 12c). Die Information, dass B eigentlich näher an C liegen würde geht verloren, die massive Diskrepanz zwischen A und D ist somit vermeintlich gleich dem Unterschied zwischen B und C. Die größere Differenz zwischen A und B gegenüber B und C versteckt sich nun in einer Einzelkategorie, d.h. hier gehen große Unterschiede verloren und gleichzeitig werden geringe Änderungen unnötig akzentuiert (156). Auch könnten kleinste Verschiebungen der Werte im Bereich B/C, zu einer Einteilung in der anderen Kategorie führen. Umgekehrt könnte einfach der Grenzwert, von median in eine der beiden Richtungen verschoben und so die Kategorisierung nach Belieben gerichtet bzw. im Extremfall das Optimum absichtlich gesucht werden (517). In all diesen Fällen bleibt den BeobachterInnen nur mehr eine fertige Einteilung ohne Möglichkeit den unmodifizierten zugrunde liegenden Datensatz zu betrachten. MacCallum et al. konkludieren, dass kein wie auch immer gearteter Vorteil durch Dichotomisierung der Daten entsteht. (518) Der Informationsverlust durch konservative Kategorisierung wird Royston et al. mittels χ^2 -Test nachgewiesen. Dabei wird gezeigt, dass je rudimentärer die Einteilung erfolgt, desto größer und je korrekter die statistische Aufarbeitung der kontinuierlichen Daten, desto kleiner ist der Informationsverlust. (517)

Die statistisch nicht haltbaren Begründungen hinter der Verwendung von Kategorien setzen sich lt. MacCallum et al. wie folgt zusammen:

- Die Untersuchenden sind sich der Problematik schlicht und einfach nicht bewusst oder kennen keine besser geeigneten statistischen Tests.
- Wenn eine Vereinfachung des statistischen Tests, in diesem Falle die Einteilung in Kategorien, trotzdem die Signifikanz des Ergebnisses beweisen kann, ist dies noch beeindruckender und robuster. Der Schluss daraus wäre, umso konservativer der statistische Test, desto besser. Dieser Argumentation folgend, könnte man kleinere Studienpopulationen und ungenauere Messungen verwenden, da dann ein eventuelles Ergebnis noch viel aussagekräftiger wäre.

- Die Dichotomisierung erzeugt eine höhere Korrelation der miteinander zu vergleichenden Werte.
- Kategorisierung simplifiziert die Ergebnisse und macht sie leichter lesbar.
- Die Kategorien repräsentieren die zugrunde liegenden Daten besser. (518)

Es werden jedoch auch legitime Möglichkeiten der Einteilung in Kategorien diskutiert. Diese beinhalten die Analyse extremer Werte, d.h. die miteinander zu vergleichenden Daten befinden sich hauptsächlich an den beiden Enden der Skala und dazwischen ist nichts vorhanden. Von MacCallum et al. wird hier das Beispiel Raucher/Nichtraucher gebracht, wobei streng genommen auch hier zwar Nichtraucher mit Null praktisch das eine Extrem bilden, jedoch Raucher sehr wohl noch nach z.B. „pack years“ unterteilbar wären (518). Die zweite Möglichkeit ist einfach die Dichotomisierung der Daten per se untersuchen zu wollen um zu sehen, ob dies für eine gegebene Fragestellung funktioniert oder nicht. Und drittens wenn die zugrunde liegende Variable, unter diversen Bedingungen, wirklich dichotom oder kategorisierbar ist. (519)

Eigentlich wurde bereits im Jahr 1981, ca. im Zeitrahmen der Publikation der WHO-Kriterien, von Lavin vorgeschlagen das Zahlenverhältnis der Tumorabmessungen der Ausgangsbasis zu Folgeuntersuchungen zu dokumentieren und von einer Einteilung in Kategorien abzusehen. Die so erhaltenen Daten ($\text{Abmessungen}_{\text{Nachbeobachtung}} \text{ durch } \text{Abmessungen}_{\text{Ausgangsbasis}}$) sind praktisch kontinuierlicher Natur, und je nachdem ob sie annähernd in eine Log-Normalverteilung gebracht werden können oder nicht, werden dazu passende statistische Tests vorgeschlagen. In Lavins Fall basierten die Berechnungen auf Läsionen eines Magenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Als wichtiger Vorteil in der Verwendung kontinuierlicher Daten mit Log-Normalverteilung wird die Reduktion der Studienpopulation diskutiert. Dies wurde auch bereits 1960 in den ersten jemals publizierten Richtlinien zur Standardisierung des Studiendesigns bei Chemotherapien von Zubrod et al. erkannt (520). (521)

Zurzeit sind große Studien in denen kontinuierliche Daten zu Wasserfall- oder gar zu den von Booth et al. (522) vorgeschlagenen „Spiderdiagrammen“ verarbeitet werden, um so das Therapieansprechen qualitativ aufzubereiten, eher die Ausnahme als die Regel (495,523,524). Karrison et al. beschreiben, unter Berücksichtigung der obigen relevanten Erkenntnisse und mit Bezug auf Lavin

(521), wie eine Phase II-Studie ohne Kategorisierung theoretisch aufgebaut sein kann (156). Wie LoRusso et al. jedoch festhalten sind auch Wasserfall- und Spider-Diagramme nicht unfehlbar, da sie je nach gewählter Messbasis die LeserInnen optisch täuschen können (525).

Unter Berücksichtigung dieser Studienlage wird meiner Meinung nach das Problem der Kategorisierung offensichtlich. Ein Extrembeispiel: Wenn PatientInnen sich knapp in den Bereichen der Grenzwerte bewegen, können minimale Änderungen, eigentlich reicht der allgegenwärtige Messfehler, schon zu Fehlklassifikationen führen. Nun sind PatientInnen mit mit einer Reduktion der SLD lt. RECIST 1.1 von 30% noch SD, während andere bei 31% bereits in eine PR fallen. Hier ist natürlich noch nicht das Ende der Überlegung erreicht, da nun diese 31%-PatientInnen als PR praktisch auf einer Stufe mit denen stehen, die eine Reduktion von 99% vorweisen können. Eine CR wird nämlich erst erreicht, wenn der völlige Normalzustand wiederhergestellt ist. Natürlich ist dies rein theoretisch und etwas übertrieben, aber ich denke es ist gut erkennbar, welche Problematik hier überblicksmäßig aufgezeigt werden soll. Daher soll in zukünftigen Aktualisierungen der diversen Evaluationskriterien von einer Kategorisierung abgesehen bzw. zumindest die Verwendung adäquater statistischer Tests mit kontinuierlichen Daten forciert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Bd. 48. Geneva: WHO Offset Publication; 1979.
2. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1. Jänner 1981;47(1):207–14.
3. Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry - UCM268555.pdf [Internet]. [zitiert 19. Jänner 2017]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM268555.pdf>
4. Guidance for Industry - ucm071590.pdf [Internet]. [zitiert 19. Jänner 2017]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
5. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man - WC500137128.pdf [Internet]. [zitiert 19. Jänner 2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
6. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man - WC500203320.pdf [Internet]. [zitiert 19. Jänner 2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, u. a. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Jänner 2009;45(2):228–47.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, u. a. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Februar 2007;25(5):579–86.
9. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, u. a. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 1. Februar 2009;115(3):616–23.
10. Mabile M, Vanel D, Albiter M, Le Cesne A, Bonvalot S, Le Péchoux C, u. a. Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol*. Februar 2009;69(2):204–8.
11. Cheson BD. Rethinking Clinical Response and Outcome Assessment in a Biologic Age. *Curr Oncol Rep*. 1. Juni 2015;17(6):27.
12. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, Ollivier L, King DM, Johnson R, u. a. Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus

- statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer*. 14. Juni 2004;90(12):2256–60.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, u. a. 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*. 2. Februar 2000;92(3):205–16.
 14. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, u. a. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Dezember 1999;35(13):1773–82.
 15. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2009;50 Suppl 1:122S–50S.
 16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, u. a. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. September 2001;35(3):421–30.
 17. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, u. a. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 21. Mai 2008;100(10):698–711.
 18. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. Februar 2010;30(1):52–60.
 19. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, u. a. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*. 1. Dezember 2009;15(23):7412–20.
 20. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, u. a. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. März 2017;18(3):e143–52.
 21. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, u. a. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2007;25(13):1753–9.
 22. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, u. a. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. April 1999;17(4):1244.

