

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Prädiktion und Überwachung des Behandlungsansprechens
bei mit Trabectedin und Pazopanib behandelten inoperablen
abdominalen/retroperitonealen Weichgewebssarkomen:
CT-Ansprechmuster und die Rolle der CT-Texturanalyse**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gast, Gabriel Carl Christoph

2020

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Wiskirchen

Tag der Disputation: 14.05.2020

Meinen Eltern und meiner Schwester
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
1.1 Definition.....	7
1.2 Ätiologie.....	7
1.3 Epidemiologie.....	8
1.4 Klassifikation der Weichteilsarkome.....	9
1.5 Diagnostik.....	15
1.5.1 Klinik und Symptome.....	15
1.5.2 weiterführende Diagnostik.....	16
1.5.3 Biopsie.....	16
1.6 Therapie.....	17
1.6.1 Chirurgie.....	18
1.6.2 Strahlentherapie.....	18
1.6.3 Chemotherapie.....	19
1.6.3.1 Trabectedin.....	20
1.6.3.2 Pazopanib.....	21
1.6.4 Metastasenbehandlung.....	22
1.7 Nachsorge / Follow-up.....	22
1.8 Prognose.....	23
1.9 RECIST- und mCHOI-Kriterien.....	24
1.10 Fragestellung und Zielsetzung.....	26
2. MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Patientenkollektiv.....	27
2.1.1 Einschlusskriterien.....	28
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	28
2.2 Methoden.....	29
2.2.1 CT-Bildgebung.....	29
2.2.1.1 Durchführung CT.....	29
2.2.1.2 Response Klassifikation.....	29
2.2.2 Texturanalyse.....	30
2.2.2.1 Messung.....	31
2.2.2.2 Parameter.....	31
2.3 Statistik.....	33
3. ERGEBNISSE	33
3.1 Patientenkollektiv.....	33
3.1.1 Geschlechterverteilung.....	33
3.1.2 Altersverteilung.....	34
3.1.3 Tumorhistologie.....	35
3.1.4 Differenzierungsgrade.....	36
3.1.5 Lokalisation der Zielläsion.....	37
3.1.6 Zeitintervall zwischen Diagnose und Baseline-Untersuchung.....	38
3.1.7 Therapie.....	39
3.1.7.1 Medikamente.....	39
3.1.7.2 Therapieumfang.....	40
3.2 Tumorbeurteilung.....	41
3.2.1 Tumorbeurteilung Gesamtkollektiv.....	41
3.2.1.1 RECIST 1.1.....	41
3.2.1.2 Modifizierte CHOI-Kriterien.....	42

3.2.2 Tumorbeurteilung Pazopanib	43
3.2.2.1 RECIST 1.1.....	43
3.2.2.2 Modifizierte Choi-Kriterien.....	44
3.2.3 Tumorbeurteilung Trabectedin	44
3.2.3.1 RECIST 1.1.....	44
3.2.3.2 Modifizierte Choi-Kriterien.....	44
3.2.4 Übereinstimmung zwischen RECIST (1.1) – Leitlinien und mChoi-Kriterien.....	45
3.2.5 CT-morphologische Ansprechmuster	46
3.2.6 CT-Texturanalyse (CTTA).....	51
3.2.6.1 Trabectedin.....	51
3.2.6.2 Pazopanib.....	57
4. DISKUSSION	62
4.1 Ansprechmuster	63
4.2 CT-Texturanalyse	65
4.2.1 Trabectedin	66
4.2.2 Pazopanib	67
4.3 Limitationen	69
5. ZUSAMMENFASSUNG	71
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	79
8. VERÖFFENTLICHUNG VON STUDIENERGEBNISSEN	80
9. DANKSAGUNG	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC. American Joint Comitee on Cancer	ml. Milliliter
BJR. British Journal of Radiology	mm. Millimeter
bzw. beziehungsweise	MPNST. maligner peripherer Nervenscheidentumor
CR. complete remission	MRT. Magnetresonanztomographie
CT. Computertomographie	NCIN. National Cancer Intelligence Network
CTTA. CT-Texturanalyse	NF. Neurofibromatose
DCE-MRI. Dynamic Contrast Enhanced-Magnetic Resonance Imaging	NGLDM. Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix
DCR. disease control rate	NGTDM. Neighborhood Gray Tone Difference Matrix
DNA. Desoxyribonukleinsäure	PACS. Picture Archiving and Communication System
EBV. Epstein-Barr-Virus	PD. progressive disease
ECR. European Congress of Radiology	PDGFR. Platelet-Derived Growth Factor
FDA. Food and Drug Administration	PET. Positronenemissionstomographie
FDG. Fluordesoxyglucose	PR. partial remission
FGFR. Fibroblast Growth Factor	RECIST. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
FNCLCC. French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer	ROC. Reciever Operating Characteristic
G. Grading	s. Sekunde
GIST. gastrointestinale Stromatumore	SD. stable disease
HHV. Humanes-Herpes-Virus	TTP. time to progression
HPF. high power field, high power field	UICC. Union Internationale Contre le Cancer
HU. Houndsfield-Unit	VEGFR. Vascular Endothelial Growth Factor
KI. Konfidenzintervall	VOI. volume of interest
KM. Kontrastmittel	
kV. Kilovolt	
mA. Milliampere	

1. EINLEITUNG

1.1 Definition

Unter dem Begriff „Weichgewebe“ werden alle nichtepithelialen Gewebe des menschlichen Körpers zusammengefasst. Ausgenommen werden davon das retikuloendotheliale System, die Glia und das Stützgewebe von spezifischen Organen und Eingeweiden (Wolfgang Wilmanns, 2000).

1.2 Ätiologie

Maligne Weichteiltumore werden als Sarkome bezeichnet. Das Wort „Sarkom“ leitet sich aus dem Griechischen ab, von σάρξ (sárx), Gen. σαρκός (sarkós), „Fleisch“, und ὄγκος (ónkos), „Geschwulst“.

Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren, die von mesenchymalen Geweben ausgehen (Braun, 2002). Zu den Geweben, die aus dem Mesenchym entstehen, zählen neben dem Knochen-, Knorpel-, Fett- und Muskelgewebe auch das periphere Nervengewebe sowie das Gewebe von Blut- und Lymphgefäßen (Renate Lüllmann-Rauch, 2012). Durch die Bezeichnung dieser Tumorart als maligne bzw. als Sarkome wird ihre Fähigkeit zur Metastasierung charakterisiert (Wolfgang Wilmanns, 2000).

Größtenteils ist die Ursache für die Entstehung eines Weichteilsarkoms ungeklärt beziehungsweise als unbekannt anzusehen. Nur für einen geringen Teil der in diesem Fall malignen Weichteiltumore wurden ätiologische Zusammenhänge mit Umweltfaktoren, viraler Infektion, Immundefizienz oder genetischen Faktoren nachgewiesen. Ein Beispiel für genetische Alterationen im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von Weichteiltumoren wäre das Li-Fraumeni-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine Stammzellmutation im TP53-Tumorsuppressor-Gen. Mehr als die Hälfte dieser Patienten erkranken vor ihrem 30. Lebensjahr an einem malignen Tumor, meistens des Knochens oder der Weichgewebe. Bei benignen Nervenscheidentumoren kann eine Assoziation mit Neurofibromatosen Typ 1 und Typ 2 (NF-1 bzw. NF-2) bestehen. Im Zusammenhang mit dem „Morbus Recklinghausen“ besteht die

Gefahr der malignen Entartung der Neurofibrome im Falle einer NF-1. Außerdem können auch virale Infektionen und Immundefizienz eine Rolle spielen. So ist die Entstehung eines Kaposi-Sarkoms mit dem Humanen-Herpes-Virus 8 (HHV-8) vergesellschaftet und das Auftreten von Leiomyosarkomen kann mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV, Humanes-Herpes-Virus 4, HHV-4) korrelieren, wobei diese dann schon im Kindesalter auftreten können. Strahlenschäden, beispielsweise nach einer Strahlentherapie, fördern auch die Entstehung von Sarkomen. In diesem Falle hängt die Inzidenz aber maßgeblich von der Strahlungs-dosis in Gray ab (Breitenseher, 2008). Der größte Teil der Weichteilsarkome entsteht jedoch de-novo, das heißt ohne einen kausalen Zusammenhang zu einem auslösenden Faktor (C.D.M. Flechter, 2006). In einigen wenigen Fällen wird von der Entstehung von Weichteilsarkomen in Narbengewebe, an Frakturstellen oder nahe chirurgischer Implantate berichtet (C.D.M. Flechter, 2006).

1.3 Epidemiologie

Der bei weitem größte Anteil der Weichteiltumore ist gutartig. Dabei treten in der Gesamtpopulation benigne Weichteiltumore 100-mal häufiger auf als maligne. In der Gesamtheit der Malignome machen Weichteilsarkome bei Erwachsenen einen Anteil von ca. 1 % aus (Dangoor et al., 2016), weshalb Weichteilsarkome eine äußerst selten auftretende Erkrankung sind. Bei Kindern stellen Weichteilsarkome einen Anteil von etwa 15% aller Malignome dar (Fenzl, Mehrmann, Kremp, & Schneider, 2017). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Häufigkeit des Auftretens eines Sarkoms (Breitenseher, 2008). Die Inzidenz liegt durchschnittlich bei 4-5 Fällen pro 100 000 Menschen und Jahr in Europa (Committee et al., 2018; Smolle et al., 2017). Das „National Cancer Intelligence Network“ (NCIN) beziffert die Inzidenz von Weichteilsarkomen auf 45 Fälle pro einer Million Einwohner (Dangoor et al., 2016).

1.4 Klassifikation der Weichteilsarkome

Grundsätzlich kann man Weichteiltumore nach ihrer biologischen Entität in benigne, intermediär (lokal aggressiv), intermediär (selten metastasierend) und maligne einteilen (C.D.M. Flechter, 2006). Weichteilsarkome sind aufgrund ihres lokal infiltrierenden und destruierenden Wachstums als maligne Tumore einzustufen. Außerdem besitzen sie die Fähigkeit zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Dies stellt wiederum ein Malignitätsmerkmal dar. Der häufigste Ort, an dem hämatogene Fernmetastasen zu finden sind, ist die Lunge (Rechl, Wörtler, Weirich, Specht, & Gradinger, 2006).

Die Klassifikation bzw. Einteilung von Weichteilsarkomen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen.

Nach der UICC („Union Internationale Contre le Cancer) gehören folgende Tumore zu den Weichteilsarkomen:

- Alveoläres Weichteilsarkom
- Angiosarkom
- Epitheloidzelliges Sarkom
- Chondrosarkom o.n.A.
- Osteosarkom der Weichteile
- Fibrosarkom o.n.A.
- Leiomyosarkom
- Liposarkom o.n.A.
- Malignes fibröses Histiocytom
- Malignes Hämangioperizytom
- Malignes Mesenchymom
- Rhabdomyosarkom
- Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) = malignes Schwannom
- Malignes melanozytisches Schwannom
- "Synovial"-Sarkom o.n.A.
- Sarkom o.n.A.

