



Mit neuen Software-Tools wird die Überwachung der Tumorentwicklung viel genauer.

Mit *syngo*® CT Oncology und *syngo* TrueD hat Siemens zwei wertvolle Softwarepakete für die Überwachung von Krebs entwickelt. *syngo* CT Oncology bietet festgeschriebene Algorithmen für die Segmentierung von Läsionen in beispielsweise Leber, Lunge oder Lymphknoten in Computertomographie-(CT-)Aufnahmen. Die Software kalkuliert verschiedene Tumorenparameter und kann diese mit späteren Befunden vergleichen. So können Tumormass, Wachstumsparameter und andere

Größen verfolgt werden. *syngo* TrueD wurde für die Hybridbildgebung mit PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) oder SPECT-CT (Single Photon Emission/Computertomographie) entwickelt. Damit werden Datensätze von zwei oder drei zeitversetzt aufgenommenen PET-CT-Untersuchungen automatisch abgeglichen, um sie direkt auf dem Bildschirm vergleichen zu können. Führende Krebszentren arbeiten bereits mit diesen beiden Software-Tools.

Auf einen Blick

Herausforderung:

- Steigende Datenmengen in der medizinischen Bildgebung
- Problematischer Vergleich von Primär- und Nachsorgestudien zur Bewertung des Therapieerfolgs in der Onkologie
- Unterschiedliche Kriterien für die Erfassung des Behandlungserfolgs (RECIST, WHO)
- Sehr zeitaufwändiges Ausmessen und Vergleichen von Studien

Lösung:

- Automatische Nachsorge mit *syngo* TrueD (für PET-CT) und *syngo* CT Oncology (für CT)

Ergebnis:

- Software erlaubt Vergleiche der Veränderungen sowohl von Stoffwechselaktivität als auch von Tumormass, -wachstum oder -verkleinerung
- Studien zur Beurteilung des Tumorumfanges als Kriterium für das Ansprechen auf die Behandlung geplant



„syngo CT Oncology ist eine viel schnellere Möglichkeit, Daten zu vergleichen und zu analysieren.“

Dr. Vahid Yaghmai,
Privatdozent für Radiologie,
Northwestern University,
Feinberg School of Medicine,
Chicago, Illinois, USA



Der Computer erledigt es: vollautomatische Tumorenortung

Angesichts der wachsenden Datenflut, die Computertomographie-(CT-)Scanner produzieren, stehen Radiologen täglich vor der Frage, wie sich aus den Hunderten von Schichten, die fortschrittliche CT-Systeme aus jedem Patientenscan erzeugen, der maximale Patientennutzen ziehen lässt. In der Onkologie entscheidet die gründliche, genaue und reproduzierbare Analyse eines CT-Scans über Leben und Tod. Allerdings erhöht die bloße Datenmenge die Gefahr von Überlastung und sogar Fehlern – und sorgt auch auf der Verwaltungsebene angesichts des erforderlichen Arbeitsablaufs für Kopfschmerzen. Durch die regelmäßigen Nachuntersuchungen, mit denen festgestellt wird, ob der Tumor auf die Behandlung anspricht, vervielfachen sich diese Herausforderungen noch weiter. Aber

genau dafür, nämlich für das Durchwühlen von Datenbergen, wurden Computer schließlich erfunden. Vor einigen Jahren schon wurden die CT-Anwendungen von Siemens mit der Fähigkeit ausgestattet, Tumoren automatisch zu erkennen. Jetzt kann die neue Software *syngo*® CT Oncology das Vermessen von Läsionen automatisieren, das Tumolvolumen routinemäßig berechnen und eine breite Palette genau der Datenverarbeitungen unterstützen, die für die medizinische Spitzenversorgung erforderlich sind.