23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, u. a. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 20. September 2014;32(27):3059–67.
24. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, u. a. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 24. November 2016;128(21):2489–96.
25. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, u. a. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 3. April 2017;
26. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer*. Juli 1976;38(1):388–94.
27. Gurland J, Johnson RO. Case for using only maximum diameter in measuring tumors. *Cancer Chemother Rep*. März 1966;50(3):119–24.
28. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer*. März 1977;39(3):1289–94.
29. National Cancer Institute (U S.) Breast Cancer Task Force, United States Public Health Service. Breast cancer: suggested protocol guidelines for combination chemotherapy trials and for combined modality trials. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1978. 48 S.
30. Yoshida S, Miyata Y, Ohtsu A, Boku N, Shirao K, Shimada Y. Significance of and problems in adopting response evaluation criteria in solid tumor RECIST for assessing anticancer effects of advanced gastric cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 27. Dezember 2000;3(3):128–33.
31. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Steward W, Verweij J, Mouridsen H. Selection of large and objectively measurable target lesions in EORTC phase II trials: impact on recruitment and response rate. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1993;29A(14):1943–7.
32. Fritz AG, Herausgeber. International classification of diseases for oncology: ICD-O. Third edition, First revision. Geneva: World Health Organization; 2013. 242 S.
33. Fornage BD. Measuring masses on cross-sectional images. *Radiology*. April 1993;187(1):289.
34. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, u. a. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 31. Juli 2003;349(5):427–34.

35. Husband JE, Golding SJ. Computed tomography of the body: when should it be used? *Br Med J Clin Res Ed.* 2. Jänner 1982;284(6308):4–8.
36. Husband JE. Role of the CT scanner in the management of cancer. *Br Med J Clin Res Ed.* 16. Februar 1985;290(6467):527–30.
37. Bellamy EA, Nicholas D, Ward M, Coombes RC, Powles TJ, Husband JE. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast. *Clin Radiol.* Juli 1987;38(4):351–5.
38. Husband JE, Guy R. Magnetic resonance imaging in oncology. *Gut.* Dezember 1992;33(12):1587–9.
39. Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RT, Reznik RH. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *Br J Radiol.* November 2000;73(875):1178–84.
40. Husband JE. Monitoring tumour response. *Eur Radiol.* 1996;6(6):775–85.
41. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, u. a. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst.* 17. März 1999;91(6):523–8.
42. Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D, Négrier S, Savary J, Pignard K, u. a. Response rate accuracy in oncology trials: reasons for interobserver variability. Groupe Français d'Immunothérapie of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Dezember 1997;15(12):3507–14.
43. Husband JE, Hawkes DJ, Peckham MJ. CT estimations of mean attenuation values and volume in testicular tumors: a comparison with surgical and histologic findings. *Radiology.* August 1982;144(3):553–8.
44. King DM. Ovarian cancer — difficulties in monitoring response. *Cancer Imaging.* 2001;2(1):34–6.
45. Choi J-H, Ahn M-J, Rhim H-C, Kim J-W, Lee G-H, Lee Y-Y, u. a. Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* Oktober 2005;37(5):290–3.
46. Breur K. Growth rate and radiosensitivity of human tumours. I. Growth rate of human tumours. *Eur J Cancer.* Juni 1966;2(2):157–71.
47. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* November 1956;76(5):988–1000.
48. Spratt JS, Spratt TL. Rates of Growth of Pulmonary Metastases and Host Survival. *Ann Surg.* Februar 1964;159:161–71.

49. Watson JV. What does „response“ in cancer chemotherapy really mean? *Br Med J Clin Res Ed.* 4. Juli 1981;283(6283):34–7.
50. Tannock I, Murphy K. Reflections on medical oncology: an appeal for better clinical trials and improved reporting of their results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Jänner 1983;1(1):66–70.
51. Gurland J, Johnson RO. How reliable are tumor measurements? *JAMA.* 29. November 1965;194(9):973–8.
52. Lavin PT, Flowerdew G. Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. *Cancer.* 1. September 1980;46(5):1286–90.
53. Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* September 1984;2(9):1040–6.
54. Howell A, Mackintosh J, Jones M, Redford J, Wagstaff J, Sellwood RA. The definition of the „no change“ category in patients treated with endocrine therapy and chemotherapy for advanced carcinoma of the breast. *Eur J Cancer Clin Oncol.* Oktober 1988;24(10):1567–72.
55. Bachman AL, Sproul EE. Correlation of radiographic and autopsy findings in suspected metastases in the spine. *Bull N Y Acad Med.* Februar 1955;31(2):146–8.
56. Lachman E. Osteoporosis: The potentialities and limitations of its roentgenologic diagnosis. *Am J Roentgenol.* 1955;74:712–5.
57. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol.* April 1967;18(2):158–62.
58. Thrall JH, Ellis BI. Skeletal metastases. *Radiol Clin North Am.* November 1987;25(6):1155–70.
59. Charkes ND, Young I, Sklaroff DM. The pathologic basis of the strontium bone scan. Studies following administration of strontium chloride Sr 85 and strontium nitrate Sr 85. *JAMA.* 9. Dezember 1968;206(11):2482–8.
60. Loeffler RK, DiSimone RN, Howland WJ. Limitations of bone scanning in clinical oncology. *JAMA.* 22. Dezember 1975;234(12):1228–32.
61. Condon BR, Buchanan R, Garvie NW, Ackery DM, Fleming J, Taylor D, u. a. Assessment of progression of secondary bone lesions following cancer of the breast or prostate using serial radionuclide imaging. *Br J Radiol.* Jänner 1981;54(637):18–23.
62. Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, Moss DW, Rubens RD, Fogelman I. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* August 1988;29(8):1354–9.

63. Kagan AR, Bassett LW, Steckel RJ, Gold RH. Radiologic contributions to cancer management. Bone metastases. *AJR Am J Roentgenol*. August 1986;147(2):305–12.
64. Shirazi PH, Rayudu GV, Fordham EW. Review of solitary 18F bone scan lesions. *Radiology*. August 1974;112(2):369–72.
65. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology*. Dezember 1976;121(3 Pt. 1):663–7.
66. Rappaport AH, Hoffer PB, Genant HK. Unifocal bone findings by scintigraphy. Clinical significance in patients with known primary cancer. *West J Med*. September 1978;129(3):188–92.
67. Brown ML. Significance of the solitary lesion in pediatric bone scanning: concise communication. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Februar 1983;24(2):114–5.
68. Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am*. März 1990;28(2):471–83.
69. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer*. 1. Februar 1984;53(3):577–82.
70. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13 Suppl 1:S57-62.
71. Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. April 1984;142(4):773–6.
72. Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology*. Juli 1994;192(1):201–4.
73. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. Juli 2004;22(14):2942–53.
74. Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE, Liu P, Berry DA, Islam R, u. a. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 16. Februar 2010;102(4):651–7.
75. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, u. a. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2007;25(13):1760–4.
76. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, u. a. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. Dezember 1982;5(6):649–55.

77. Gehan EA, Tefft MC. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *J Natl Cancer Inst.* 2. Februar 2000;92(3):179–81.
78. Hilsenbeck SG, Von Hoff DD. Measure once or twice -- does it really matter? *J Natl Cancer Inst.* 17. März 1999;91(6):494–5.
79. Hilsenbeck SG, Von Hoff DD. RESPONSE: re: measure once or twice--does it really matter? *J Natl Cancer Inst.* 20. Oktober 1999;91(20):1780A–1781.
80. Spears CP. Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors. *Med Pediatr Oncol.* 1984;12(3):212–7.
81. Dachman AH, MacEneaney PM, Adedipe A, Carlin M, Schumm LP. Tumor size on computed tomography scans: is one measurement enough? *Cancer.* 1. Februar 2001;91(3):555–60.
82. James K, Eisenhauer E, Therasse P. Re: Measure once or twice--does it really matter? *J Natl Cancer Inst.* 20. Oktober 1999;91(20):1780–1.
83. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs.* November 1992;10(4):239–53.
84. Cortes J, Rodriguez J, Diaz-Gonzalez JA, Garzon C, Gurrpide A, Arbea L, u. a. Comparison of unidimensional and bidimensional measurements in metastatic non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 15. Juli 2002;87(2):158–60.
85. Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, Curran WJ, Hauck W. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. September 2001;51(1):56–61.
86. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, Fond A, Pellet O, Lombard-Bohas C, u. a. Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *Br J Radiol.* November 2002;75(899):903–8.
87. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, u. a. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol.* Oktober 2003;33(10):533–7.
88. Prasad SR, Saini S, Sumner JE, Hahn PF, Sahani D, Boland GW. Radiological measurement of breast cancer metastases to lung and liver: comparison between WHO (bidimensional) and RECIST (unidimensional) guidelines. *J Comput Assist Tomogr.* Juni 2003;27(3):380–4.
89. Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Ohe Y, u. a. Tumor response to chemotherapy: the validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci.* November 2003;94(11):1015–20.
90. Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. 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 Oxf Engl* 1990. Juli 2005;41(10):1426–30.
91. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Mai 2006;42(8):1031–9.
 92. Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. *Radiology*. November 2002;225(2):416–9.
 93. Warren KE, Patronas N, Aikin AA, Albert PS, Balis FM. Comparison of one-, two-, and three-dimensional measurements of childhood brain tumors. *J Natl Cancer Inst*. 19. September 2001;93(18):1401–5.
 94. Schwartz LH, Colville J a. C, Ginsberg MS, Wang L, Mazumdar M, Kalaigian J, u. a. Measuring tumor response and shape change on CT: esophageal cancer as a paradigm. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juni 2006;17(6):1018–23.
 95. Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, Schwartz LH, Heller G. Prostate cancer clinical trial end points: „RECIST“ing a step backwards. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. Juli 2005;11(14):5223–32.
 96. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, u. a. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Jänner 2009;45(2):261–7.
 97. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, u. a. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology*. November 1990;177(2):379–84.
 98. Matsuoka H, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y, Ohkura Y, Sakamoto A. Morphological characteristics of lateral pelvic lymph nodes in rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. September 2007;392(5):543–7.
 99. Kobayashi J, Kitamura S. Evaluation of lymph nodes on computed tomography images in epidermoid lung cancer. *Intern Med Tokyo Jpn*. Juni 1995;34(6):507–13.
 100. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology*. März 1994;190(3):807–11.
 101. Eisenhauer EA. Response evaluation: beyond RECIST. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juli 2007;18 Suppl 9:ix29-32.
 102. Schwartz LH, Mazumdar M, Brown W, Smith A, Panicek DM. Variability in response assessment in solid tumors: effect of number of lesions chosen for measurement. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. Oktober 2003;9(12):4318–23.

103. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, u. a. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Jänner 2009;45(2):248–60.
104. Hillman SL, An M-W, O’Connell MJ, Goldberg RM, Schaefer P, Buckner JC, u. a. Evaluation of the Optimal Number of Lesions Needed for Tumor Evaluation Using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: A North Central Cancer Treatment Group Investigation. *J Clin Oncol*. 1. Juli 2009;27(19):3205–10.
105. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, Sumner JE. CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: determining the ideal number of target lesions to measure. *AJR Am J Roentgenol*. April 2006;186(4):1067–70.
106. Schwartz LH, Panicek DM, Mazumdar M. Measuring hepatic metastases to colon cancer. *AJR Am J Roentgenol*. November 2006;187(5):W552; author reply W553.
107. Genereux GP, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *AJR Am J Roentgenol*. Juni 1984;142(6):1095–100.
108. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 1985;144(2):261–5.
109. Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, u. a. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol*. April 1988;150(4):771–6.
110. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*. August 1991;180(2):319–22.
111. Einstein DM, Singer AA, Chilcote WA, Desai RK. Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. Mai 1991;11(3):457–72.
112. Steinkamp HJ, Hosten N, Richter C, Schedel H, Felix R. Enlarged cervical lymph nodes at helical CT. *Radiology*. Juni 1994;191(3):795–8.
113. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology*. Februar 1995;194(2):349–55.
114. Grubnic S, Vinnicombe SJ, Norman AR, Husband JE. MR evaluation of normal retroperitoneal and pelvic lymph nodes. *Clin Radiol*. März 2002;57(3):193-200; discussion 201-204.
115. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB, Francis IR, Bookstein FL. Mediastinal lymph node detection and sizing at CT and autopsy. *AJR Am J Roentgenol*. September 1986;147(3):469–72.

116. Schnyder PA, Gamsu G. CT of the pretracheal retrocaval space. *AJR Am J Roentgenol.* Februar 1981;136(2):303–8.
117. Glazer GM, Orringer MB, Gross BH, Quint LE. The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* Juni 1984;142(6):1101–5.
118. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, u. a. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juli 2016;62:132–7.
119. van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* Jänner 2004;43(1):63–9.
120. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Februar 2004;15(2):257–60.
121. Cheng L, Tunariu N, Collins DJ, Blackledge MD, Riddell AM, Leach MO, u. a. Response evaluation in mesothelioma: Beyond RECIST. *Lung Cancer Amst Neth.* Dezember 2015;90(3):433–41.
122. Monetti F, Casanova S, Grasso A, Cafferata MA, Ardizzoni A, Neumaier CE. Inadequacy of the new Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: report of four cases. *Lung Cancer Amst Neth.* Jänner 2004;43(1):71–4.
123. Nowak AK. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* Juli 2005;49 Suppl 1:S37-40.
124. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, Cappuzzo F, De Vincenzo F, Cavina R, u. a. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* Oktober 2007;33(6):533–41.
125. Cheng X, Gou H-F, Liu J-Y, Luo D-Y, Qiu M. Clinical significance of serum CA125 in diffuse malignant mesothelioma. *SpringerPlus.* 2016;5:368.
126. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, u. a. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. September 2003;39(14):2012–20.
127. Reichardt P, Schneider U, Stroszczyński C, Pink D, Hohenberger P. Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol.* Februar 2004;57(2):215–7.
128. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, u. a. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. Juli 2003;21(13):2574–82.

129. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep.* Juli 2005;7(4):307–11.
130. Eugene T, Corradini N, Carlier T, Dupas B, Leux C, Bodet-Milin C. ¹⁸F-FDG-PET/CT in initial staging and assessment of early response to chemotherapy of pediatric rhabdomyosarcomas. *Nucl Med Commun.* Oktober 2012;33(10):1089–95.
131. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MK, u. a. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. *J Natl Cancer Inst.* 20. September 2000;92(18):1534–5.
132. Rustin GJS. Use of CA-125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15. Mai 2003;21(10 Suppl):187s–193s.
133. Gronlund B, Høgdall C, Hilden J, Engelholm SA, Høgdall EVS, Hansen HH. Should CA-125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15. Oktober 2004;22(20):4051–8.
134. Rustin GJS, Bast RC, Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, u. a. Use of CA-125 in Clinical Trial Evaluation of New Therapeutic Drugs for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 1. Juni 2004;10(11):3919–26.
135. Rustin GJS, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, u. a. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst.* 17. März 2004;96(6):487–8.
136. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, u. a. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Februar 2011;21(2):419–23.
137. Markman M. The myth of measurable disease in ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15. August 2003;21(16):3013–5.
138. Brown AL, Middleton G, MacVicar AD, Husband JE. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: changes on treatment and correlation with response to therapy. *Clin Radiol.* Juli 1998;53(7):493–501.
139. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol.* November 2001;74(887):983–6.
140. Ciray I, Lindman H, Aström KG, Bergh J, Ahlström KH. Early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with MR imaging. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. März 2001;42(2):198–206.

141. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *The Prostate*. 1. Oktober 2005;65(2):178–87.
142. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM, u. a. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Oktober 2014;50(15):2519–31.
143. Kimura M, Tominaga T. Outstanding problems with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2002;9(2):153–9.
144. McHugh K, Kao S. Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST): problems and need for modifications in paediatric oncology? *Br J Radiol*. 1. Juli 2003;76(907):433–6.
145. Schwartz LH, Mazumdar M, Wang L, Smith A, Marion S, Panicek DM, u. a. Response assessment classification in patients with advanced renal cell carcinoma treated on clinical trials. *Cancer*. 15. Oktober 2003;98(8):1611–9.
146. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol*. April 2004;57(4):358–65.
147. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Juli 1990;8(7):1277–80.
148. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, u. a. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. April 2010;28(11):1963–72.
149. Moon L, McHugh K. Advances in paediatric tumour imaging. *Arch Dis Child*. Juni 2005;90(6):608–11.
150. Barnacle AM, McHugh K. Limitations with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidance in disseminated pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. Februar 2006;46(2):127–34.
151. Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer*. Mai 2006;6(5):409–14.
152. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. Mai 1998;4(5):1079–86.
153. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, u. a. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 11. Jänner 2007;356(2):125–34.

154. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. November 2004;22(22):4442–5.
155. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, u. a. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24. Juli 2008;359(4):378–90.
156. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 3. Oktober 2007;99(19):1455–61.
157. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, u. a. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Jänner 1999;17(1):25–30.
158. Armato SG, Nowak AK, Francis RJ, Kocherginsky M, Byrne MJ. Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. August 2014;9(8):1187–94.
159. Ak G, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, Ozkan R, Ozden H. Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. April 2010;74(1):130–5.
160. Liu F, Zhao B, Krug LM, Ishill NM, Lim RC, Guo P, u. a. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Juni 2010;5(6):879–84.
161. Lopci E, Zucali PA, Ceresoli GL, Perrino M, Giordano L, Gianoncelli L, u. a. Quantitative analyses at baseline and interim PET evaluation for response assessment and outcome definition in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. April 2015;42(5):667–75.
162. Kanemura S, Kuribayashi K, Funaguchi N, Shibata E, Mikami K, Doi H, u. a. Metabolic response assessment with 18F-FDG-PET/CT is superior to modified RECIST for the evaluation of response to platinum-based doublet chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. Jänner 2017;86:92–8.
163. Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*. Mai 1995;21(3):215–45.
164. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, u. a. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 13. Oktober 1983;309(15):883–7.
165. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. April 1996;7(4):361–4.