Folgende Tumore zählen nach der UICC nicht zu den Weichteilsarkomen:

- Kaposi-Sarkom
- Dermatofibrosarkom
- Fibrosarkom Grad I (Desmoidtumor)
- Sarkom mit Ursprung in der Dura mater, im Gehirn, in parenchymatösen Organen oder Hohlorganen

Eine weitere Tumoreinteilung ist die TNM-Klassifikation. Eine Übersicht über die TNM-Klassifikation nach AJCC und UICC bietet Tabelle 1. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Prognose und der Wahl der Therapie bei Tumorerkrankungen. Bei der TNM-Klassifikation werden neben der Größe und Ausbreitung des Primärtumors auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die Fernmetastasierung berücksichtigt. Die Kategorie T steht dabei für Tumor und charakterisiert die Ausdehnung des Primärtumors. Die Abkürzung N steht für Nodus und dient der Beschreibung des regionalen Lymphknotenbefalls. Durch den Buchstaben M werden die Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach AJCC (American Joint Comitee on Cancer) und UICC (Union Internationale Contre le Cancer) 2010 (ESMO, 2014)

	Tumor (T)
Tx	keine Aussage über Primärtumor möglich
T0	keine Anzeichen für Primärtumor
T1	Tumordurchmesser < 5 cm
T1a	oberflächliche Lage, bezogen auf lokale Faszie
T1b	tiefe Lage, bezogen auf lokale Faszie
T2	Tumordurchmesser > 5 cm
T2a	oberflächliche Lage, bezogen auf lokale Faszie
T2b	tiefe Lage, bezogen auf lokale Faszie
	regionäre Lymphknoten (N)
Nx	keine Aussage über Lymphknotenbefall möglich
N0	keine Anzeichen für Lymphknotenbefall
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
	Fernmetastasen (M)
Mx	keine Aussage über Fernmetastasen möglich
M0	keine Anzeichen für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Neben der TNM-Klassifikation können die Weichteilsarkome auch anhand der auf der TNM-Klassifikation aufbauenden Stadieneinteilung der UICC eingeteilt werden. Eine genaue Einteilung der einzelnen Stadien ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Sarkome nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) und UICC (Union Internationale Contre le Cancer) 2002 (ESMO, 2014)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Grading
Stadium I A	T 1 a	N 0	M 0	G 1, X
	T 1 b	N 0	M 0	G 1, X
Stadium I B	T 2 a	N 0	M 0	G 1, X
	T 2 b	N 0	M 0	G 1, X
Stadium II A	T 1 a	N 0	M 0	G 2, G 3
	T 1 b	N 0	M 0	G 2, G 3
Stadium II B	T 2 a	N 0	M 0	G 2
	T 2 b	N 0	M 0	G 2
Stadium III	T 2 a/b	N 0	M 0	G 3
	jedes T	N 1	M 0	jedes G
Stadium IV	jedes T	jedes N	M 1	jedes G

Ein weiteres wichtiges Klassifizierungsmerkmal von Weichteilsarkomen ist der histopathologische Differenzierungsgrad (Grading). Dieser ist auch maßgeblich für die spätere Therapie und Prognose. Der Differenzierungsgrad wird mithilfe des Buchstabens G ausgedrückt und richtet sich nach folgenden Parametern (Coindre et al. 1986):

- Zellreichtum
- Zellpleomorphie oder –anaplasie
- Mitotische Aktivität
- Ausmaß der Nekrose
- Expansives oder infiltratives Wachstum

Gx – Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

G1 – gut differenziertes Gewebe

G2 – mäßig differenziertes Gewebe

G3 – schlecht differenziertes Gewebe

G4 – undifferenziertes Gewebe

Ein weiteres Malignitätsgrading der Sarkome ist das sog. FNCLCC – Grading. Dieses Grading basiert auf morphologischen Kriterien, wobei drei spezielle Tumorcharakteristika berücksichtigt werden. Diese Charakteristika werden semiquantitativ in drei Werte eingeteilt und ergeben addiert eine Gesamtpunktzahl von 3 bis 8. Folgende Kriterien sind für dieses Grading von Bedeutung:

- Differenzierungsgrad (Score 1: hoch, 2: mäßig, 3: keine Ähnlichkeit mit dem Ausgangsgewebe)
- Anzahl von Mitosen (Score 1: 0 bis 10 Mitosen auf 10 HPF („high power field“), 2: 10 bis 20 Mitosen auf 10 HPF, 3: >20 Mitosen auf 10 HPF)
- Vorhandensein und Ausmaß von Tumornekrosen (Score 0: keine, 1: <50%, 2: >50 %)

Aus den drei berücksichtigten Parametern wird die Summe gebildet und daraus ergibt sich folgendes Malignitätsgrading:

- G1: Punktzahl 2 und 3
- G2: Punktzahl 4 und 5
- G3: Punktzahl 6 bis 8

Je höher die Punktzahl, die sich aus diesem Tumorgrading ergibt, umso größer ist auch das Grading und somit die Tendenz dieses Tumors zu schnellem Wachstum und zur frühzeitigen Metastasierung (Coindre, 2006).

Allerdings sollte man sich auch der Limitation dieser Klassifikation bewusst sein. So wurde dieses System an Operationsresektaten ohne

vorhergegangene Therapie des Tumors entwickelt. Demzufolge ist dieses Grading eigentlich nur an Primärresektaten oder Exzisionsbiopsien durchzuführen (I. Petersen & Wardelmann, 2016; I. J. T. u. B. Petersen, 2018).

Nach Enzinger et al. lassen sich Weichteilsarkome histologisch nach dem morphologischen Erscheinungsbild, unabhängig von deren Lokalisation, einteilen (Weiss, Goldblum, & Folpe, 2007). Es sind mehr als 50 verschiedene histologische Untertypen bekannt (Dangoor et al., 2016; Smolle et al., 2017). Die Einteilung der Sarkome richtet sich dabei nach der zellulären Differenzierung der Tumorzellen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Histologische Klassifikation der Weichteiltumore nach dem morphologischen Erscheinungsbild, unabhängig von deren Lokalisation (Weiss et al., 2007; Windhager, Hovy, Prietzel, & Salis-Soglio, 2002)

Bezugsgewebe	Diagnose
fibröse Tumore	Fibrosarkome
fibrohistiozytäre Tumore	malignes fibröses Histiocytom
lipomatöse Tumore	Liposarkom
Tumore der glatten Muskulatur	Leiomyosarkom
	epitheloides Leiomyosarkom
Tumore der quergestreiften Muskulatur	Rhabdomyosarkom
	Ektomesenchymom
Tumore der Blut- und Lymphgefäße	Angiosarkom
	Lymphangiosarkom
	Kaposi-Sarkom
perivaskuläre Tumore	maligner Glomustumor
	malignes Hämangioperizytom
synoviale Tumore	Synovialsarkom
	maligner Riesenzelltumor der Sehnenscheide

mesotheliale Tumore	malignes Mesotheliom (lokalisiert) diffuses Mesotheliom
neurale Tumore	maligner peripherer Nervenscheidentumor maligner Granularzelltumor Klarzelltumor malignes melanozytäres Schwannom Neuroblastom Ganglioneuroblastom peripherer neuroektodermaler Tumor
paraganglionäre Tumore	malignes Paragangliom
chondromatöse/ossäre Tumore	extraskelettales Chondrosarkom extraskelettales Osteosarkom
pluripotente mesenchymale Tumore	malignes Mesenchymom
verschiedenartige Tumore	alveoläres Weichteilsarkom epitheloides Sarkom extraskelettales Ewingsarkom Synovialsarkom maligner extrarenaler rhabdoider Tumor desmoplastischer kleinzelliger Tumor
nicht klassifizierbare Tumore	

Die Lokalisationsverteilung der Weichteilsarkome auf die einzelnen Regionen des Körpers verhält sich zu der Verteilung der Weichgewebsmasse des Körpers proportional. Die Verteilung stellt sich wie folgt dar (Rath & Schönfelder, 2002):

- Kopf und Hals: 10%
- Obere Extremität: 10-15%
- Rumpfwand: 15-20%
- Retroperitoneum und Abdomen: 20-25%
- Untere Extremität und Gesäß: 40-50%
- Mamma: < 1%

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik zu einem Tumor sollte nach einem standardisierten Algorithmus ablaufen (Windhager et al., 2002). Sie darf dabei nicht nur auf eine spezielle Tumorentität bzw. –gruppe abzielen, sondern muss alle denkbaren Differentialdiagnosen abdecken. Dies hat den Hintergrund, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der Diagnostik noch keine gesicherte histopathologische Diagnose vorliegt (Windhager et al., 2002).

1.5.1 Klinik und Symptome

Meistens ist die Lokalisation des Sarkoms ausschlaggebend für die klinische Symptomatik. Häufig werden maligne retroperitoneal gelegene Weichteilsarkome nur zufällig entdeckt, weil sie meistens sehr tief liegen und lange Zeit keine oder erst sehr spät unspezifische Beschwerden machen (T. Brodowicz, 2013). Zu diesen unspezifischen Beschwerden durch den Tumor zählen z.B. ungenau lokalisierbare Schmerzen im Abdomen oder Rücken, Darm- oder Uretherverschluss, schnelles Sättigungsgefühl, Übelkeit, Erbrechen und Missempfindungen an den unteren Extremitäten. Weitere vorkommende Symptome sind Gewichtsverlust, Anämie, venöse Stauungen, Atembeschwerden oder eine palpierbare abdominale Raumforderung. Diese Beschwerden entstehen meist durch die Kompression, Verdrängung oder Invasion benachbarter Strukturen (Messiou et al., 2017; Mullinax, Zager, & Gonzalez, 2011). Im Bauch- und Retroperitonealraum sind Weichteilsarkome häufig Zufallsbefunde auf bildgebenden diagnostischen Untersuchungen aus anderer Indikation. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben die meisten Tumore dann bereits im Retroperitoneum eine enorme Größe mit Durchmessern von mehr als 10 cm erreicht und sind häufig metastasiert (T. Brodowicz, 2013).

Zur Basisdiagnostik bei Tumorverdacht gehört neben der Anamnese die klinische Untersuchung, die Labordiagnostik und erste bildgebende Verfahren. Konnte so der Tumorverdacht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, darf die Diagnostik beendet werden. Besteht

allerdings weiterhin ein dringender Tumorverdacht, so müssen weiterführende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden (Windhager et al., 2002).

1.5.2 weiterführende Diagnostik

Eine Kontrastmittel(KM)-verstärkte Computertomographie (CT) stellt die am häufigsten verwendete bildgebende Untersuchung dar, da sie die nützlichste und am weitesten verfügbare primäre Untersuchung zur Tumordiagnostik ist (Messiou et al., 2017). Diese kann von einer Ultraschall-Untersuchung, welche meist die erste Untersuchungsmethode ist, oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt werden (ESMO, 2014). Mit diesen Aufnahmen wird versucht, die Dignität, das Ursprungsgewebe und die Größe der unklaren Raumforderung festzulegen (Riediger & Sievers, 1997). Eine Magnetresonanztomographie (MRT) wird außerdem bei Patienten eingesetzt, bei denen eine Allergie gegen das jodhaltige Kontrastmittel vorliegt oder falls durch die Computertomographie (CT) keine eindeutige Darstellung der Gewebe erreicht werden konnte (Messiou et al., 2017). Zum Ausschluss von Lungenmetastasen kann eine Thorax-Computertomographie eingesetzt werden (Lopez-Pousa et al., 2016). Eine FDG-PET (-CT) spielt in der Routine-Diagnostik aufgrund der Variabilität der Tumorgade keine Rolle. Sie ist allerdings z.B. bei suspekten Lungenherden, die im CT nicht eindeutig als Metastasen klassifiziert werden konnten, gebräuchlich (Messiou et al., 2017).