Schnell, genau, einheitlich

In ersten Tests konnte diese neue Software laut Dr. Vahid Yaghmai, Privatdozent für Radiologie an der Northwestern Uni-

versity Feinberg School of Medicine in Chicago im US-Bundesstaat Illinois, mit den besten manuellen Messungen mithalten. „Unsere Erfahrung zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung von manuellen Messungen von Lymphknotentumoren und den meisten Lebertumoren mit der automatischen Messung der Software. Sie ist schnell, genau und einheitlich beim Messen von Läsionen anhand der Standards von RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] und WHO [World Health Organization].“ Yaghmai ist auch Medizinischer Direktor der CT-Abteilung am Northwestern Memorial Hospital der Northwestern University, das eine der größten onkologischen Abteilungen der USA beherbergt. Im Mai 2007 berichtete er der American Roentgen Ray Society, dass die manuellen und automatischen Segmentationen und Vermessungen von Lymphknoten in Bauch und Becken nach den RECIST- und WHO-Kriterien gut übereinstimmten. Und vor der Society of



Gastrointestinal Radiologists konnte er vermelden, dass die Software erfolgreich 22 Leberläsionen in kontrastverstärkten CT-Scans von zwölf Patienten segmentieren und vermessen konnte.

Vereinfachte Nachsorge

Ein weiterer Schlüsselvorteil von *syngo* CT Oncology ist die Verbesserung von Durchsatz und Arbeitsablauf. Um automatische Messungen von *syngo* CT Oncology zu beziehen, klickt der Radiologe einfach auf die angezeigte Läsion und bekommt sofort die Dimensionen x, y und z sowie die RECIST- und WHO-Messregionen und das Volumen der Läsion angezeigt. Flexibilität ist der Schlüssel bei *syngo* CT Oncology. Yaghmai betont auch, dass die Software dem Arzt keine Entscheidungen abnimmt, sondern ihm vielmehr erlaubt, seine bevorzugten Messstandards zu verwenden. „Die Software kann den Tumor segmentieren und korrekt vermessen, sowie die

RECIST-, WHO- und volumetrischen Daten liefern – und der Arzt sucht dann aus, womit er arbeiten möchte.“ Ein weiteres Vorteil ist die einfache Nachsorge. „Die Software kann frühere Messungen mit neuen Werten vergleichen“, so Yaghmai, „eine viel schnellere Möglichkeit, Daten zu vergleichen und zu analysieren.“ Das System zeigt bei Nachuntersuchungen frühere Daten für dieselbe Läsion an und berechnet die gegebenenfalls zwischenzeitlich aufgetretenen Veränderungen. „In großen onkologischen Zentren ist das Vermessen von Lymphknoten in mehreren Dimensionen und die Dokumentation multipler Läsionen für jede Studie sehr zeitaufwändig“, so Yaghmai. „Wenn man die Läsionen automatisch vermessen könnte, würde das den Arbeitsablauf wirklich verbessern. Sie entscheiden, welche Läsionen evaluiert werden sollen, und klicken so viele an, wie Sie möchten. Theoretisch könnte dann sogar jemand, der kein Radiologe ist, diese Läsionen in einer Nachun-

tersuchung bewerten.“ Der Arzt muss also nicht mehr nach demselben Tumor auf früheren Aufnahmen suchen und dann ermitteln, welche Schicht die jeweils größten Abmessungen für die RECIST- oder WHO-Bestimmungen zeigt – diese repetitiven Funktionen sind jetzt in der Software eingebettet. „Wenn man Patienten anhand dieser Messwerte nachuntersucht, will man auf jeden Fall einheitlich ermittelte und zuverlässige Daten, und genau die bietet die Software. Sie eliminiert praktisch menschliches Versagen und die Variationen in der Messung, die auftreten können, wenn man manuell misst“, so Yaghmai. „Trotz aller technischen Fortschritte stellen Einheitlichkeit und konstante Beurteilung in der Radiologie immer noch ein Problem dar. Viele Studien haben gezeigt, dass zwei Beobachter dieselbe Läsion unterschiedlich ausmessen. Diesen Teil der Inkonsistenz eliminiert *syngo* CT Oncology.“ Besonders wichtig könnte diese Verbesserung bei schwer messbaren, unregelmäßigen Tumoren mit schlecht abgegrenzten Rändern werden.