166. Eisenhauer EA. Optimal assessment of response in ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Dezember 2011;22 Suppl 8:viii49-viii51.
167. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhardt R, u. a. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology*. Februar 1989;170(2):329–32.
168. Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. November 1995;31A(12):1924–7.
169. Kalender WA. *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. John Wiley & Sons; 2011. 374 S.
170. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. Springer Science & Business Media; 2004. 908 S.
171. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Oktober 1978;19(10):1154–61.
172. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. Oktober 1989;5(5):303-311; discussion 312-313.
173. de Geus-Oei LF, Laarhoven V, M HW, Visser EP, Hermsen R, Hoorn V, u. a. Chemotherapy response evaluation with FDG–PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol*. 1. Februar 2008;19(2):348–52.
174. Ma WW, Jacene H, Song D, Vilardell F, Messersmith WA, Laheru D, u. a. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Correlates With Akt Pathway Activity but Is Not Predictive of Clinical Outcome During mTOR Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol*. 1. Juni 2009;27(16):2697–704.
175. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, u. a. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. September 2008;49(9):1693–701.
176. Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, Kijewski MF, Israel DA, Demetri GD, u. a. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol*. Dezember 2007;189(6):W324-330.
177. de Geus-Oei L-F, van der Heijden HFM, Visser EP, Hermsen R, van Hoorn BA, Timmer-Bonte JNH, u. a. Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Oktober 2007;48(10):1592–8.

178. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Februar 2003;44(2):224–39.
179. Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, Fedenko A, Conti PS. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med*. Jänner 2008;33(1):8–13.
180. Tan MCB, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM. Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. September 2007;11(9):1112–9.
181. Rozental JM, Levine RL, Mehta MP, Kinsella TJ, Levin AB, Algan O, u. a. Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mai 1991;20(5):1053–60.
182. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, u. a. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. August 1991;32(8):1485–90.
183. Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ, Dobkin JA. Glucose uptake by gliomas after treatment. A positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. Dezember 1989;46(12):1302–7.
184. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Juni 2001;19(11):2797–803.
185. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, Sabri O, Zimmy M, Wagenknecht G, u. a. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 1998;39(5):815–22.
186. Coleman RE, Delbeke D, Guiberteau MJ, Conti PS, Royal HD, Weinreb JC, u. a. Concurrent PET/CT with an integrated imaging system: intersociety dialogue from the Joint Working Group of the American College of Radiology, the Society of Nuclear Medicine, and the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance. *J Am Coll Radiol JACR*. Juli 2005;2(7):568–84.
187. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, u. a. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2006;47(5):885–95.
188. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, u. a. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2006;47(6):1059–66.
189. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, u. a. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG

- whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Dezember 2008;35(12):2320–33.
190. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. August 2016;280(2):576–84.
191. Graham MM, Wahl RL, Hoffman JM, Yap JT, Sunderland JJ, Boellaard R, u. a. Summary of the UPICT Protocol for 18F-FDG PET/CT Imaging in Oncology Clinical Trials. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2015;56(6):955–61.
192. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2004;45(5):784–8.
193. DHSS/MRC Group on Obesity Research., James WPT, Waterlow JC. Research on obesity: a report of the DHSS/MRC group. London: H.M.S.O.; 1976. ix, 94 p.
194. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051–65.
195. Tahari AK, Chien D, Azadi JR, Wahl RL. Optimum lean body formulation for correction of standardized uptake value in PET imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. September 2014;55(9):1481–4.
196. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1. Juli 1972;25(6):329–43.
197. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, Weber WA. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. November 2004;31(11):1471–8.
198. Menda Y, Bushnell DL, Madsen MT, McLaughlin K, Kahn D, Kernstine KH. Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy. *Nucl Med Commun*. Oktober 2001;22(10):1077–81.
199. Viner M, Mercier G, Hao F, Malladi A, Subramaniam RM. Liver SULmean at FDG PET/CT: interreader agreement and impact of placement of volume of interest. *Radiology*. Mai 2013;267(2):596–601.
200. Tahari AK, Paidpally V, Chirindel A, Wahl RL, Subramaniam RM. Two-time-point FDG PET/CT: liver SULmean repeatability. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2015;204(2):402–7.
201. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, u. a. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. September 2007;48(9):1449–58.
202. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, u. a. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or

- chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. April 2003;21(7):1285–92.
203. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Wirth A, Rischin D, Ball DL. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer Amst Neth*. Juli 2005;49(1):95–108.
204. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, u. a. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. August 2013;54(8):1202–8.
205. Lau LF, Murone C, Williams DS, Standish R, Lee ST, Christophi C, u. a. Metabolic response evaluation for colorectal liver metastases and correlation to pathologic response and tumour markers. *ANZ J Surg*. 24. Juli 2016;
206. Michl M, Lehner S, Paprottka PM, Ilhan H, Bartenstein P, Heinemann V, u. a. Use of PERCIST for Prediction of Progression-Free and Overall Survival After Radioembolization for Liver Metastases from Pancreatic Cancer. *J Nucl Med*. 1. März 2016;57(3):355–60.
207. Skougaard K, Nielsen D, Jensen BV, Hendel HW. Comparison of EORTC criteria and PERCIST for PET/CT response evaluation of patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juli 2013;54(7):1026–31.
208. Thacker CA, Weiss GJ, Tibes R, Blaydorn L, Downhour M, White E, u. a. 18-FDG PET/CT assessment of basal cell carcinoma with vismodegib. *Cancer Med*. Oktober 2012;1(2):230–6.
209. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, u. a. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology*. April 2012;263(1):53–63.
210. Ziai D, Wagner T, El Badaoui A, Hitzel A, Woillard JB, Melloni B, u. a. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging*. 5. März 2013;13(1):73–80.
211. Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M, u. a. Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [(18)F]fluorodeoxyglucose and [(18)F]fluorothymidine positron emission tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2011;29(13):1701–8.
212. Ding Q, Cheng X, Yang L, Zhang Q, Chen J, Li T, u. a. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). *J Thorac Dis*. Juni 2014;6(6):677–83.

213. Ordu C, Selcuk NA, Erdogan E, Angin G, Gural Z, Memis H, u. a. Does early PET/CT assesment of response to chemotherapy predicts survival in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer? *Medicine (Baltimore)*. Dezember 2014;93(28):e299.
214. Ordu C, Selcuk NA, Akosman C, Eren OO, Altunok EC, Toklu T, u. a. Comparison of metabolic and anatomic response to chemotherapy based on PERCIST and RECIST in patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(1):321–6.
215. Fledelius J, Khalil AA, Hjorthaug K, Frøkiaer J. Using positron emission tomography (PET) response criteria in solid tumours (PERCIST) 1.0 for evaluation of 2'-deoxy-2'-[18F] fluoro-D-glucose-PET/CT scans to predict survival early during treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Med Imaging Radiat Oncol*. April 2016;60(2):231–8.
216. Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, Xiao Z, Cheng Y, u. a. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Oktober 2016;43(11):1945–53.
217. Mattoli MV, Massaccesi M, Castelluccia A, Scolozzi V, Mantini G, Calcagni ML. The predictive value of (18)F-FDG PET-CT for assessing the clinical outcomes in locally advanced NSCLC patients after a new induction treatment: low-dose fractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 5. Jänner 2017;12(1):4.
218. Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, Morii E, Tomiyama N, Watabe T, u. a. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2012;53(6):872–80.
219. Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Schuster DM, Kim HS. PET response criteria for solid tumors predict survival at three months after intra-arterial resin-based 90Yttrium radioembolization therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*. November 2014;39(11):944–50.
220. Fendler WP, Lehmann M, Todica A, Herrmann K, Knösel T, Angele MK, u. a. PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. April 2015;56(4):530–7.
221. Hyun O J, Luber BS, Leal JP, Wang H, Bolejack V, Schuetze SM, u. a. Response to Early Treatment Evaluated with 18F-FDG PET and PERCIST 1.0 Predicts Survival in Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors Treated with a Monoclonal Antibody to the Insulinlike Growth Factor 1 Receptor. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2016;57(5):735–40.
222. Koshkin VS, Bolejack V, Schwartz LH, Wahl RL, Chugh R, Reinke DK, u. a. Assessment of Imaging Modalities and Response Metrics in Ewing Sarcoma:

- Correlation With Survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 29. August 2016;
223. Ho K-C, Fang Y-HD, Chung H-W, Liu Y-C, Chang JW-C, Hou M-M, u. a. TLG-S criteria are superior to both EORTC and PERCIST for predicting outcomes in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. November 2016;43(12):2155–65.
224. Maffione AM, Ferretti A, Vinjamuri S, Rubello D. The PERCIST criteria: an insightful appraisal. *Nucl Med Commun*. Juli 2013;34(7):619–20.
225. Aras M, Erdil TY, Dane F, Gungor S, Ones T, Dede F, u. a. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors. *Nucl Med Commun*. Jänner 2016;37(1):9–15.
226. Fledelius J, Khalil A, Hjorthaug K, Frøkiær J. Inter-observer agreement improves with PERCIST 1.0 as opposed to qualitative evaluation in non-small cell lung cancer patients evaluated with F-18-FDG PET/CT early in the course of chemo-radiotherapy. *EJNMMI Res*. Dezember 2016;6(1):71.
227. Boktor RR, Walker G, Stacey R, Gledhill S, Pitman AG. Reference range for inpatient variability in blood-pool and liver SUV for 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2013;54(5):677–82.
228. Kuruva M, Mittal BR, Abrar ML, Kashyap R, Bhattacharya A. Multivariate analysis of various factors affecting background liver and mediastinal standardized uptake values. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2012;27(1):20–3.
229. Yuan H, Tong DKH, Vardhanabhuti V, Khong P-L. Factors That Affect PERCIST-Defined Test-Retest Comparability. *Clin Nucl Med*. Dezember 2015;40(12):941–4.
230. Fencel P, Belohlavek O, Harustiak T, Zemanova M. The analysis of factors affecting the threshold on repeated 18F-FDG-PET/CT investigations measured by the PERCIST protocol in patients with esophageal carcinoma. *Nucl Med Commun*. November 2012;33(11):1188–94.
231. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2. Februar 2006;354(5):496–507.
232. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. *Eur Radiol*. Mai 2006;16(5):1054–65.
233. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of „metabolic flare“ to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*. Jänner 1999;26(1):51–6.
234. Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, Naughton MJ, Ellis M, Katzenellenbogen JA, u. a. PET-based estradiol challenge as a predictive

- biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Februar 2009;113(3):509–17.
235. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, u. a. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* Juni 2000;43(6):759-767; discussion 767-770.
236. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, u. a. The Role and Limitations of 18-Fluoro-2-deoxy-d-glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) Scan and Computerized Tomography (CT) in Restaging Patients with Hepatic Colorectal Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy: Comparison with Operative and Pathological Findings. *J Gastrointest Surg.* April 2007;11(4):472–8.
237. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam L-E, Lacorte L, u. a. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Dezember 2002;29(12):1639–47.
238. Hoetjes NJ, van Velden FHP, Hoekstra OS, Hoekstra CJ, Krak NC, Lammertsma AA, u. a. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* August 2010;37(9):1679–87.
239. Cysouw MCF, Kramer GM, Hoekstra OS, Frings V, de Langen AJ, Smit EF, u. a. Accuracy and Precision of Partial-Volume Correction in Oncological PET/CT Studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Oktober 2016;57(10):1642–9.
240. Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* November 1999;40(11):1771–7.
241. Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL. Reproducibility of Common Semi-quantitative Parameters for Evaluating Lung Cancer Glucose Metabolism with Positron Emission Tomography using 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-D-Glucose. *Mol Imaging Biol.* März 2002;4(2):171–8.
242. Kamibayashi T, Tsuchida T, Demura Y, Tsujikawa T, Okazawa H, Kudoh T, u. a. Reproducibility of semi-quantitative parameters in FDG-PET using two different PET scanners: influence of attenuation correction method and examination interval. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging.* Juni 2008;10(3):162–6.
243. Jacene HA, Lebourleux S, Baba S, Chatzifotiadis D, Goudarzi B, Teytelbaum O, u. a. Assessment of interobserver reproducibility in quantitative 18F-FDG PET and CT measurements of tumor response to therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* November 2009;50(11):1760–9.
244. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, u. a. Role of Optimal Quantification of FDG PET Imaging in the Clinical Practice of Radiology. *RadioGraphics.* 12. Februar 2016;36(2):481–96.

245. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JWR, Hoekstra CJ, Lammertsma AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. März 2005;32(3):294–301.
246. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. September 2004;45(9):1519–27.
247. Sattarivand M, Caldwell C, Poon I, Soliman H, Mah K. Effects of ROI Placement on PET-Based Assessment of Tumor Response to Therapy. *Int J Mol Imaging*. 2013;2013:132804.
248. Bartolozzi C, Lencioni R, Baert AL. *Liver Malignancies: Diagnostic and Interventional Radiology*. Berlin ; New York: Springer; 1999. 542 S.
249. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. November 2005;42(5):1208–36.
250. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Herausgeber. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017. 272 S.
251. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, u. a. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 15. August 1985;56(4):918–28.
252. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatol Baltim Md*. September 1998;28(3):751–5.
253. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol*. Juli 1999;31(1):133–41.
254. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
255. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, u. a. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 15. März 2002;94(6):1760–9.
256. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38(3):207–15.

257. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Juni 2014;146(7):1691–1700.e3.
258. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. April 2012;56(4):908–43.
259. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol Baltim Md*. März 2011;53(3):1020–2.
260. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, u. a. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 28. Jänner 2017;
261. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen P-J, Lin S-M, Yoshida H, u. a. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 18. März 2010;4(2):439–74.
262. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, u. a. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis Basel Switz*. 2011;29(3):339–64.
263. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2014. [Internet]. [zitiert 17. April 2017]. Verfügbar unter: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>
264. Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. Februar 2013;266(2):376–82.
265. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG), National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. Juni 2015;16(3):465–522.
266. Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, u. a. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. Juli 2010;40(7):686–92.
267. Kudo M, Ueshima K, Kubo S, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, u. a. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) (2015 Revised version). *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. Jänner 2016;46(1):3–9.
268. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271–85.

269. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. März 2005;40(3):225–35.
270. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *The Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5–13.
271. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, u. a. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1. März 2015;136(5):E359–386.
272. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. Mai 2015;19(2):223–38.
273. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Baltim Md*. August 2010;52(2):762–73.
274. Memeo R, de Blasi V, Cherkaoui Z, Dehlawi A, De' Angelis N, Piardi T, u. a. New Approaches in Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. September 2016;47(3):239–46.
275. Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom Imaging*. Juni 2011;36(3):300–14.
276. Lanza E, Donadon M, Poretti D, Pedicini V, Tramarin M, Roncalli M, u. a. Transarterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. November 2016;6(1):27–33.
277. Kim MN, Kim BK, Han K-H, Kim SU. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. März 2015;9(3):335–48.
278. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, u. a. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology Baltim Md*. April 2009;49(4):1185–93.
279. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, u. a. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. August 2006;29(4):522–9.
280. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, u. a. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. März 2007;46(3):474–81.
281. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghmai V, Lewandowski RJ, u. a. Imaging Response in the Primary Index Lesion and Clinical Outcomes Following Transarterial Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA J Am Med Assoc*. 17. März 2010;303(11):1062–9.

282. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Riaz A, Ryu RK, u. a. Radiographic Response to Locoregional Therapy in Hepatocellular Carcinoma Predicts Patient Survival Times. *Gastroenterology*. August 2011;141(2):526–535.e2.
283. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, u. a. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Februar 2011;140(2):497–507.e2.
284. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, u. a. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. Dezember 2004;40(6):1352–60.
285. Cabibbo G, Maida M, Genco C, Alessi N, Peralta M, Butera G, u. a. Survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous radio-frequency ablation (RFA) is affected by complete radiological response. *PLoS One*. 2013;8(7):e70016.
286. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, u. a. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. Jänner 2009;10(1):25–34.
287. Millar AW, Lynch KP. Rethinking clinical trials for cytostatic drugs. *Nat Rev Cancer*. Juli 2003;3(7):540–5.
288. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 6. Dezember 2003;362(9399):1907–17.
289. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2005;7(1):35–41.
290. Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review of literature. *World J Gastroenterol WJG*. 21. April 2014;20(15):4141–50.
291. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. August 1973;60(8):646–9.
292. Poon RT-P, Fan S-T, Tsang FH-F, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg*. April 2002;235(4):466–86.
293. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, u. a. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. Dezember 2011;55(6):1309–16.
294. Shim JH, Lee HC, Kim S-O, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, u. a. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma

- following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*. Februar 2012;262(2):708–18.
295. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, u. a. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol*. Juni 2013;58(6):1181–7.
296. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, u. a. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. April 2013;24(4):965–73.
297. Liu L, Wang W, Chen H, Zhao Y, Bai W, Yin Z, u. a. EASL- and mRECIST-Evaluated Responses to Combination Therapy of Sorafenib with Transarterial Chemoembolization Predict Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15. März 2014;20(6):1623–31.
298. Kim BK, Kim SU, Kim KA, Chung YE, Kim M-J, Park M-S, u. a. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Juni 2015;62(6):1304–10.
299. Ichikawa T, Machida N, Sasaki H, Tenmoku A, Kaneko H, Negishi R, u. a. Early Prediction of the Outcome Using Tumor Markers and mRECIST in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Who Underwent Transarterial Chemoembolization. *Oncology*. 2016;91(6):317–30.
300. Lencioni R, Montal R, Torres F, Park J-W, Decaens T, Raoul J-L, u. a. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate endpoint of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol*. 26. Jänner 2017;
301. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, u. a. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1. Jänner 2012;118(1):147–56.
302. Ogasawara S, Kanai F, Ooka Y, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, u. a. Initial response to sorafenib by using enhancement criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. Juni 2013;7(2):703–13.
303. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, u. a. Alternative Response Criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Sorafenib. *The Oncologist*. 1. April 2014;19(4):394–402.
304. Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, Kondo M, Numata K, Tanaka K, u. a. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in

- patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Res Notes*. 26. Oktober 2015;8:609.
305. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, u. a. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. Jänner 2007;30(1):1–15.
 306. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, u. a. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 2010;21(8):1712–7.
 307. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, u. a. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. Februar 2010;11(2):155–64.
 308. Farolfi A, Ridolfi L, Guidoboni M, Nicoletti SVL, Piciocchi S, Valmorri L, u. a. Ipilimumab in advanced melanoma: reports of long-lasting responses. *Melanoma Res*. Juni 2012;22(3):263–70.
 309. Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M, Fox PS, Miller P, Chacon J, u. a. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. Dezember 2012;18(24):6758–70.
 310. Gerber NK, Young RJ, Barker CA, Wolchok JD, Chan TA, Yamada Y, u. a. Ipilimumab and whole brain radiation therapy for melanoma brain metastases. *J Neurooncol*. Jänner 2015;121(1):159–65.
 311. Luke JJ, Donahue H, Nishino M, Giobbie-Hurder A, Davis M, Bailey N, u. a. Single Institution Experience of Ipilimumab 3 mg/kg with Sargramostim (GM-CSF) in Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res*. September 2015;3(9):986–91.
 312. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, u. a. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2016;34(13):1510–7.
 313. Khoja L, Kibiro M, Metser U, Gedye C, Hogg D, Butler MO, u. a. Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. *Br J Cancer*. 8. November 2016;115(10):1186–92.
 314. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, u. a. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Juni 2012;30(17):2046–54.

315. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, u. a. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Jänner 2013;24(1):75–83.
316. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, u. a. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 22. Dezember 2016;
317. Guidance for Industry, Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines - ucm278673.pdf [Internet]. [zitiert 2. Mai 2017]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm278673.pdf>
318. Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, u. a. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 8. Februar 2017;
319. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. Juli 2013;19(14):3936–43.
320. Nishino M, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer*. 18. Juni 2014;2:17.
321. Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. 1070P Adaptation of the immune-related response criteria: irRECIST. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl_4):iv369.
322. iRECIST | RECIST [Internet]. [zitiert 5. Mai 2017]. Verfügbar unter: <http://www.eortc.org/recist/irecist/>
323. Ferté C, Marabelle A. iRECIST: A clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 3. April 2017;
324. Le Lay J, Jarraya H, Lebellec L, Penel N. IrRECIST and iRECIST: the devil is in the details. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 5. April 2017;
325. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. Februar 2016;40:39–46.
326. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet Lond Engl*. 19. Mai 2007;369(9574):1731–41.

327. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*. April 1962;15:400–9.
328. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. Februar 2009;117(2):73–86.
329. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. September 1983;7(6):507–19.
330. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. Mai 1998;152(5):1259–69.
331. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, u. a. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 23. Jänner 1998;279(5350):577–80.
332. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, u. a. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 31. Jänner 2003;299(5607):708–10.
333. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, u. a. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. September 2003;125(3):660–7.
334. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, u. a. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. Oktober 2000;295(1):139–45.
335. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 1. August 2000;96(3):925–32.
336. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, u. a. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 5. April 2001;344(14):1052–6.
337. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, u. a. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet Lond Engl*. 27. Oktober 2001;358(9291):1421–3.
338. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, u. a. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 15. August 2002;347(7):472–80.
339. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, Stroobants S, Dumez H, Donato di Paola E, u. a. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft

- Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. September 2002;38 Suppl 5:S83-87.
340. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, u. a. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 25. Oktober 2004;364(9440):1127–34.
341. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, u. a. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Februar 2008;26(4):626–32.
342. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, u. a. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. November 2008;26(33):5360–7.
343. Casali PG, Zalcborg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay J-Y, Lindner LH, u. a. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 31. März 2017;JCO2016710228.
344. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, u. a. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. September 2000;18(18):3211–20.
345. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, u. a. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. Oktober 2002;8(10):3034–8.
346. Bechtold RE, Chen MYM, Stanton CA, Savage PD, Levine EA. Cystic changes in hepatic and peritoneal metastases from gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Abdom Imaging*. Dezember 2003;28(6):808–14.
347. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, u. a. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. März 2004;45(3):357–65.
348. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, u. a. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal

- tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. Dezember 2004;183(6):1619–28.
349. Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M, Macapinlac H, Swanston N, u. a. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Jänner 2004;45(1):17–21.
350. Goldstein D, Tan BS, Rossleigh M, Haindl W, Walker B, Dixon J. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of F-FDG gamma camera-based coincidence positron emission tomography with CT for the assessment of treatment response--an AGITG study. *Oncology*. 2005;69(4):326–32.
351. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E, u. a. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Februar 2005;32(2):153–62.
352. Chen MYM, Bechtold RE, Savage PD. Cystic changes in hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GISTs) treated with Gleevec (imatinib mesylate). *AJR Am J Roentgenol*. Oktober 2002;179(4):1059–62.
353. Chen LL, Trent JC, Wu EF, Fuller GN, Ramdas L, Zhang W, u. a. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1. September 2004;64(17):5913–9.
354. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A, u. a. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology*. Juli 2004;127(1):294–9.
355. Wakai T, Kanda T, Hirota S, Ohashi A, Shirai Y, Hatakeyama K. Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumour is associated with a second KIT mutation. *Br J Cancer*. 1. Juni 2004;90(11):2059–61.
356. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, u. a. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. Juni 2005;11(11):4182–90.
357. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, u. a. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Oktober 2006;24(29):4764–74.
358. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, DeMatteo RP, u. a. Novel V600E BRAF Mutations in Imatinib-Naive and Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. Oktober 2008;47(10):853–9.

359. Chen LL, Holden JA, Choi H, Zhu J, Wu EF, Jones KA, u. a. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Juli 2008;21(7):826–36.
360. Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri GD, Heinrich MC, u. a. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol.* September 2008;216(1):64–74.
361. Lee J-H, Kim Y, Choi J-W, Kim Y-S. Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* Dezember 2013;22(4):413–8.
362. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, Van Den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology.* Juni 2005;235(3):892–8.
363. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD, Manola J, u. a. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15. September 2007;13(18 Pt 1):5398–405.
364. Kalkmann J, Zeile M, Antoch G, Berger F, Diederich S, Dinter D, u. a. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 7. Mai 2012;12:126–35.
365. Bauer S, Joensuu H. Emerging Agents for the Treatment of Advanced, Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Status and Future Directions. *Drugs.* August 2015;75(12):1323–34.
366. Weng Z, Ertle J, Zheng S, Lauenstein T, Mueller S, Bockisch A, u. a. Choi criteria are superior in evaluating tumor response in patients treated with transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* Dezember 2013;6(6):1707–12.
367. Gavanier M, Ayav A, Sellal C, Orry X, Claudon M, Bronowicki JP, u. a. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *Eur J Radiol.* Jänner 2016;85(1):103–12.
368. Beuzit L, Edeline J, Brun V, Ronot M, Guillygomarc'h A, Boudjema K, u. a. Comparison of Choi criteria and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) for intrahepatic cholangiocarcinoma treated with glass-microspheres Yttrium-90 selective internal radiation therapy (SIRT). *Eur J Radiol.* August 2016;85(8):1445–52.

369. Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, Morosi C, Collini P, Llombart-Bosch A, u. a. Tumor response assessment by modified Choi criteria in localized high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. *Cancer*. 1. Dezember 2012;118(23):5857–66.
370. Luo Y, Chen J, Huang K, Lin Y, Chen M, Xu L, u. a. Early evaluation of sunitinib for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms via CT imaging: RECIST 1.1 or Choi Criteria? *BMC Cancer*. 23. Februar 2017;17(1):154.
371. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, Conrad CA, Lazar AJ, u. a. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*. 1. November 2011;117(21):4939–47.
372. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, u. a. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. März 2010;28(9):1502–7.
373. van der Veldt A a. M, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Haanen JB a. G, Boven E. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Br J Cancer*. 2. März 2010;102(5):803–9.
374. van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Boven E. Targeted therapies in renal cell cancer: recent developments in imaging. *Target Oncol*. Juni 2010;5(2):95–112.
375. Hittinger M, Staehler M, Schramm N, Ubleis C, Becker C, Reiser M, u. a. Course of size and density of metastatic renal cell carcinoma lesions in the early follow-up of molecular targeted therapy. *Urol Oncol*. September 2012;30(5):695–703.
376. Schmidt N, Hess V, Zumbrunn T, Rothermundt C, Bongartz G, Potthast S. Choi response criteria for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with anti-angiogenic therapies. *Eur Radiol*. März 2013;23(3):632–9.
377. Karakiewicz PI, Nott L, Joshi A, Kannourakis G, Tarazi J, Alam M. Evaluation of response from axitinib per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versus Choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *OncoTargets Ther*. 12. Mai 2016;9:2855–63.
378. Uhrig M, Hassel JC, Schlemmer H-P, Ganten M-K. Therapy response assessment in metastatic melanoma patients treated with a BRAF inhibitor: adapted Choi criteria can reflect early therapy response better than does RECIST. *Acad Radiol*. April 2013;20(4):423–9.
379. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Ramaiya NH, Hodi FS. Response assessment in metastatic melanoma treated with ipilimumab and bevacizumab: CT tumor size and density as markers for response and outcome. *J Immunother Cancer*. 2014;2(1):40.