1.5.3 Biopsie

Die Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) zur histopathologischen Untersuchung des Gewebes ist dann indiziert, wenn nach Abschluss der non-invasiven Diagnostik nach wie vor Tumorverdacht besteht oder eine Malignität nicht ausgeschlossen werden kann. Die Biopsie dient dazu, eine quantitativ und qualitativ ausreichende Menge repräsentativen Tumorgewebes zu gewinnen, ohne die nachfolgenden Therapiemöglichkeiten zu beeinträchtigen (Windhager et al., 2002). Grundsätzlich müssen eine Biopsie und der Zugang gut geplant werden. So sollte der Biopsiekanal und die Narbe im Bereich des zukünftigen Resektionsgebietes liegen, um beides mit der definitiven Tumoroperation zu

entfernen. Dadurch erhofft man sich, eine Tumorzellverschleppung zu vermeiden. Zum Wiederauffinden der Biopsiestelle kann eine Tätowierung des Einganges hilfreich sein (T. Brodowicz, 2013; (ESMO, 2014). Für eine Biopsie gibt es verschiedene Möglichkeiten:

Bildgestützte perkutane Core- oder Nadelbiopsien (14 bzw. 16 G) stellen den Goldstandard in der histologischen Diagnosesicherung dar. Die Probeentnahme wird dabei meistens von einem Ultraschall- oder CT-Scan unterstützt (Lopez-Pousa et al., 2016). Mehrere Gewebeproben sollten dabei aus unterschiedlichen Tumorarealen genommen werden, um eine histologische und molekulare Subtypisierung vornehmen zu können (Messiou et al., 2017). Bei oberflächlich gelegenen Tumoren, die - je nach Studie - kleiner als 2 bzw. 5 cm sind, wird meistens eine Exzisionsbiopsie durchgeführt; dabei wird der Tumor komplett entfernt (T. Brodowicz, 2013; (Committee et al., 2018). Eine weitere Biopsiemethode ist die Inzisionsbiopsie. Dieses Verfahren muss streng abgewogen werden. So sollte ein unnötiger operativer Eingriff mit all seinen Risiken vermieden werden (Messiou et al., 2017). Die Feinnadelaspirationsbiopsie wird wegen ihrer beschränkten Aussagekraft im Vergleich zu den anderen Biopsien nur in seltenen Fällen eingesetzt (Messiou et al., 2017). Zum Ausschluss von Lungenmetastasen führt man ein Thorax-CT durch (Lopez-Pousa et al., 2016).

1.6 Therapie

Die Behandlung von Weichteilsarkomen in einem spezialisierten Tumorzentrum und die Erkennung des Tumors in einem frühen Stadium verbessern maßgeblich den „Outcome“ der Patienten mit einem Weichteilsarkom (Lopez-Pousa et al., 2016). Eine jährlich hohe Anzahl an Behandlungsfällen sowie eine interdisziplinäre Diagnostik und Therapie sind dabei von großer Bedeutung (Bhangu, Beard, & Grimer, 2004; Lopez-Pousa et al., 2016). Neben Chirurgen sollten auch Radiologen, Pathologen, Radioonkologen und Onkologen, sowie - wenn möglich - auch Nuklearmediziner und organspezifische Spezialisten an

der interdisziplinären Behandlung beteiligt sein (Committee et al., 2018). Zu den Therapieoptionen von Tumorpatienten gehören neben der Chirurgie die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Die Wahl der geeigneten Therapie hängt dabei primär vom vorliegenden Tumorstadium ab.

1.6.1 Chirurgie

Die wesentliche Säule der Behandlung von Weichteilsarkomen stellt die operative Therapie dar (T. Brodowicz, 2013; (Windhager et al., 2002). Die Operation sollte nach der Entscheidungsfestlegung im interdisziplinären Tumorboard und von einem in der Behandlung von Weichteilsarkomen erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden (ESMO, 2014; Lopez-Pousa et al., 2016). Dabei wird eine weite bzw. radikale Tumorsektion im Gesunden mit tumorfreien Rändern angestrebt (R0-Resektion) (Lopez-Pousa et al., 2016). Dies bedeutet, dass der Tumor samt einem Rand aus gesundem Gewebe, der den Sicherheitsabstand darstellt, entfernt wird (ESMO, 2014). Auch der Narbenzug der Probeexzision, die Biopsie- und Drainagekanäle sowie das tumortragende Kompartiment werden mitreseziert (T. Brodowicz, 2013; (Lopez-Pousa et al., 2016). Kommt es zum Verbleib von mikroskopischen Tumorresten, so spricht man von einer R1-Resektion. Liegen noch makroskopisch sichtbare Residuen des Tumors vor, handelt es sich um eine R2-Resektion. In diesem Falle ist eine Nachresektion, um tumorfreie Resektionsränder zu erhalten, anzustreben (Lopez-Pousa et al., 2016). Ist eine Nachresektion nicht möglich, so ist eine postoperative Radiotherapie indiziert (Hoefkens, Dehandschutter, Somville, Meijnders, & Van Gestel, 2016). Liegt außerdem ein Befall der regionären Lymphknoten vor, sollte intraoperativ auch eine Lymphadenektomie durchgeführt werden (Lopez-Pousa et al., 2016).

1.6.2 Strahlentherapie

Zusätzlich zu der Operation kann auch eine ergänzende Radiotherapie angeboten werden, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern (Lopez-Pousa et al., 2016).

Eine Radiotherapie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant durchgeführt werden. Eine adjuvante Radiotherapie wird typischerweise im Anschluss an eine weite Resektion bei schlecht differenzierten (G2-3), tiefen und größer als 5 cm großen Sarkomen empfohlen. Bei resezierten Sarkomen mit knappen Resektionsgrenzen ist auch eine adjuvante Radiotherapie angeraten (Lopez-Pousa et al., 2016). Bei der neoadjuvanten/präoperativen Radiotherapie geht es vor allem um eine Tumorverkleinerung bzw. „downstaging“ der Tumorerkrankung, um eine Operabilität des Tumors zu erreichen. Bei einer präoperativen Strahlentherapie ist das erhöhte Risiko des Auftretens von Wundheilungsstörungen als nachteilig zu betrachten und muss vor der Therapiewahl abgewogen werden (T. Brodowicz, 2013; (Committee et al., 2018; Lopez-Pousa et al., 2016). Zudem wird die Radiotherapie bei inoperablen Tumoren als palliativer Behandlungsansatz verwendet (Windhager et al., 2002). Neben irresektablen Tumoren kann auch eine Operationsverweigerung durch den Patienten oder die Inoperabilität des Patienten zu einer alleinigen, definitiven Strahlentherapie führen (T. Brodowicz, 2013).

1.6.3 Chemotherapie

Eine weitere leitliniengetreue Therapieoption ist die Chemotherapie. Sie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant eingesetzt werden. Allerdings wird der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie kontrovers diskutiert. So liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Zum einen sind negative Ergebnisse aus größeren Studien bekannt. Zum anderen liegen auch Studienergebnisse aus kleineren Studien vor, bei denen eine adjuvante Chemotherapie das Auftreten von lokalen oder fernen Rezidiven bei Hochrisikopatienten verhindert bzw. verzögerte. So konnte eine statistisch signifikante begrenzte Verbesserung in Bezug auf die rezidivfreie Überlebensrate und die Gesamtüberlebensrate festgestellt werden (Committee et al., 2018).

In der Erstlinientherapie greift man bei der chemotherapeutischen Behandlung von Weichteilsarkomen unter anderem auf die Anthracycline Doxorubicin oder Epirubicin sowie Ifosfamide zurück. Diese Präparate sind die wirksamsten Monosubstanzen und können einzeln oder in Kombination verabreicht werden.

Durch die Kombination der einzelnen Substanzen konnten zwar höhere Ansprechraten erzielt werden als bei einer Monotherapie, allerdings konnte die Gesamtüberlebensrate nicht signifikant verlängert werden (T. Brodowicz, 2013; (Santoro et al., 1995). Zur First-line-Therapie zählt auch die Kombination aus Doxorubicin und Olaratumab, einem monoklonalen Antikörper (Lopez-Pousa et al., 2016). Bei inoperablen Weichteilsarkomen, die für eine lokale Tumorthherapie nicht mehr zugänglich sind, werden auch chemotherapeutische Substanzen wie Docetaxal, Gemcitabin, Dacarbazin und Eribulin zum Einsatz gebracht. Abhängig vom jeweiligen Subtyp des Tumors werden diese Medikamente einzeln oder in Kombination verabreicht (Committee et al., 2018).

Bei fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-resezierbaren Tumoren stellt die chemotherapeutische Zweitlinientherapie einen palliativen Therapieansatz dar (Lopez-Pousa et al., 2016). Hierzu werden unter anderem auch die beiden Medikamente Trabectedin (Yondelis ®; Janssen Products, LP, Horsham, Pennsylvania, USA) und Pazopanib (Votrient ®; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Buisness Park, Frimley, Camberley, Surrey GU167SR, United Kingdom) eingesetzt, welche auch in dieser Arbeit zur Behandlung der Patienten verwendet wurden.

1.6.3.1 Trabectedin

Trabectedin ist ein Chemotherapeutikum und gehört zu der Gruppe der Zytostatika. Es ist auch unter dem Namen Ecteinascidin 743 (ET-743) bekannt. Ecteinascidin 743 ist ein Meeresalkaloid und ein Extrakt der karibischen Seescheide „Ecteinascidia turbinata“. Heutzutage ist es möglich, Trabectedin synthetisch herzustellen. Durch deren Bindung an die „kleinere Furche“ der DNA wird die Funktion der DNA-Bindungsproteine einschließlich der Transkriptionsfaktoren und der DNA-Reparaturmechanismen gestört. Es kommt zur Störung und Inhibierung des Tumorzellzyklus und zur Aktivierung des Immunsystems, da die p53-unabhängige Apoptose induziert wird. Somit wird das Tumorwachstum, die Angiogenese und die Tumorstreuung aufgehalten (Adams & Elliott, 2001; Demetri et al., 2015). Trabectedin konnte auch in Studien seine bessere Wirksamkeit bei stark vorbehandelten, fortgeschrittenen

und metastasierten Weichteilsarkomen gegenüber anderen zytostatischen Medikamenten, wie z.B. Dacarbazin, beweisen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Trabectedin in Fällen, bei denen Anthrazykline oder Ifosfamid nicht empfehlenswert waren oder in Fällen, bei denen es zu einem Therapieversagen dieser Chemotherapeutika kam, einen klinischen Nutzen für die Patienten hat. In der Studie von Demetri et al. konnte auch gezeigt werden, dass das dreiwöchentliche Schema mit $1,5\text{mg}/\text{m}^2$ in einer 24-Stunden-Infusion alle 21 Tage über einen zentralen Venenkatheter am effizientesten erscheint (Demetri et al., 2009; Demetri et al., 2015; Lopez-Pousa et al., 2016). Vor allem bei der Behandlung von Liposarkomen und Leiomyosarkomen weist Trabectedin ein gutes Ansprechmuster auf (Committee et al., 2018; Lopez-Pousa et al., 2016).

1.6.3.2 Pazopanib

Pazopanib ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinase-Inhibitor. Durch dessen Bindung an den „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptor (VEGFR), den „Platelet-Derived Growth Factor“-Rezeptor“ (PDGFR), den „Fibroblast Growth Factor“-Rezeptor (FGFR), den Stammzellfaktor-Rezeptor (C-KIT) und an viele weitere Tyrosinkinasen, kommt es zur Hemmung des Tumorwachstums, der Angiogenese und der Tumorzellüberlebensrate (F. A. Schutz, T. K. Choueiri, & C. N. Sternberg, 2011). Pazopanib ist für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen zugelassen, die bereits eine vorangegangene Chemotherapie erhalten haben. Die täglich verabreichte Dosis an Pazopanib beträgt 800 mg (Lopez-Pousa et al., 2016). In diesem Zusammenhang konnte Pazopanib einen klinischen Vorteil bei fortgeschrittenen Tumoren mit einer großen histologischen Vielfalt, die meist eine sehr schlechte Prognose aufweisen, erreichen (Van Tine & Trent, 2019). Dies gilt allerdings nicht für Liposarkome, sodass Pazopanib nur bei nicht-adipozytischen Weichteilsarkomen eingesetzt werden kann (Committee et al., 2018; ESMO, 2014; Group, 2012; Lopez-Pousa et al., 2016). Neben Weichteilsarkomen zeigt Pazopanib auch eine klinische Wirksamkeit bei Nierenzellkrebs, Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs und Leberzellkrebs (F. A. Schutz et al., 2011).