Bessere Patientenversorgung

Auf der praktischen Ebene kann die automatische Vermessung auch die Genauigkeit von Vergleichen verbessern, wenn der Patient das Krankenhaus wechselt. „Viele Patienten werden zuerst in einem kleinen städtischen Krankenhaus bildgebend untersucht“, so Yaghmai. „Das National Cancer Institute drängt uns, die Art und Weise zu standardisieren, in der wir Tumoren nachuntersuchen. Die Verfahren unterscheiden sich tatsächlich sehr von einem Zentrum zum anderen, und wir wollen standardisieren, wie wir Bilder akquirieren und Tumoren ausmessen. Automatische Messungen können auch den Stand der Technik in der Onkologie voranbringen, indem sie die Genauigkeit

der Tumorbewertung in klinischen Studien verbessern. Und *syngo* CT Oncology geht noch ein weiteres wichtiges Thema in der Radiologie an: Überlastung. „Die Erschöpfung der Anwender ist in der Radiologie immer ein Riesenproblem“, so Yaghami, „insbesondere mit der ständig steigenden Zahl der Schichten – von ein paar hundert auf tausend pro Studie. Die Erschöpfung spielt da eine große Rolle. Und die Anzahl der CT-Scans, die in großen Zentren wie bei uns gemacht werden, nimmt auch weiterhin zu.“

Volumen als Standardmodalität?

Schnelle, genaue und reproduzierbare Tumorsegmentation und -vermessung stellen wesentliche Fortschritte dar. Als genauso wichtig könnte sich jedoch die neue *syngo*-Funktion zur automatischen Berechnung des Tumolvolumens entpuppen. Studien haben bereits gezeigt, dass das Volumen eines Lungentumors für die Bewertung von Progression oder Regression sehr nützlich sein kann. Ähnliche Studien zu Leber-, Knochen- und Hirntumoren laufen noch. Auch wenn die Rolle des Volumens bei der Bestimmung des Tumorstatus noch genauer erforscht werden muss, „glauben wir intuitiv schon jetzt, dass es wichtig ist“, so Yaghami. „Aber bisher konnten wir diese Annahme nicht

validieren, weil die Volumenbestimmung so schwierig war.“ Bei kleinen Läsionen, die manuell nur schwer zu vermessen sind, und bei denen ein kleiner Messfehler zu erheblichen Fehlern in der Volumenberechnung führen kann, ist das Volumen besonders schwer zu erfassen. „Wenn man einen kleinen Tumor manuell vermisst, sind die Werte immer fehleranfälliger, weil er weniger kugelförmig ist und unregelmäßigere Grenzen aufweist“, so Yaghami. „Da die Software auch recht kleine Läsionen segmentieren kann, eliminiert sie diese Variabilität“, erläutert er und fügt hinzu, dass manche Studien darauf hindeuten, dass das Volumen eine wichtigere Rolle in der Nachsorge spielen sollte, je kleiner ein Tumor ist.

Obwohl noch nicht klar ist, was genau die Volumenmessung für die Onkologie künftig bedeuten wird, betont Yaghami, dass Genauigkeit und Reproduzierbarkeit an sich von unschätzbarem Wert für die Verbesserung der Patientenversorgung sind. „Wir wollen bei diesen Messungen keinen menschlichen Faktor haben“, erklärt er. „Für den Patienten sind realistische Informationen besser. Ganz gleich, ob das Volumen zu einer Standardmodalität für die Behandlungsbewertung wird oder nicht – Software wie diese wird eines Tages der Standard für alle Nachuntersuchungen bei Onkologiepatienten sein.“