380. Benjamin RS, Schöffski P, Hartmann JT, Van Oosterom A, Bui BN, Duyster J, u. a. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. Juli 2011;68(1):69–77.
381. Dudeck O, Zeile M, Reichardt P, Pink D. Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 2011;22(8):1828–33.
382. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, Litwin S, Lopez M, Lee J, u. a. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. April 2012;69(4):977–82.
383. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR, u. a. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol*. Juni 2013;82(6):951–8.
384. Shinagare AB, Jagannathan JP, Kurra V, Urban T, Manola J, Choy E, u. a. Comparison of performance of various tumour response criteria in assessment of regorafenib activity in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. März 2014;50(5):981–6.
385. Shinagare AB, Barysaukas CM, Braschi-Amirfarzan M, O'Neill AC, Catalano PJ, George S, u. a. Comparison of performance of various tumor response criteria in assessment of sunitinib activity in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Imaging*. Oktober 2016;40(5):880–4.
386. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, u. a. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. August 2009;27(24):3969–74.
387. Joensuu H, De Braud F, Grignagni G, De Pas T, Spitalieri G, Coco P, u. a. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer*. 24. Mai 2011;104(11):1686–90.
388. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, u. a. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 26. Jänner 2013;381(9863):295–302.
389. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, u. a. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Jänner 2014;25(1):236–40.

390. Schiavon G, Ruggiero A, Schöffski P, van der Holt B, Bekers DJ, Eechoute K, u. a. Tumor volume as an alternative response measurement for imatinib treated GIST patients. *PLoS One*. 2012;7(11):e48372.
391. Meyer M, Hohenberger P, Apfaltrer P, Henzler T, Dinter DJ, Schoenberg SO, u. a. CT-based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *Eur J Radiol*. Juni 2013;82(6):923–8.
392. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay J-Y, Casali P, Choi H, u. a. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Juli 2007;5 Suppl 2:S1–29; quiz S30.
393. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, u. a. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. April 2005;16(4):566–78.
394. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J-Y, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Mai 2008;19 Suppl 2:ii35-38.
395. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, u. a. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol*. Oktober 2008;13(5):416–30.
396. Dixon DO, McLaughlin P, Hagemester FB, Freireich EJ, Fuller LM, Cabanillas FF, u. a. Reporting outcomes in Hodgkin's disease and lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Oktober 1987;5(10):1670–2.
397. Anderson JR, Propert KJ, Harrington DP. Guidelines for reporting outcomes of lymphoma trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. März 1988;6(3):559–60.
398. Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, u. a. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol*. November 1988;29(3):152–63.
399. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, u. a. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. November 1989;7(11):1630–6.
400. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, u. a. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Mai 1990;8(5):813–9.

401. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, u. a. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 15. Juni 1996;87(12):4990–7.
402. Pfistner B, Diehl V, Greb A, Cheson B. International harmonization of trial parameters in malignant lymphoma. *Eur J Haematol Suppl*. Juli 2005;(66):53–4.
403. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, u. a. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Februar 2007;25(5):571–8.
404. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. August 2009;50(8):1257–60.
405. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, u. a. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 20. September 2014;32(27):3048–58.
406. Lewis E, Bernardino ME, Salvador PG, Cabanillas FF, Barnes PA, Thomas JL. Post-therapy CT-detected mass in lymphoma patients: is it viable tissue? *J Comput Assist Tomogr*. August 1982;6(4):792–5.
407. Stewart FM, Williamson BR, Innes DJ, Hess CE. Residual tumor masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma. Diagnostic and therapeutic implications. *Cancer*. 1. Februar 1985;55(3):620–3.
408. Surbone A, Longo DL, DeVita VT, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, u. a. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Dezember 1988;6(12):1832–7.
409. Uematsu M, Kondo M, Tsutsui T, Murase T, Yorozu A, Hiramatsu H, u. a. Residual masses on follow-up computed tomography in patients with mediastinal non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Radiol*. Mai 1989;40(3):244–7.
410. Israel O, Front D, Epelbaum R, Ben-Haim S, Jerushalmi J, Kleinhaus U, u. a. Residual mass and negative gallium scintigraphy in treated lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. März 1990;31(3):365–8.
411. Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, Peterson BA, Carter WD, Varns CL, u. a. Response criteria for NHL: importance of „normal“ lymph node size and correlations with response rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. April 2000;11(4):399–408.
412. Bryan RN. *Introduction to the Science of Medical Imaging*. Cambridge University Press; 2009. 335 S.

413. Israel O, Front D, Lam M, Ben-Haim S, Kleinhaus U, Ben-Shachar M, u. a. Gallium 67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer*. 15. Juni 1988;61(12):2439–43.
414. Kostakoglu L, Yeh SD, Portlock C, Heelan R, Yao TJ, Niedzwiecki D, u. a. Validation of gallium-67-citrate single-photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. März 1992;33(3):345–50.
415. Setoain FJ, Pons F, Herranz R, Vidal-Sicart S, Lomeña F, Ayuso C, u. a. ⁶⁷Ga scintigraphy for the evaluation of recurrences and residual masses in patients with lymphoma. *Nucl Med Commun*. Mai 1997;18(5):405–11.
416. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, Haim N, Epelbaum R, Frenkel A, u. a. Hodgkin disease: prediction of outcome with ⁶⁷Ga scintigraphy after one cycle of chemotherapy. *Radiology*. Februar 1999;210(2):487–91.
417. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, Haim N, Epelbaum R, Frenkel A, u. a. Aggressive non-Hodgkin lymphoma: early prediction of outcome with ⁶⁷Ga scintigraphy. *Radiology*. Jänner 2000;214(1):253–7.
418. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med*. Oktober 2000;27(10):1564–78.
419. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, u. a. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Juli 2005;23(21):4652–61.
420. King DJ, Dawson AA, McDonald AF. Gallium scanning in lymphoma. *Clin Radiol*. November 1980;31(6):729–32.
421. Anderson KC, Leonard RC, Canellos GP, Skarin AT, Kaplan WD. High-dose gallium imaging in lymphoma. *Am J Med*. August 1983;75(2):327–31.
422. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, Nadler LM, Stomper PC, Takvorian T, u. a. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Dezember 1990;8(12):1966–70.
423. Israel O, Mor M, Epelbaum R, Frenkel A, Haim N, Dann EJ, u. a. Clinical pretreatment risk factors and Ga-67 scintigraphy early during treatment for prediction of outcome of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 15. Februar 2002;94(4):873–8.
424. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. März 1987;28(3):288–92.
425. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, u. a. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma:

- correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. April 1991;32(4):686–91.
426. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology*. Jänner 1994;190(1):111–6.
427. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier-Borst W, van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. *Eur J Nucl Med*. Mai 1995;22(5):434–42.
428. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*. November 1998;19(11):1055–63.
429. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C, u. a. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 15. Juni 1998;91(12):4464–71.
430. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R, u. a. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nucl Nucl Med*. Februar 2001;40(1):23–30.
431. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, u. a. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. Jänner 2001;19(2):414–9.
432. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, u. a. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. September 2002;13(9):1356–63.
433. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 15. Februar 2002;94(4):879–88.
434. Friedberg JW, Fischman A, Neuberger D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, u. a. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma*. Jänner 2004;45(1):85–92.
435. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, u. a. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 1. Dezember 2006;107(11):2678–87.

436. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooff L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. April 2006;91(4):522–9.
437. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Frey KA, Shulkin BL. Comparison of (18)F Fluorodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. *Leuk Lymphoma*. April 2007;48(4):699–707.
438. Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ, u. a. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Oktober 1993;34(10):1706–10.
439. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Juli 2005;23(21):4577–80.
440. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, u. a. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Juli 2005;23(21):4643–51.
441. Hoppe RT, Advani RH, Bierman PJ, Bloomfield CD, Buadi F, Djulgegovic B, u. a. Hodgkin disease/lymphoma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. März 2006;4(3):210–30.
442. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, u. a. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Mai 2015;13(5):554–86.
443. Zelenetz AD, Advani RH, Buadi F, Cabanillas F, Caligiuri MA, Czuczman MS, u. a. Non-Hodgkin's lymphoma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. März 2006;4(3):258–310.
444. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, u. a. Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 4.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. September 2014;12(9):1282–303.
445. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, u. a. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. März 2015;13(3):326–62.
446. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, u. a. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Februar 2016;14(2):196–231.
447. Le Roux P-Y, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, u. a. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Juni 2011;38(6):1064–71.

448. Manohar K, Mittal BR, Raja S, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. April 2013;54(4):714–9.
449. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, u. a. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma--rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Februar 1986;4(2):160–4.
450. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. August 2002;43(8):1018–27.
451. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, u. a. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. Juni 2000;85(6):613–8.
452. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. November 2000;39(5–6):543–53.
453. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juli 2005;16(7):1160–8.
454. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. September 2005;16(9):1514–23.
455. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, u. a. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. April 2006;91(4):475–81.
456. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, u. a. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1. Jänner 2006;107(1):52–9.
457. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, u. a. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 2006;17(8):1296–300.
458. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, u. a. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage

- Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. August 2007;25(24):3746–52.
459. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, u. a. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. September 2010;51(9):1337–43.
460. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, u. a. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Oktober 2010;37(10):1824–33.
461. Meignan M. Interim PET in lymphoma: a step towards standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Oktober 2010;37(10):1821–3.
462. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, u. a. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. März 2011;152(5):551–60.
463. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, u. a. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10. April 2010;28(11):1896–903.
464. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, u. a. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2013;54(5):683–90.
465. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, u. a. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. September 2013;40(9):1312–20.
466. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, u. a. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. Juni 2014;99(6):1107–13.
467. Kajáry K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S, Molnár P, Lengyel Z. Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun*. Februar 2014;35(2):169–75.
468. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, Biggi A, Castagnoli A, Merli F, u. a. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol*. Juni 2015;90(6):499–503.