1.6.4 Metastasenbehandlung

Beim Vorliegen von Metastasen kann in einem kurativen Behandlungsansatz versucht werden, alle Metastasen vollständig zu entfernen. Bei pulmonalen Metastasen stellt die Resektion der Metastasen die Standardtherapie dar, sofern eine vollständige Exzision aller Herde durchführbar ist. Vorzugsweise führt man die Operation nach einer vorangegangenen neoadjuvaten Chemotherapie durch (Committee et al., 2018). Extrapulmonale Metastasen werden durch eine Chemotherapie standardmäßig therapiert und nur in ausgewählten Fällen wird eine Operation als Option herangezogen (Committee et al., 2018).

1.7 Nachsorge / Follow-up

Bezüglich der Nachsorge und den Kontrolluntersuchungen gibt es noch wenig publizierte Daten. Die Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit, mit denen Rückfälle auftreten, hängt maßgeblich von dem Malignitätsgrad des Tumors ab. Außerdem spielen die Tumorgröße und die Tumorlokalisierung bei der Risikobewertung eine große Rolle, um das individuelle Recall-Intervall festzulegen. Bei Hochrisikopatienten kommt es häufig in einem zeitlichen Abstand von 2-3 Jahren nach der Diagnosestellung bzw. nach der Therapie zu einem Rezidiv. Da es sich bei den Rezidiven häufig um Lungenmetastasen handelt, sollte neben der Kontrolle der Sarkomlokalisierung auch ein Thorax-CT angefertigt werden.

Die meisten Rezidive treten in den ersten fünf Jahren nach der Diagnosestellung auf, spätere Rezidive sind laut Studien der „French Sarcoma Group“ mit retroperitoneal gelegenen und sehr großen Weichteilsarkomen vergesellschaftet (Dangoor et al., 2016).

In den ersten drei Jahren wird den Patienten angeraten, sich alle 4 Monate zu einer Kontrolluntersuchung vorzustellen. In den Jahren 4 und 5 nach der Diagnosestellung bzw. Therapie sollten die Recall-Intervalle 6 Monate nicht überschreiten und ab dem 6. Jahr wird eine Nachsorgeuntersuchung einmal jährlich empfohlen (T. Brodowicz, 2013; (Committee et al., 2018). Allerdings

hängen diese Recall-Intervalle auch maßgeblich von der Tumorgröße und dem Differenzierungsgrad ab (Dangoor et al., 2016). Diese Nachsorgeuntersuchungen umfassen neben einer klinischen Untersuchung, ein MRT oder eine Sonographie der ursprünglichen Tumorlokalisation, ein Thorax-CT oder Röntgen-Thorax und eine Überwachung aller Therapiespätfolgen (Dangoor et al., 2016).

1.8 Prognose

Im Allgemeinen ist die Prognose für retroperitoneal-gelegene Weichteilsarkome schlecht (Lopez-Pousa et al., 2016). Ungefähr 17 % aller auftretenden Weichgewebssarkome entstehen im Retroperitoneum (Callegaro, Miceli, Mariani, Raut, & Gronchi, 2017). Da retroperitoneale Weichteilsarkome meist lange ohne spezifische Beschwerden im Bauchraum wachsen können oder sie nur radiologische Zufallsbefunde sind, befinden sie sich bei der Diagnosestellung meistens in einem weit fortgeschritten Stadium. Zudem sind diese Tumore aus anatomischen Gründen oftmals nicht mit einem adäquaten Sicherheitsabstand operierbar (T. Brodowicz, 2013).

Die Prognose von Weichteilsarkomen ist vor allem vom Grading und dem Tumolvolumen bzw. der Tumorgröße abhängig, die wird auch im AJCC-Stagingsystem berücksichtigt. Dabei werden das histologische Grading (G), die Tumorgröße (T), die Lage des Tumors (oberflächlich oder tief), die Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen mit einbezogen (Rechl et al., 2006).

Prognostisch ungünstige Faktoren sind dabei ein niedriger Differenzierungsgrad, eine zunehmende Größe und ein zunehmendes Stadium des Tumors. Zudem wirkt sich eine tiefe Lokalisation sowie eine Lokalisation am Körperstamm und ein hohes Lebensalter des Patienten negativ auf die Prognose aus (Windhager et al., 2002).

1.9 RECIST- und mCHOI-Kriterien

Zur Verlaufsbeurteilung einer laufenden Chemotherapie (Restaging) wurden bisher etablierte radiologische Bildgebungen, basierend auf einer CT- oder MRT-Aufnahme, verwendet. In diesen Aufnahmen wurden sowohl die Änderung in der Größe als auch die Abnahme der Dichte des Tumors als Maß für die Tumolvaskularisation und – vitalität gemessen. Üblicherweise erfolgte die Beurteilung des Erfolges der Therapie nach den an der Tumorgroße orientierten RECIST-Leitlinien („Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“) –(Version 1.1) (Eisenhauer et al., 2009; Layer, Stahl, & Hoffend, 2013).

Eine entscheidende Weiterentwicklung auf diesem Gebiet waren die von einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Haesun Choi veröffentlichten Choi-Kriterien. Diese stellten das Behandlungsansprechen des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) genauer dar. Neben der Tumorgroße berücksichtigen diese Kriterien auch die Dichtewerte des Tumors und die im Tumor enthaltenen Blutgefäße. Die Dichte des Tumorgewebes wurde in Hounsfield-Einheiten (HU) aus einer CT erfasst. Eine Abnahme der Tumordichte konnte als Ausdruck einer Nekrose, einer verminderten Gefäßwandpermeabilität oder geringeren Vaskularisierung gesehen werden. Bei einer Reduktion der Tumordichte um 15% und einer Reduktion der Tumorgroße um 10% in einer Ebene liegt nach den Choi-Kriterien ein Therapieansprechen vor. Somit ist die Tumorgroße nicht mehr das alleinige Bewertungskriterium bezüglich des Behandlungsansprechens (Heißner, Kopp, Hinterleitner, Kreißelmeier, & Horger, 2013). Tabelle 4 zeigt eine vereinfachte Gegenüberstellung der RECIST- und Choi- Kriterien.

Tabelle 4: Vereinfachte Darstellung der Kriterien zur Abschätzung des Therapieansprechens nach RECIST und Choi (Heißner et al., 2013)

	RECIST-Kriterien	CHOI-Kriterien
Komplette Remission (CR)	kein makroskopischer Tumornachweis	kein makroskopischer Tumornachweis
Partielle Remission (PR)	Abnahme des längsten Durchmessers der Zielläsion(en) um 30%	Abnahme des längsten Durchmessers der Zielläsion(en) > 10% und/oder: Abnahme der Tumordichte im CT um > 15%
Stabile Erkrankung (SD)	wenn nicht: CR, PR, PD	wenn nicht: CR, PR, PD und keine klinische Verschlechterung
Progrediente Erkrankung (PD)	Zunahme des längsten Durchmessers der Zielläsion(en) um 20% und/oder: Auftreten neuer Läsionen	Zunahme des längsten Durchmessers der Zielläsion(en) \geq 10% und/oder: Abnahme der Tumordichte im CT um < 15% und/oder: Auftreten neuer Läsionen und/oder: Auftreten neuer intramuraler Knoten oder Größenzunahme vorbeschriebener intramuraler Knoten

1.10 Fragestellung und Zielsetzung

Weichteilsarkome machen am Gesamtanteil aller Malignome nur einen Anteil von ca. 1% aus und sind daher eine äußerst selten auftretende Erkrankung (Fenzl et al., 2017). Durch diese geringen Fallzahlen haben die behandelnden Ärzte eine weitaus geringere Routine in der Diagnostik und Behandlung von Weichteilsarkomen als in anderen Bereichen der Onkologie. Mitunter ist dies auch ein Grund dafür, dass Weichteilsarkome eine ungünstige Prognose aufweisen.

Der prognostische Wert von klinischen Biomarkern in Bezug auf das Ansprechen von Weichteilsarkomen ist sehr eingeschränkt und die klinische Anwendbarkeit kompromissbehaftet (Maretty-Kongstad, Aggerholm-Pedersen, Keller, & Safwat, 2017).

Dadurch spielen radiologische Verfahren eine herausragende Rolle in der Überwachung des Therapieverlaufs von Tumorerkrankungen.

Hinzu kommt, dass die Ansprechmuster der neuen Chemotherapeutika vielfältig und sehr spezifisch sind. Aus diesem Grund sollten die neuen Erkenntnisse, die von den Chemotherapeutika in Bezug auf die Charakteristik und Beurteilung des Ansprechens ausgehen, mit anderen Radiologen und Onkologen geteilt werden.

Abgesehen davon versucht man die neu entwickelten Nachbearbeitungsprogramme in Kombination mit den bestehenden Bewertungskriterien nicht nur bei der Vorhersage des Ansprechens der Therapie, sondern auch für ein besseres Verständnis, wie sich die Chemotherapeutika auf den Tumor auswirken, einzusetzen. Dabei nutzen diese neuen Programme Histogramm-basierte Daten für eine genauere Analyse der Mikroarchitektur des Gewebes in Bezug auf die Homogenität, Heterogenität und andere Eigenschaften.

Das Ziel dieser Analyse war das Behandlungsansprechen der mit Trabectedin oder Pazopanib behandelten Weichteilsarkome zu erfassen und zu bewerten. Insbesondere sollten die spezifischen Ansprechmuster unter der Trabectedin- oder Pazopanib-Therapie dargestellt werden.

Außerdem beinhaltete die Zielsetzung die Rolle der CT-Texturanalyse in Bezug auf die Vorhersage des Behandlungsansprechens zu beurteilen. Da die CT-Texturanalyse noch nie auf Sarkome oder auf mit Trabectedin oder Pazopanib behandelte Tumore angewendet wurde, gibt es bisher keine vergleichbaren Daten über die Analyse von Weichteilsarkomen oder das Ansprechverhalten von Tumoren, die mit Trabectedin oder Pazopanib behandelt wurden, durch die CT-Texturanalyse. Die Intension unserer Studie war daher Daten auf diesem Gebiet auszuwerten, um die CT-Texturanalyse zukünftig zur Beurteilung des Behandlungsansprechens von Sarkomen oder mit Trabectedin oder Pazopanib behandelten Tumoren einsetzen zu können.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 64 Patienten eingeschlossen. Davon waren 39 Patienten weiblich und 25 Patienten männlich. Dies entspricht einem Anteil von 60,9% weiblichen und 39,1% männlichen Patienten. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 59,6 Jahre und die Altersspanne lag zwischen 30 und 85 Jahren.

Es wurden 31 Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine Therapie mit Trabectedin erhielten. Von diesen 31 Patienten waren 18 Frauen und 13 Männer, was einem Frauenanteil von 58% und einem Männeranteil von 42% entspricht. Durchschnittlich waren diese Patienten 58,0 Jahre alt und das Alter erstreckte sich von 38 bis 79 Jahren.