Meister des Vergleichs bei der Hybridbildgebung

Bei der PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) werden Bilder zum Stoffwechsel und zur Anatomie überlagert. Tumoren werden bei dieser Hybridbildgebung nicht mehr nur anhand ihres Aussehens, sondern gemeinsam mit ihrem Metabolismus beurteilt. Mit dem Software-Paket *syngo*® TrueD können jetzt erstmals zeitversetzt aufgenommene Hybridbilder auf einem Display verglichen und quantifiziert werden. Über das klinische Potenzial sprachen wir mit Professor Dr. Bernd Joachim Krause vom Klinikum rechts der Isar in München und Dr. Andreas Wahl vom PET-CT-Zentrum in Hamburg.

Dr. Wahl, Sie sind niedergelassener Nuklearmediziner und Radiologe. Was ist aus Ihrer Sicht das Besondere an *syngo* TrueD?

WAHL: Das Besondere ist, dass *syngo* TrueD mit den großen Datenmengen aus der Hybridbildgebung umgehen kann und dabei über einen Vergleichsmodus verfügt. Diese integrierte Kombination hat es bisher noch nicht gegeben. Entweder war das eine oder das andere möglich. Mit *syngo* TrueD können sechs Datensätze geladen und verglichen werden – drei CT-Aufnahmen und drei PET-Untersuchungen. Wir sind jetzt in der Lage, verschiedene Aufnahmezeitpunkte direkt miteinander

zu vergleichen, auch in quantitativer Hinsicht. Dafür stehen uns eine Reihe von flexiblen Bildschirmlayouts und Werkzeugen zur Verfügung. Die automatische Registrierung dauert weniger als eine halbe Minute. Dies verbessert unseren Arbeitsablauf, da wir so Zeit bei Datenbearbeitung und -evaluierung einsparen und uns auf die relevanten Befunde konzentrieren können.

Welche Vorteile haben die Patienten von dem Vergleichsmodus?

WAHL: Die Präzision und Reproduzierbarkeit in der Diagnose und von Vergleichsmessungen wird durch den Einsatz einer

Links: Professor
Dr. Bernd Joachim Krause
Rechts: Dr. Andreas Wahl





Software mit spezialisierten Tools wie syngo TrueD verbessert – unabhängig davon, ob Standardkriterien wie metabolische Aktivität, berechnet als Standardized Uptake Value [SUV], Längenmessungen nach WHO [World Health Organization]/ RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] oder Volumenbestimmungen zum Einsatz kommen. Der Patient profitiert von einer präziseren Bestimmung des Therapieerfolgs durch Elimination technischer Ungenauigkeiten, die sonst zu einer suboptimalen Behandlung führen können. Außerdem unterstützt das Software-Paket die Fusion mit anderen Bildern. Das können auch andernorts gemachte Magnetreso-

„PET-CT ist für die Onkologie so wichtig, weil wir dabei etwas über Funktion und Struktur lernen.“

Professor Dr. Bernd Joachim Krause, Oberarzt,
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik,
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München



nanz-, CT-, PET- oder SPECT-Aufnahmen sein. Das ist ebenfalls ein großer Vorteil, weil der Vergleich der aktuellen Bilddaten mit diesen Aufnahmen für eine korrekte Diagnose notwendig ist.

Professor Krause, Sie sind an einer Universitätsklinik tätig und haben auch die klinischen Studien im Blick. Worin sehen Sie die Vorteile von syngo TrueD?