469. Fallanca F, Alongi P, Incerti E, Gianolli L, Picchio M, Kayani I, u. a. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. September 2016;43(10):1837–48.
470. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L, u. a. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Oktober 2006;47(10):1643–8.
471. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RKJ. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*. Oktober 2008;19(10):1770–3.
472. Pinilla I, Gómez-León N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodríguez-Vigil B, Jover-Díaz R, u. a. Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. Oktober 2011;55(5):567–75.
473. Nakamoto Y, Nogami M, Sugihara R, Sugimura K, Senda M, Togashi K. Is contrast material needed after treatment of malignant lymphoma in positron emission tomography/computed tomography? *Ann Nucl Med*. Februar 2011;25(2):93–9.
474. van Hamersvelt HP, Kwee TC, Fijnheer R, Beek FJA, de Klerk JMH, Nievelstein RAJ. Can full-dose contrast-enhanced CT be omitted from an FDG-PET/CT staging examination in newly diagnosed FDG-avid lymphoma? *J Comput Assist Tomogr*. August 2014;38(4):620–5.
475. Sabaté-Llobera A, Cortés-Romera M, Mercadal S, Hernández-Gañán J, Pomares H, González-Barca E, u. a. Low-Dose PET/CT and Full-Dose Contrast-Enhanced CT at the Initial Staging of Localized Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Clin Med Insights Blood Disord*. 17. August 2016;9:29–32.
476. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 29. November 2007;357(22):2277–84.
477. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, u. a. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 4. August 2012;380(9840):499–505.
478. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br J Radiol*. Dezember 2012;85(1020):e1316–7.
479. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. Dezember 2010;51(12):2171–80.

480. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, u. a. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. August 2005;23(22):5034–43.
481. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M, u. a. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Oktober 2013;24 Suppl 6:vi144-148.
482. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, u. a. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 20. Juni 2011;29(18):2598–607.
483. Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*. Jänner 2010;194(1):157–65.
484. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol*. Juni 2010;194(6):1470–8.
485. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, u. a. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Jänner 2009;27(3):404–10.
486. Lee HY, Lee KS, Ahn M-J, Hwang HS, Lee JW, Park K, u. a. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer Amst Neth*. Juli 2011;73(1):63–9.
487. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, u. a. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. Juni 2015;16(6):e270-278.
488. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, u. a. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. November 1999;17(11):3461–7.
489. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, u. a. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. März 2008;26(7):1148–59.

490. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, u. a. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. April 2016;34(12):1402–18.
491. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 28. Juni 2010;1:80–92.
492. Hayashi N, Costelloe CM, Hamaoka T, Wei C, Niikura N, Theriault RL, u. a. A prospective study of bone tumor response assessment in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. Februar 2013;13(1):24–30.
493. Vassiliou V, Andreopoulos D. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic skeletal disease: suggested modifications for the MDA response classification criteria. *Br J Cancer*. 7. September 2010;103(6):925–926; author reply 927.
494. Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, Schwartz TA, TenHave TR, Jozefiak JA. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *AJR Am J Roentgenol*. Oktober 1996;167(4):851–4.
495. Oxnard GR, Zhao B, Sima CS, Ginsberg MS, James LP, Lefkowitz RA, u. a. Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. August 2011;29(23):3114–9.
496. Yoon SH, Kim KW, Goo JM, Kim D-W, Hahn S. Observer variability in RECIST-based tumour burden measurements: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. Jänner 2016;53:5–15.
497. Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorato D, Rothenberg LN, Einstein S, Kijewski P, u. a. Evaluation of tumor measurements in oncology: use of film-based and electronic techniques. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Mai 2000;18(10):2179–84.
498. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, Sheng K, Benedict SH, Read PW, u. a. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Dezember 2012;84(5):1071–7.
499. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, u. a. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. März 2012;102(3):335–42.
500. Mattonen SA, Ward AD, Palma DA. Pulmonary imaging after stereotactic radiotherapy—does RECIST still apply? *Br J Radiol*. September 2016;89(1065):20160113.

501. Messiou C, Cook G, Reid AHM, Attard G, Dearnaley D, de Bono JS, u. a. The CT flare response of metastatic bone disease in prostate cancer. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1. Juni 2011;52(5):557–61.
502. Belton AL, Saini S, Liebermann K, Boland GW, Halpern EF. Tumour size measurement in an oncology clinical trial: comparison between off-site and on-site measurements. *Clin Radiol*. April 2003;58(4):311–4.
503. Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, u. a. Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Jänner 2009;45(2):268–74.
504. Tang PA, Pond GR, Chen EX. Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Jänner 2010;21(1):19–26.
505. Ford RR, Ford RW, O’Neal M, Kahl BS, Chen L, Munteanu M, u. a. Investigator and independent review committee exploratory assessment and verification of tumor response in a non-Hodgkin lymphoma study. *Leuk Lymphoma*. Juni 2017;58(6):1332–40.
506. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology*. Oktober 1996;201(1):1–14.
507. Jee HB, Park MJ, Lee HS, Park M-S, Kim M-J, Chung YE. Is Non-Contrast CT Adequate for the Evaluation of Hepatic Metastasis in Patients Who Cannot Receive Iodinated Contrast Media? *PloS One*. 2015;10(7):e0134133.
508. Nazarian LN, Park JH, Halpern EJ, Parker L, Johnson PT, Lev-Toaff AS, u. a. Size of colorectal liver metastases at abdominal CT: comparison of precontrast and postcontrast studies. *Radiology*. Dezember 1999;213(3):825–30.
509. Van Hoe L, Van Cutsem E, Vergote I, Baert AL, Bellon E, Dupont P, u. a. Size quantification of liver metastases in patients undergoing cancer treatment: reproducibility of one-, two-, and three-dimensional measurements determined with spiral CT. *Radiology*. März 1997;202(3):671–5.
510. Oliver JH, Baron RL, Federle MP, Jones BC, Sheng R. Hypervascular liver metastases: do unenhanced and hepatic arterial phase CT images affect tumor detection? *Radiology*. Dezember 1997;205(3):709–15.
511. Park JH, Nazarian LN, Halpern EJ, Feld RI, Lev-Toaff AS, Parker L, u. a. Comparison of unenhanced and contrast-enhanced spiral CT for assessing interval change in patients with colorectal liver metastases. *Acad Radiol*. August 2001;8(8):698–704.
512. Frederick MG, Paulson EK, Nelson RC. Helical CT for detecting focal liver lesions in patients with breast carcinoma: comparison of noncontrast phase, hepatic arterial phase, and portal venous phase. *J Comput Assist Tomogr*. April 1997;21(2):229–35.

513. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology*. Jänner 1998;206(1):143–50.
514. Blake SP, Weisinger K, Atkins MB, Raptopoulos V. Liver metastases from melanoma: detection with multiphase contrast-enhanced CT. *Radiology*. Oktober 1999;213(1):92–6.
515. Raptopoulos VD, Blake SP, Weisinger K, Atkins MB, Keogan MT, Kruskal JB. Multiphase contrast-enhanced helical CT of liver metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2001;11(12):2504–9.
516. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, O'Malley ME, Hanbidge AE, Redston M, u. a. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology*. Oktober 2002;225(1):137–42.
517. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 15. Jänner 2006;25(1):127–41.
518. MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ, Rucker DD. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods*. März 2002;7(1):19–40.
519. DeCoster J, Iselin A-MR, Gallucci M. A conceptual and empirical examination of justifications for dichotomization. *Psychol Methods*. Dezember 2009;14(4):349–66.
520. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnyder B, u. a. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chronic Dis*. 1. Jänner 1960;11(1):7–33.
521. Lavin PT. An alternative model for the evaluation of antitumor activity. *Cancer Clin Trials*. 1981;4(4):451–7.
522. Booth CM, Calvert AH, Giaccone G, Lobbezoo MW, Eisenhauer EA, Seymour LK. Design and conduct of phase II studies of targeted anticancer therapy: recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies (MDICT). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Jänner 2008;44(1):25–9.
523. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, u. a. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Juni 2006;24(16):2505–12.
524. Cohen EEW, Sharma MR, Janisch L, Llobrera M, House L, Wu K, u. a. A phase I study of sirolimus and bevacizumab in patients with advanced malignancies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juli 2011;47(10):1484–9.
525. LoRusso PM, Anderson AB, Boerner SA, Averbuch SD. Making the investigational oncology pipeline more efficient and effective: are we headed in

the right direction? Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15. Dezember 2010;16(24):5956–62.