Es wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine Therapie mit Pazopanib erhielten. Mit 21 Frauen lag der Anteil daran bei 63,6% und mit 12 Männern lag der Männeranteil bei 36,3%. Es wurde ein Durchschnittsalter von 61,2 Jahren erreicht und die Patienten waren zwischen 30 und 85 Jahren alt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen Oktober 2008 und Juli 2017 im Universitätsklinikum Tübingen mit einem inoperablen bzw. nicht resezierbaren Weichteilsarkom aufgenommen und daraufhin mit Trabectedin bzw. Pazopanib therapiert wurden. Zudem waren alle Patienten chemotherapeutisch vorbehandelt; es kam allerdings zum Fortbestand der Tumore unter den vorhergehenden Behandlungsansätzen. Aus diesem Grund wurde Trabectedin bei den Patienten als Drittlinientherapie herangezogen. Pazopanib wurde bei den meisten Patienten (22/33 Patienten, 67%) als Drittlinientherapie oder bei mehr als zwei vorangegangenen Therapiezyklen eingesetzt. Bei den übrigen Pazopanib-Patienten (11/33, 33%) fand nur eine vorhergehende Chemotherapie statt. Die Daten für diese Studie wurden durch die Routine-Untersuchung der Computertomographie (CT) - Aufnahmen in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen generiert. Um eine ausreichende Datenlage zu dieser retrospektiven Studie zu erheben, mussten von den Patienten eine Baseline-CT-Untersuchung vor dem Behandlungsbeginn und eine Follow-up-CT-Untersuchung während oder nach der Therapie vorliegen. Von allen Teilnehmern der Studie lag eine unterschriebene Einverständniserklärung für die CT-Aufnahmen im Rahmen der Studie vor. Zur endgültigen Auswertung wurde von der Prüfungskommission eine rückwirkende Bewilligung mit Verzicht auf die Einverständniserklärung angefordert.

Für alle Verfahren und Methoden, die zur Durchführung der Studie verwendet wurden, wurde sichergestellt, dass sie gemäß den ethischen Standards durchgeführt wurden. Diese sind in der Erklärung von Helsinki 1964 und ihren späteren Neufassungen festgehalten. Die Studie wird unter der Projektnummer 467/2018BO bei der Ethik-Kommission geführt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden alle Patienten, bei denen die Tumorregion nicht in vollem Umfang bei der Baseline- und/oder Follow-up-CT-

Aufnahme abgebildet war. Außerdem wurden Patienten nicht berücksichtigt, falls zwischen Baseline-CT-Aufnahme und Follow-up-CT-Aufnahme weniger als zwei Wochen lagen, da man davon ausgehen konnte, dass in diesen kurzen Intervallen keine signifikanten Veränderungen der Tumore und somit auch keine auswertbaren Daten zustande kamen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte die Unterbrechung der Tumorthherapie der Patienten in den ersten zwei Wochen der Behandlung dar. Patienten, die gleichzeitig noch mit weiteren Chemotherapeutika behandelt wurden, wurden ebenfalls nicht für die Studie berücksichtigt.

2.2 Methoden

2.2.1 CT-Bildgebung

2.2.1.1 Durchführung CT

Bei allen Patienten wurde eine Thorax- sowie Abdomen-CT durchgeführt werden. Neben einer nativen CT-Aufnahme wurde auch eine Kontrastmittel-CT-Aufnahme angefertigt. Das Kontrastmittel (Ultravist 370, Bayer Healthcare) wurde intravenös mit einer Fließrate von 1,5-2 ml/s verabreicht.

Die CT-Aufnahmen wurden von einem Multi-Detektor-Computertomographen (Definition AS Plus oder Definition Flash, Siemens Healthineers, Medizintechnikhersteller in Erlangen, Deutschland) im Single-Energy-Modus (120kV, 200-250mA), mit einer Rotationszeit von 0,5ms, einem 300-330mm großen Sichtfeld und einer 512 x 512 Rekonstruktionsmatrix aufgenommen. Die Einblendung betrug 1mm bei einer rekonstruierten Schnittdicke von 3mm. Bei allen Patienten wurde ein Weichteilfenster (Filter, B31f) verwendet.

2.2.1.2 Response Klassifikation

Die Befundung der CT-Aufnahmen wurde an einem PACS-System (Picture Archiving and Communication System, Syngo Imaging, VB36A, Siemens, Erlangen, Deutschland) an zwei hochauflösenden Befundungsmonitoren von zwei Radiologen vorgenommen. Diese konnten eine Erfahrung in der

Beurteilung von onkologischen Fragestellungen in der Radiologie von 4 bzw. 25 Jahren vorweisen. Die Radiologen arbeiteten unabhängig voneinander und bei abweichender Meinung wurde durch gemeinsames Befunden der CT-Bilder eine Entscheidung im Konsens getroffen. Außerdem erfolgte die Befundung der CT-Aufnahmen durch die Radiologen „blind“, d.h. ohne Kenntnisse über Patient, histologischen Tumortyp oder verwendetes Medikament.

Zunächst sollten alle Tumorherde in den Baseline- und Follow-up-Untersuchungen identifiziert werden, um das Ansprechen der Behandlung einzustufen. Zur Klassifikation des Ansprechens der Tumore wurden die Tumorausmaße in den fünf größten Läsionen durch Vermessen des größten Durchmessers der Läsion (RECIST-Leitlinien, Version 1.1) und wiederum durch Vermessen des größten Durchmessers der durchbluteten Tumoranteile (CHOI) festgehalten. Die Ansprechmuster wurden gemäß der modifizierten CHOI (mCHOI)-Kriterien eingeteilt. Außerdem waren die Radiologen dazu angehalten, auf spezifische Ansprechmuster wie z.B. die Verflüssigung, Nekrose oder Kavitation des Tumors zu achten. Bei den Liposarkomen mit unterschiedlichem Differenzierungsgrad wurde eine weitere separate Auswertung der lipomatösen Anteile vorgenommen, um das Umwandlungspotenzial - hervorgerufen durch z.B. Tumoradipogenese - zu bewerten.

2.2.2 Texturanalyse

Die CT-Texturanalyse wurde mit Hilfe einer Prototyp-Software der Firma Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Bisher besitzt diese Software noch keine FDA (Food and Drug Administration) - Zulassung. Für jeden Patienten wurde dabei ein VOI („volume of interest“) festgelegt. Dieses VOI wurde sowohl in der nativen Spirale der Baseline- als auch der Follow-up-Untersuchung in die größte Querschnittsfläche des Haupttumors gezeichnet.

2.2.2.1 Messung

Die Berechnung jedes Textur-Typs für ein VOI-Input bezieht einen neu zugeordneten Wert für alle Voxel dieses VOI mit ein, die an der Darstellung des „Textur-Bildes“ beteiligt sind.

Zur Berechnung des Texturwertes jedes Voxels wurde die lokale Umgebung des entsprechenden Voxels berücksichtigt. Dabei konnten auch Voxel, die mehr als ein Voxel vom gegenwärtigen Voxel entfernt lagen, in der Berechnung berücksichtigt werden. Die Größe der Umgebung hing von der ausgewählten Textur-Körnung ab.

Diese Technik beinhaltete außerdem einen vorgeschalteten Schritt zur Filterung der Bilder, um selektiv Charakteristika von unterschiedlicher Größe und Intensitätsabweichung herauszuziehen. Anschließend wurden die Strukturen quantifiziert. Serien von diesen abgeleiteten Abbildungen wurden für unterschiedliche räumliche Skalen von feinen zu groben Strukturen innerhalb eines im Tumor gezogenen VOI errechnet. Insgesamt wurden dabei 128 VOI gezogen. Das Programm führte dann eine Berechnung zum aktuellen Voxel und seiner Umgebung aus und das Ergebnis wurde als Textur-Wert dieses Voxels abgespeichert. Dieser Vorgang wurde für jedes Voxel in einem VOI wiederholt. Anschließend wurde die Definition der einzelnen Textur-Typen (wie z.B. „Intensität“, „Abweichung“, „Entropie“) durchgeführt.

2.2.2.2 Parameter

Es wurden die folgenden Parameter berechnet: Heterogenität („heterogeneity“), Intensität („intensity“), Schiefe/Asymmetrie der Graustufenverteilung („skewness“), Mittelwert („average“), Abweichung („deviation“), Entropie/Maß der Texturirregularität („entropy“ und „entropy co-occurrence“), Kontrast („contrast“) und die Zahl der Gefügeinhomogenität („number non-uniformity“).

Vorhandene Ränder sind ein wichtiger Faktor für die Textur-Heterogenität. Zur Messung der Heterogenität wurden mithilfe eines „Laplacian of Gaussian“(LoG)–Filters Ränder mit einer spezifischen Größenordnung identifiziert. Auf der einen Seite des Randes ergab sich ein hoher, auf der anderen Seite ein niedriger Wert auf dem resultierenden Textur-Bild. Deswegen konnten die Minima und Maxima des Prototyps Ränder sichtbar machen. Dies

wiederum bedeutete, dass die „mean“-Spalte in der Ergebnistabelle für den Heterogenitäts-Textur-Typ kein guter Indikator für die Gewebs-Heterogenität ist und somit die „entropy“- und „uniformity“-Spalte besser für diesen Textur-Typ geeignet sind.

Die Textur-Intensität ist der Voxel-Wert des dazugehörigen Voxel aus dem Eingangsbild; somit wird keine Berechnung zu einem benachbarten Voxel durchgeführt. Deshalb beschreibt das Ergebnis die Verteilung der Graustufen auf dem Eingangsbild-VOI zu den Graustufen des VOI des Originalbildes.

Der Mittelwert („Average“), die Asymmetrie der Graustufenverteilung („Skewness“) und die Abweichung („Deviation) sind Histogramm-basierte Merkmale. Für jegliche lokale Umgebung eines Voxels wird dabei ein Histogramm des Voxel berechnet. Die Textur-Werte für diese einzelnen Merkmale werden aus diesem Histogramm berechnet. Der Mittelwert („Average“) führt eine lokale Glättung der Eingangsbilder aus. Die Abweichung („Deviation“) steht im Zusammenhang mit der Breite der lokalen Eingangsbild-Textur-Werte. Dabei bedeutet eine geringe Breite, dass alle Voxel in der Umgebung relativ gleich sind, wohingegen eine große Breite auf eine Abweichung der angrenzenden Voxel hinweist. Die Asymmetrie der Graustufen („Skewness“) beschreibt, ob die aktuelle Umgebung eine mittige Verteilung der Graustufen aufweist, oder ob sie verzogen ist. Eine verzogene Verteilung kann auftreten, wenn viele Voxel mit hohen HU-Werten, aber außerdem noch einige Voxel mit niedrigen HU-Werten auftreten.

Zusätzlich wurden noch die Zahl der Gefügeinhomogenität („number non-uniformity“), die Entropie („entropy“) und der Kontrast der angrenzenden Graustufen abhängigen Matrix („NGLDM-neighboring grey-level dependence matrix“) gemessen.

Für jeden dieser Parameter wurde das Mittel („mean“), die Entropie („entropy“) und die Gleichmäßigkeit („uniformity“) berechnet. Die Definition jedes dieser Parameter wurde als ergänzende Daten bereitgestellt.

2.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 22 für Windows, Ehingen, Deutschland) verwendet. Der Kolmogorow-Smirnov-Test wurde durchgeführt, um die Verteilung der erhobenen Daten zu prüfen. Durchgehend abweichende Werte wurden als mittlere Standardabweichung dargelegt. Werte, die keiner normalen Verteilung folgten, wurden als Mittel eingestuft.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde angewandt, um die Signifikanz bezüglich des Ansprech-Klassifikations-Systems und der Differenz in den Parametern der CTTA zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung in den Untergruppen von Respondern, Non-Respondern, Liposarkomen und Leiomyosarkomen zu testen. Mithilfe eines Mann-Whitney-U-Tests wurde zudem der Unterschied in den CTTA-Parametern zwischen Responder- und Non-Responder-, sowie zwischen Liposarkom- und Leiomyosarkom-Untergruppen analysiert. Eine statistische Signifikanz war angezeigt, wenn der p-Wert unter 0,05 lag. Zur Festlegung eines Grenzwertes für die Heterogenität, als ein mögliches Anzeichen für das Ansprechen der Therapie, wurde eine Grenzwertoptimierungskurve („Receiver Operating Characteristic“ (ROC) – Kurve) für die Baseline-Untersuchung erstellt und der „Youden-Index“ wurde errechnet. Außerdem wurde eine Berechnung der Sensitivität und der Spezifität aus den Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve (ROC) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 64 Patienten, die in der Studie ausgewertet wurden, sind 39 (60,9%) Patienten weiblich und 25 (39,1%) Patienten männlich. Die Geschlechterverteilung entspricht demnach $w : m = 1,56 : 1$. Abbildung 1 stellt die Geschlechterverteilung der Patienten anhand eines Kreisdiagrammes dar.