KRAUSE: Wir haben in den letzten Jahren gesehen, dass Krebs eine heterogene Erkrankung ist. Die Zukunft wird also nicht mehr nur den Standardtherapien gehören, sondern auch den individualisierten Therapien. Sie werden jetzt fragen, was das mit syngo TrueD zu tun hat. Lassen sie mich das etwas genauer erklären. Um individualisierte Therapien entwickeln zu können, brauchen wir umfangreiche Informationen über deren Wirkung. Die Morphologie allein genügt nicht mehr. Deshalb ist ja auch PET-CT für die Onkologie so wichtig, weil wir dabei etwas über Funktion und Struktur lernen. Wir haben also einen großen Bedarf an neuen Zielkriterien, so genannten Surrogatparametern, für die Therapiekontrolle. Bisher orientiert man sich in erster Linie am Durchmesser der Tumorkläsionen. Die Stoffwechselaktivität ist aber möglicherweise ein sehr viel besserer Surrogatparameter. Vor allem dann, wenn sie mit dem Volumen korreliert wird und auch für die Hybridbildgebung ein schneller Vergleich zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten möglich ist. Wir gewinnen dadurch differenziertere Informationen und haben einen ganz anderen Zugriff auf die Zeitachse einer Behandlung. Die Aufgabe, die jetzt vor uns liegt, ist damit klar umrissen: Wir müssen zuverlässige Schwellenwerte für die Segmentierung der Tumorkläsionen

„Wir sind jetzt in der Lage, verschiedene Aufnahmezeitpunkte direkt miteinander zu vergleichen, auch in quantitativer Hinsicht.“

Dr. Andreas Wahl, Nuklearmediziner und Radiologe,
PET-CT-Zentrum Hamburg

und für die Veränderungen der Stoffwechselaktivität finden. Das heißt, wir müssen sehen, welche Grauskalenwerte die Grenzen eines Tumors sicher markieren oder welche prozentuale Veränderung des Glukosestoffwechsels einen Therapieerfolg anzeigt. Dann müssen wir klinische Studien auflegen, die Volumen und metabolische Werte als Surrogatparameter etablieren.

Wie hat man das Ansprechen einer Strahlen- und Chemotherapie denn bislang bestimmt? Ist der Durchmesser der einzige anerkannte Surrogatparameter?

WAHL: Etabliert sind die WHO- und RECIST-Kriterien, die in erster Linie für solide, gut abgrenzbare Tumorenherde mit einer Mindestgröße angewendet werden können. Diese Kriterien basieren auf zwei- oder eindimensionalen Streckenmessungen in axialen CT-Bildern. Problematisch ist die Anwendung dieser Kriterien aber beispielsweise bei schlecht abgrenzbaren oder sehr kleinen Läsionen, da sich hier sehr schnell relevante Messungenauigkeiten ergeben können. Auch bei Tumoren wie GIST [Gastrointestinaler Stromaler Tumor], die unter Therapie eine Größenzunahme

zeigen können, ist damit keine zuverlässige Responseevaluation möglich. Prinzipiell ist heute eine Volumenbestimmung, für die die WHO- und RECIST-Kriterien eine Näherung darstellen, durch Mehrschicht-Spiral-CT und die entsprechenden Software-Algorithmen viel genauer möglich. Funktionelle Informationen zum Beispiel aus PET-Untersuchungen werden in diesen Kriterien überhaupt nicht berücksichtigt, obwohl bei einigen Erkrankungen eine Responsebestimmung damit wesentlich zuverlässiger möglich ist.

KRAUSE: Die RECIST- und WHO-Kriterien haben klare Grenzen. Darauf ist schon oft genug hingewiesen worden. Außerdem stammen sie aus einer Zeit, in der die Schnittbildverfahren noch nicht den Standard hatten, den wir heute gewohnt sind. Mit der Hybridbildgebung sind wir noch einen Schritt weiter gegangen. Es fehlen jetzt klinische Studien, die den Wert des Metabolismus, des Volumens oder weiterer Surrogatparameter für den klinischen Alltag zeigen. Man sieht hier sehr gut, wie die Entwicklung verläuft. Zuerst werden die technischen Voraussetzungen geschaffen, dann wird das klinische Potenzial aus-



„Die Zukunft wird nicht mehr nur den Standardtherapien gehören, sondern auch den individualisierten Therapien.“

Professor Dr. Bernd Joachim Krause, Oberarzt, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

gelotet. Ich bin der festen Überzeugung, dass wir in Zukunft unterschiedliche Surrogatparameter für die verschiedenen Tumor-Entitäten haben werden. Auch das Volumen wird nur einer von mehreren sein. Andere denkbare Surrogatparameter sind, neben der maximalen Länge und dem Volumen, zum Beispiel die Dichte, der Stoffwechsel und die Oberflächeneigenschaften einer Läsion.