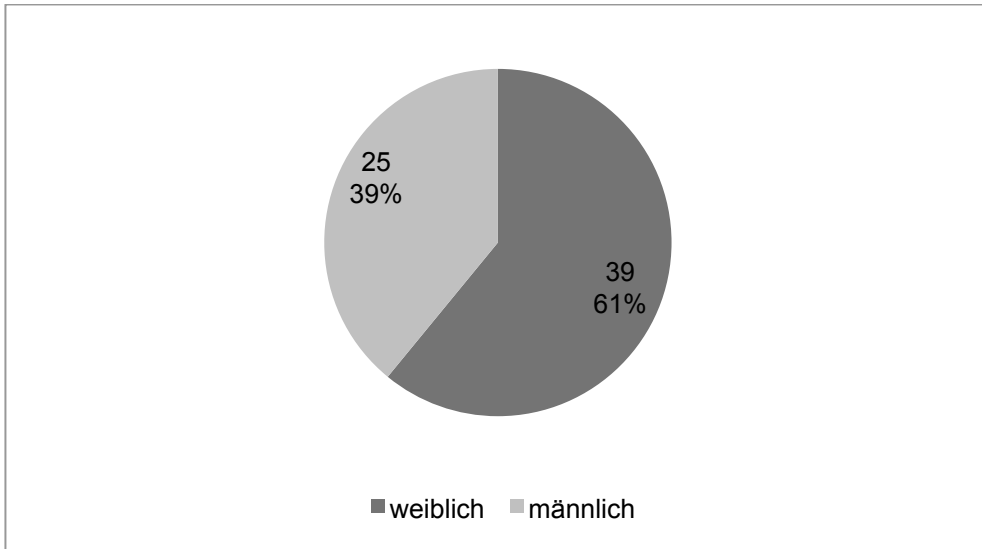


Abbildung 1: Geschlechterverteilung der an der Studie teilgenommenen Patienten als Absolut- und Prozentwert

3.1.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patienten umfasst, bezogen auf das Datum der Baseline-Untersuchung, eine Spanne von 30 bis 85 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten beträgt dabei 59,6 Jahre. Die männlichen Patienten sind im Schnitt 58,9 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten liegt mit 60 Jahren 1,1 Jahre über dem der männlichen Patienten. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs, wobei ein Erkrankungsgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt erkennbar ist.

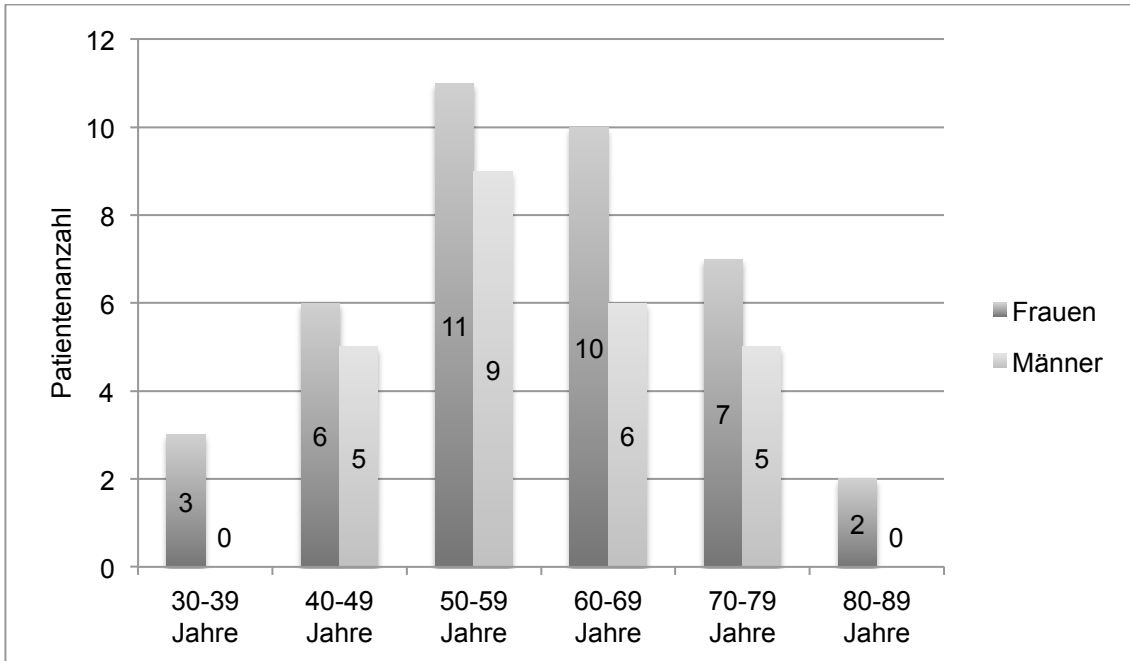


Abbildung 2: Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht der an der Studie teilgenommenen Patienten, n= Patientenzahl

3.1.3 Tumorhistologie

In diese Studie wurden Sarkome mit unterschiedlichen histologischen Subtypen einbezogen. Der am häufigsten in dieser Studie analysierte Sarkom-Subtyp war mit 31 (48,4%) Patienten das Leiomyosarkom gefolgt von dem Liposarkom mit 13 (20,3%) Patienten. Mit jeweils sechs (9,3%) Patienten waren das Synovialsarkom und das pleomorphzellige Sarkom vertreten. Zusätzlich waren noch drei (4,6%) Patienten mit einem myofibroblastischen Sarkom inbegriffen. Seltene Subtypen waren das Angiosarkom, Fibromyxosarkom, Rhabdomyosarkom und der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) mit jeweils einem (1,5%) Patienten. Auch ein (1,5%) undifferenziertes Sarkom wurde in die Studie mit aufgenommen. In Abbildung 3 werden die unterschiedlichen histologischen Subtypen bezüglich ihrer Häufigkeit im Patientenkollektiv dargestellt.

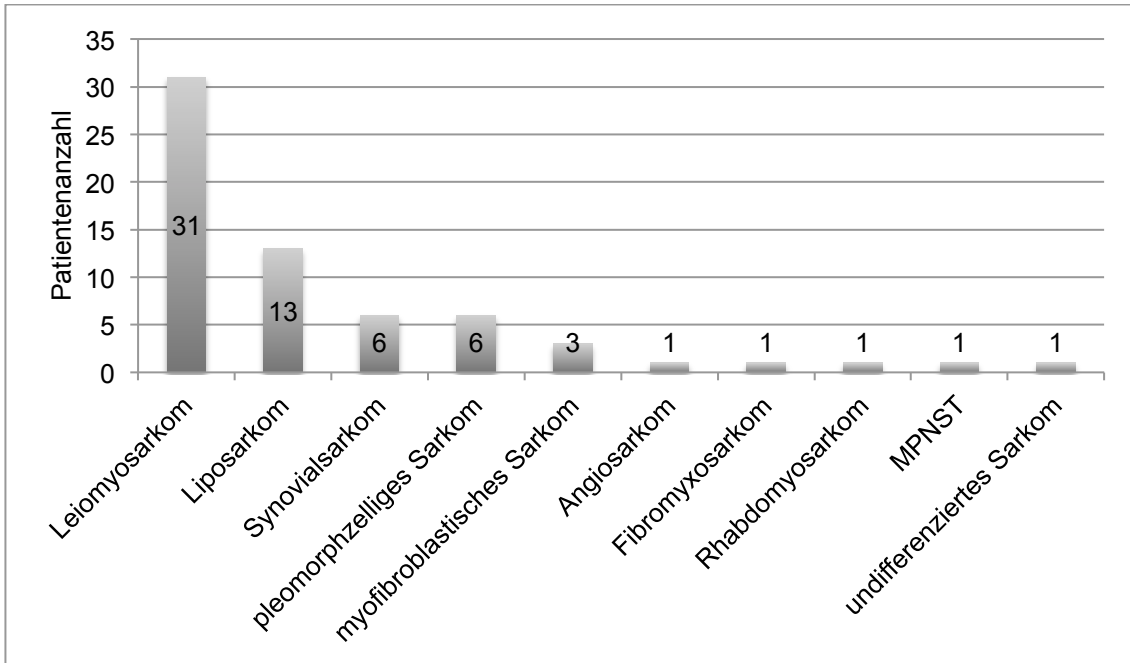


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der histologischen Sarkomtypen aller Patienten, n=Patientenanzahl

3.1.4 Differenzierungsgrade

In Bezug auf das histologische Grading waren in 58 der 64 Fälle (90,6%) der Differenzierungsgrad des Tumors bekannt.

32 der 64 untersuchten Tumore waren schlecht differenzierte Sarkome (G3). Dies entspricht einem Anteil von 50% an G3-Tumoren. Bei 21 (32,8%) Patienten lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein mäßig differenziertes Sarkom vor (G2) und in fünf (7,8%) Fällen bestanden gut differenzierte Sarkome (G1). Bei 6 (9,3%) Tumoren konnte das histologische Grading nicht festgestellt werden (Gx). Die Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Grading der Tumore ist in Abbildung 4 dargestellt.

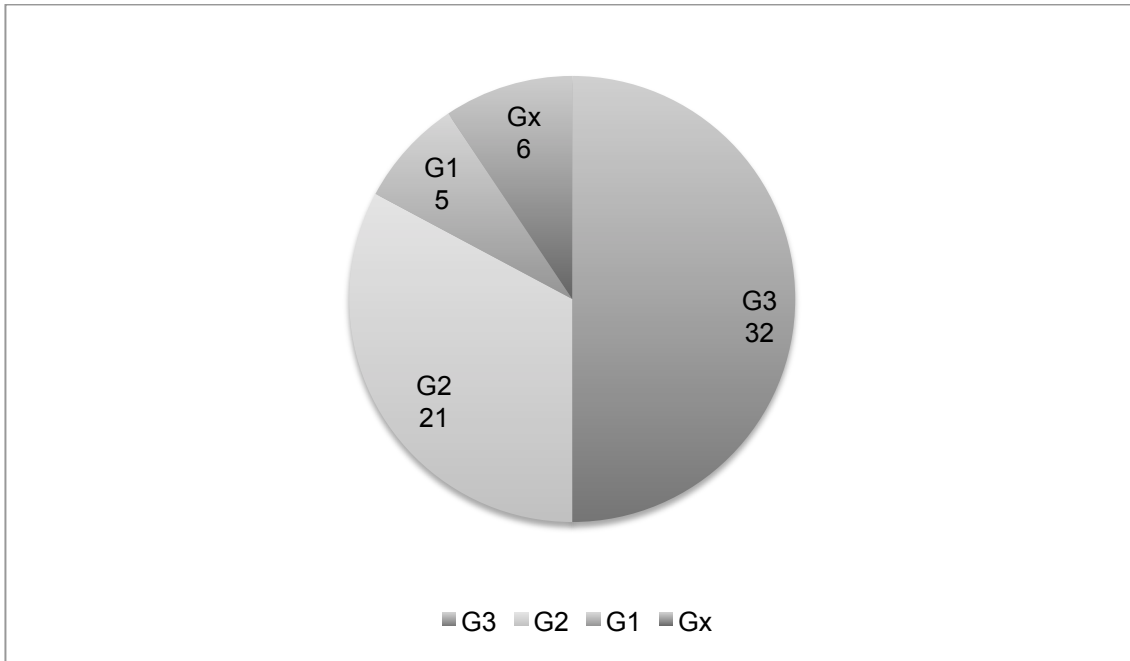


Abbildung 4: Differenzierungsgrade der Tumore, n=Patientenanzahl

3.1.5 Lokalisation der Zielläsion

Abbildung 5 zeigt die Lokalisation der untersuchten Zielläsionen der Patienten. Bei 20 (31,25%) Patienten befand sich die Zielläsion in der Lunge. 19 (29,7%) Patienten hatten eine relevante Tumormasse im Oberbauch. Im Becken wurde bei 16 (25%) Patienten eine Zielläsion festgelegt. In sechs (9,4%) Fällen befand sich die Zielläsion am Skelett der Patienten und in zwei (3,125%) Fällen befand sich die Zielläsion extrapulmonal im Thorax der Patienten. Bei einem Patienten konnte keine Messung durchgeführt werden, weil im Follow-up-CT keine entsprechende Tumoraläsion identifiziert werden konnte.

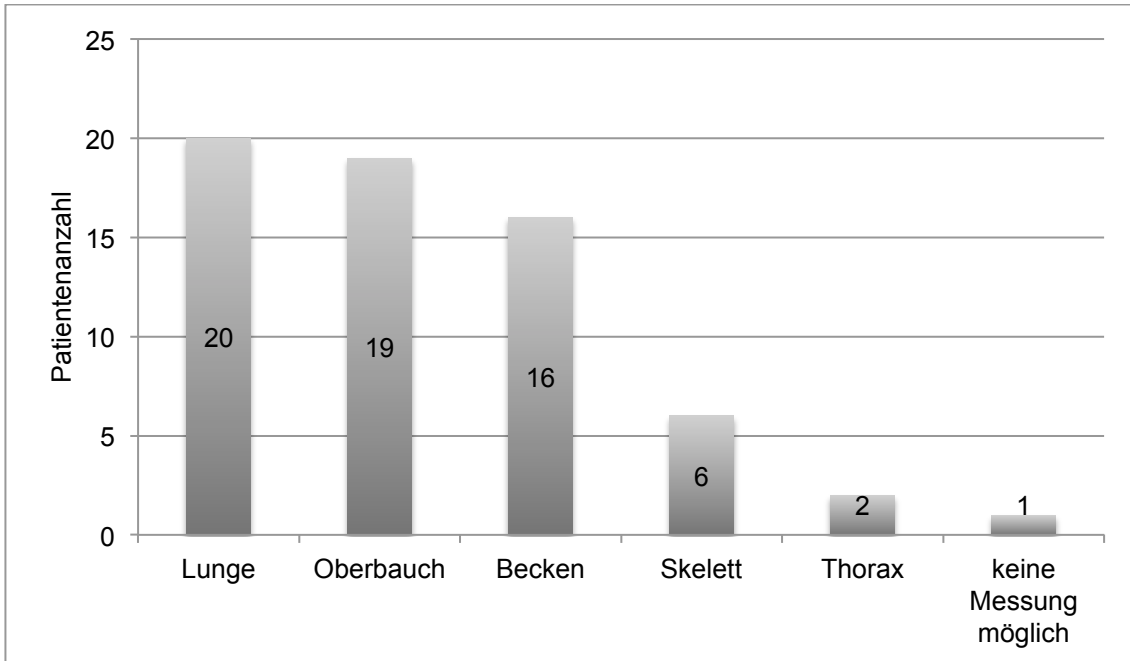


Abbildung 5: Lokalisation der Zielläsion im Körper der untersuchten Patienten, n=Patientenanzahl

3.1.6 Zeitintervall zwischen Diagnose und Baseline-Untersuchung

Bei 13 (20,3%) Patienten lagen zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und der Baseline-CT-Untersuchung weniger als 12 Monate. Zwischen 12 und 36 Monaten betrug das Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt und Baseline-CT-Aufnahme bei 20 (31,3%) Patienten. Bei 30 (46,9%) Patienten verstrichen mehr als 36 Monate zwischen Diagnosezeitpunkt und Baseline-CT-Untersuchung. In einem Fall (1,6%) fand die Baseline-CT-Aufnahme zwei Monate vor der Diagnosestellung statt. Eine Darstellung bezüglich des Zeitintervalls zwischen Diagnosestellung und Baseline-CT-Aufnahme findet sich in Abbildung 6.

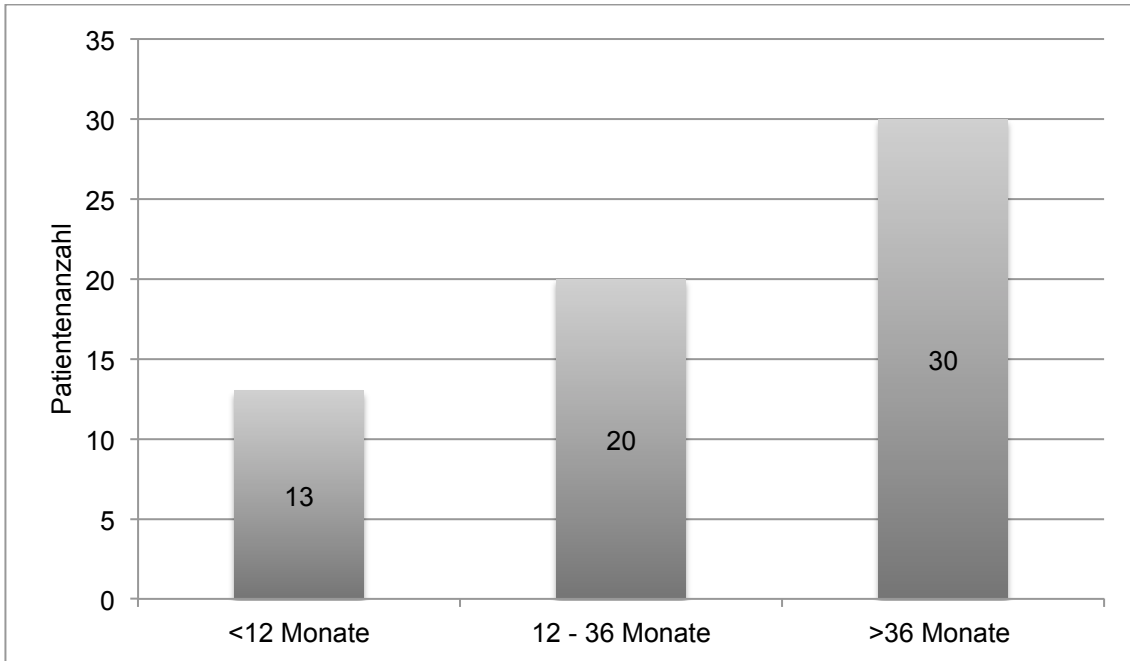


Abbildung 6: Zeitintervall zwischen den Diagnosezeitpunkt und dem Datum der Baseline-CT-Untersuchung der Patienten, n=Patientenanzahl

3.1.7 Therapie

3.1.7.1 Medikamente

31 der 64 (48,4%) Patienten erhielten das Chemotherapeutikum Trabectedin, davon waren 18 (28,1%) Frauen und 13 (20,3%) Männer. Die anderen 33 (51,6%) Patienten wurden mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib behandelt. Von diesen 33 Patienten waren 21 (32,8%) Patienten weiblich und 12 (18,8%) männlich. Abbildung 7 soll die Verteilung der Patienten, getrennt in Frauen und Männer, auf die Medikamente Trabectedin und Pazopanib veranschaulichen.

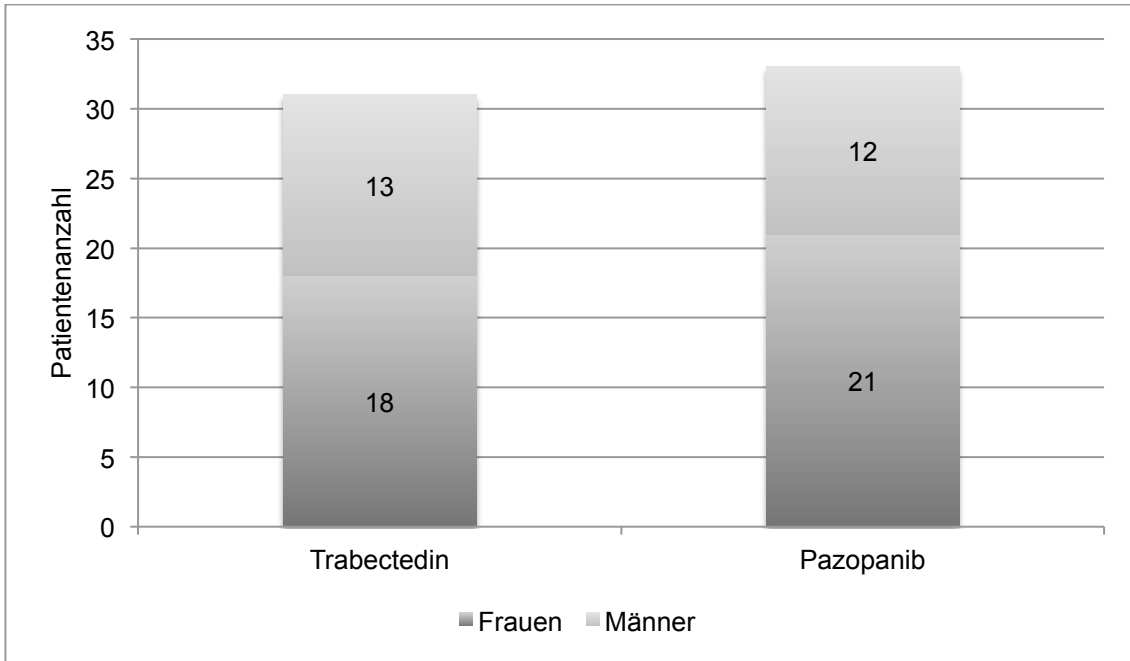


Abbildung 7: Verteilung der Patienten nach der Geschlechtertrennung in Männer und Frauen auf die Medikamente Trabectedin und Pazopanib, n=Patientenanzahl

Insgesamt wurden 12 Patienten in der Studie sowohl mit Trabectedin als auch mit Pazopanib behandelt. Die Therapie fand allerdings zeitlich unabhängig voneinander jeweils als Monotherapie statt. Von diesen 12 Patienten waren 9 weiblich und 3 männlich. Diese Patienten waren zwischen 38 und 76 Jahre alt und das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 55,9 Jahre.

3.1.7.2 Therapieumfang

Die Therapiedauer bei den Patienten lag zwischen 9 und 916 Tagen. Im Durchschnitt wurde die Therapie über 181 Tage aufrechterhalten. Die Patienten, die mit Trabectedin behandelt wurden, waren durchschnittlich 144 Tage in Behandlung. Der Mittelwert in der Behandlungsdauer bei den Patienten mit einer Pazopanib-Therapie lag bei 92 Tagen. Die mittlere Anzahl an Trabectedin-Therapiezyklen betrug fünf Zyklen pro Patient (95% Konfidenzintervall (KI), 5,6-13,5; Mittelwert \pm Standardabweichung, $10 \pm 10,5$).

Bei Pazopanib lag der Mittelwert bei den Behandlungszyklen bei zwei Zyklen pro Patient (95% KI, 1-4,3; Mittelwert \pm Standardabweichung, 5,1 \pm 6,8).

Das Zeitintervall zwischen der Baseline- und Follow-up-CT-Aufnahme betrug zwischen 17 Tagen und 203 Tagen. Der Abstand zwischen diesen beiden Aufnahmen lag durchschnittlich bei 100,4 Tagen. Die Verteilung der Patienten nach der Therapiedauer ist in Abbildung 8 dargestellt.