Professor Krause, haben Sie schon konkrete Studien geplant, mit denen gezeigt werden soll, ob neben dem Metabolismus beispielsweise auch das Volumen eines Tumors ein guter Surrogatparameter für den Therapieerfolg ist?

KRAUSE: Ja, wir haben eine klinische Studie aufgelegt, in der wir untersuchen wollen, ob man zum Beispiel durch eine Kombination der Schwellenwerte für den Metabolismus mit volumetrischen Größen – so unter anderem auch einer auf einer Segmentierung basierenden Volumetrie – eine noch bessere Vorhersage des Ansprechens eines Tumors auf eine Therapie erreichen kann. Wir wollen damit sehen, wie gut wir mit der Soft-

ware an die Realität herankommen. Ich bin gespannt!

In Deutschland fallen PET und PET-CT unter die privatärztlichen oder die individuellen Gesundheitsleistungen, Ausnahme ist nur das Staging, Restaging und die Verlaufskontrolle beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Auch die Anwendung im stationären Bereich wird wegen der finanziellen Beschränkungen immer schwieriger. Was halten Sie von dieser Situation?

WAHL: Die Zulassung der FDG-[¹⁸F-Fluorodesoxyglukose-]PET beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zeigt, dass man ihren Stellenwert in der Onkologie nicht mehr negieren kann. Der bisher langwierige Beratungsprozess für diese Indikation macht Prognosen für die Zulassung weiterer Indikationen schwierig. Allerdings zeichnen sich durch neue Versorgungsformen innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung neue Möglichkeiten ab, die PET-Diagnostik zumindest regional weiter zu etablieren.

KRAUSE: In Deutschland gehen wir mit dem Potenzial der Hybridbildung noch sehr

zurückhaltend um, weil es keine eigene Abrechnungsziffer dafür gibt. Österreich und Deutschland sind die einzigen europäischen Länder ohne generelle Kostenerstattung. Zum Glück ist jetzt beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eine Änderung bei der Kostenerstattung erreicht worden. Wir haben in Deutschland aber auch noch ein anderes Problem, das der Positronenstrahler. Zugelassen ist nur ¹⁸F-Fluorodesoxyglukose, also markierte Glukose. Der Einsatz anderer Marker ist aufgrund des deutschen Arzneimittelgesetzes schwierig. Die Positronenstrahler müssen als Arzneimittel zugelassen werden. Ich erwarte, dass es bald eine vereinfachte Zulassung geben wird. Schaut man auf das Potenzial der Hybridbildung und die neuen Möglichkeiten, die sich mit Softwarepaketen wie syngo TrueD ergeben, wäre das wirklich sehr wünschenswert.

David Tenenbaum ist freier Wissenschaftsjournalist in Madison im US-Bundesstaat Wisconsin. Außerdem schreibt er für das Online-Wissenschaftsmagazin The Why Files, das 1996 von der National Science Foundation und der University of Wisconsin gegründet wurde.

Dr. Hildegard Kaulen ist Molekularbiologin. Nach Stationen an der Rockefeller University in New York und der Harvard Medical School in Boston ist sie seit Mitte der 90er Jahre für renommierte Tageszeitungen und Wissenschaftsmagazine als freie Wissenschaftsjournalistin tätig.

Weitere Informationen

www.siemens.com/ct-oncology
(Englisch)
www.siemens.de/TrueD