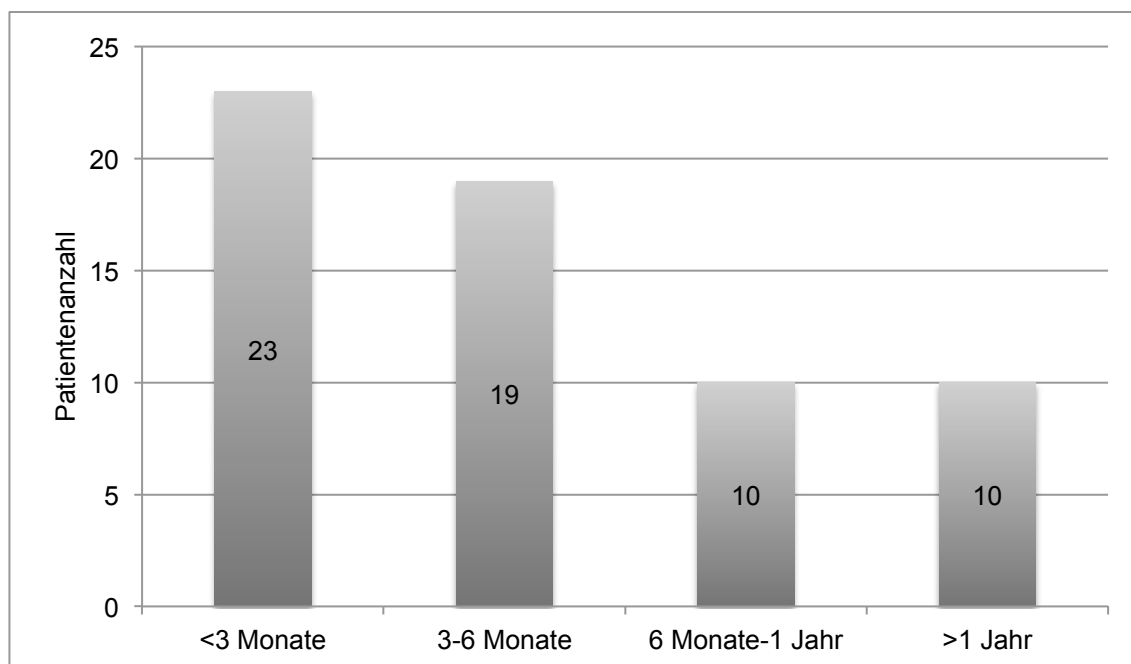


Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach der Therapiedauer in Monaten/Jahren, n=Patientenanzahl

3.2 Tumorbeurteilung

3.2.1 Tumorbeurteilung Gesamtkollektiv

3.2.1.1 RECIST 1.1

Gemäß der RECIST (1.1)–Leitlinien konnte bei 14 Patienten (21,9%) eine Teilremission (PR / „partial response“), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 9,3 Monaten (95% KI, 6,9-19,5; Mittelwert \pm Standardabweichung, 13,2 \pm 10,9), festgestellt werden. Bei 24 Patienten

(37,5%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung (SD / „stabilization of disease“), mit einer Krankheitskontrollrate (DCR / „disease control rate“) von 59,4%, erreicht werden. Das mediane Zeitintervall bis zur Progression (TTP / „time to progression“) bei diesen Patienten betrug 4,9 Monate (95% KI, 4,1-8,7; Mittelwert \pm Standardabweichung, 6,4 \pm 5,4). Eine Progression (PD / „progressive disease“) konnte bei 26 Patienten (40,6%) verzeichnet werden.

3.2.1.2 Modifizierte CHOI-Kriterien

Nach den mCHOI-Kriterien kam es bei 21 Patienten (32,8%) zu einer Teilremission (PR) (mittleres TTP 7,3 Monate; 95 % KI, 6,7-15,7; Mittelwert \pm Standardabweichung, 11,2 \pm 9,9). Zu einer Stabilisierung (SD) kam es bei 17 Patienten (26,5%) bei einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 59,4% (mittlere TTP, 5 Monate; 95% KI, 3,4-8,8; Mittelwert \pm Standardabweichung, 6,1 \pm 5,2). In 26 Fällen (40,6%) wurde eine Progression der Erkrankung (PD) diagnostiziert.

Eine vollständige Remission (CR) konnte weder nach den RECIST (1.1) – noch nach den mCHOI – Bewertungskriterien festgestellt werden.

Eine Einteilung der Response-Klassifikation der Patienten nach den RECIST (1.1)-Leitlinien und nach den mCHOI-Kriterien zeigt Abbildung 9.

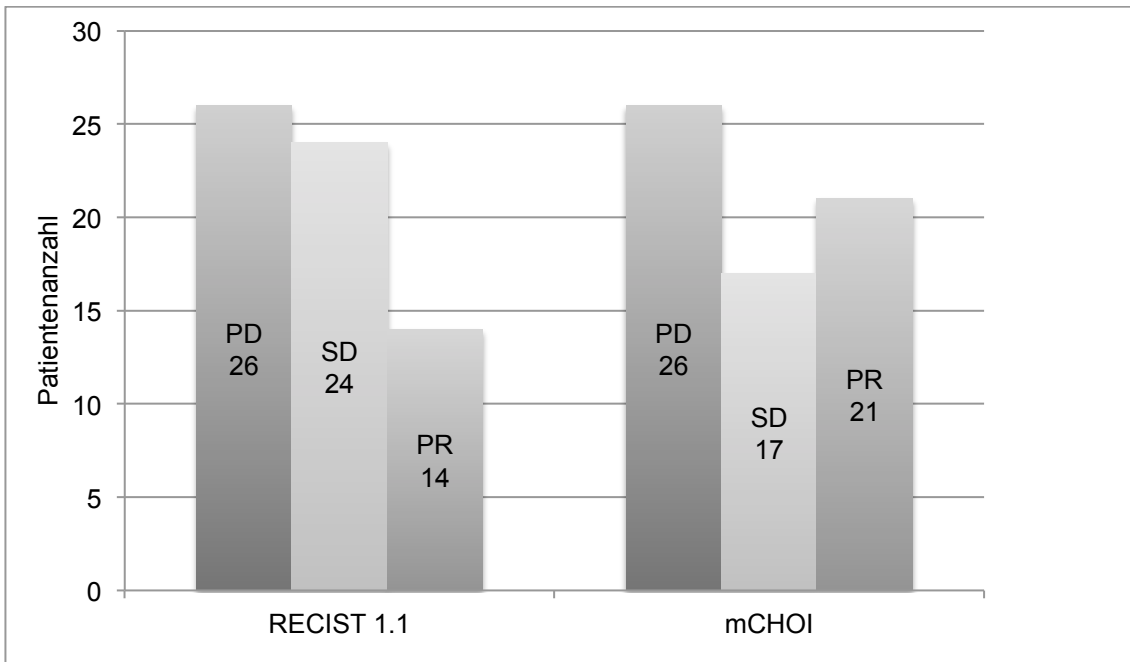


Abbildung 9: Response-Klassifikation nach RECIST 1.1 und mCHOI, n=Patientenanzahl, PD=progressive disease, SD=stabilization of disease, PR=partial response

3.2.2 Tumorbeurteilung Pazopanib

3.2.2.1 RECIST 1.1

Gemäß der RECIST (1.1)-Leitlinien konnte bei neun Patienten (27%) eine Teilremission (PR), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 11,7 Monaten (95% KI, 6,3-20,2; Mittelwert \pm Standardabweichung, $13,3 \pm 9,1$), festgestellt werden. Bei weiteren neun Patienten (27%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), mit einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 54%, erreicht werden. Das mittlere Zeitintervall bis zur Progression (TTP) bei diesen Patienten betrug drei Monate (95% KI, 1,1-9,5; Mittelwert \pm Standardabweichung, $5,3 \pm 5,4$). Eine Progression (PD) konnte bei 15 Patienten (46%) verzeichnet werden.

3.2.2.2 Modifizierte CHOI-Kriterien

Nach den mCHOI-Kriterien kam es bei zwölf Patienten (36,5%) zu einer Teilremission (PR) (mittleres TTP, 10,6 Monate; 95% KI, 6,3-17,5; Mittelwert \pm Standardabweichung, 11,9 \pm 8,8). Zu einer Stabilisierung (SD) kam es bei sieben Patienten (21%) bei einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 57,5% (mittlere TTP, 2,5 Monate; 95% KI, 0,7-7,4; Mittelwert \pm Standardabweichung, 4,0 \pm 3,6). In 14 Fällen (42,5%) wurde eine Progression der Erkrankung (PD) diagnostiziert.

Eine vollständige Remission (CR) konnte weder nach den RECIST (1.1) – noch nach den mCHOI – Bewertungskriterien festgestellt werden.

3.2.3 Tumorbeurteilung Trabectedin

3.2.3.1 RECIST 1.1

Gemäß der RECIST (1.1)–Leitlinien konnte bei fünf Patienten (16,1%) eine Teilremission (PR), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 6,2 Monaten (95% KI, -5,4-31,6; Mittelwert \pm Standardabweichung, 13,1 \pm 14,9), festgestellt werden. Bei 15 Patienten (48,4%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), mit einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 64,5%, erreicht werden. Das mittlere Zeitintervall bis zur Progression (TTP / „time to progression“) bei diesen Patienten betrug fünf Monate (95% KI, 4,1-10,2; Mittelwert \pm Standardabweichung, 7,1 \pm 5,5). Eine Progression (PD) konnte bei elf Patienten (35,3%) verzeichnet werden.

3.2.3.2 Modifizierte CHOI-Kriterien

Nach den mCHOI-Kriterien kam es bei neun Patienten (29%) zu einer Teilremission (PR) (mittleres TTP, 6,2 Monate; 95% KI, 1,4-19,3; Mittelwert \pm Standardabweichung, 10,3 \pm 11,6). Zu einer Stabilisierung (SD) kam es bei zehn Patienten (32,3%) bei einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 61,3% (mittlere TTP, 5,5 Monate; 95% KI, 3,5-11,8; Mittelwert \pm Standardabweichung,

7,6 ± 5,8). In zwölf Fällen (38,7%) wurde eine Progression der Erkrankung (PD) diagnostiziert.

Eine vollständige Remission (CR) konnte weder nach den RECIST (1.1) – noch nach den mCHOI – Bewertungskriterien festgestellt werden.

3.2.4 Übereinstimmung zwischen RECIST (1.1) – Leitlinien und mChoi-Kriterien

Hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen den beiden Klassifizierungssystemen kam es nach der Anwendung der mCHOI-Kriterien zu einer Änderung in der Bewertung des Ansprechverhaltens in acht (12,5%) Fällen: Bei sechs (9,4%) Patienten wechselte das Ansprechen von stabilen Krankheitsverhältnissen (SD / RECIST 1.1) zu einer Teilremission (PR / mCHOI). Zu einer Veränderung von der Stabilisation der Erkrankung (SD) nach RECIST 1.1 zu einer Progression der Erkrankung (PD) nach mCHOI kam es in einem (1,6%) Fall. Bei einem weiteren (1,6%) Patienten änderte sich das Ansprechen sogar von einer Progression des Tumors (PD) nach RECIST 1.1 zu einer Teilremission (PR) gemäß den mCHOI-Kriterien.

Die Unterschiede zwischen diesen beiden Klassifikationsstrategien sind allerdings statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test, $p=0,18$ bzw. $0,102$).

Bei 56 (87,5%) Patienten kam es zu einer Übereinstimmung hinsichtlich der Einschätzung des Ansprechverhaltens der Tumore nach den RECIST (1.1)-Leitlinien und den mCHOI-Kriterien. Eine Übersicht bezüglich des Vergleiches der Ansprechmuster nach RECIST 1.1 und mCHOI bietet Abbildung 10.

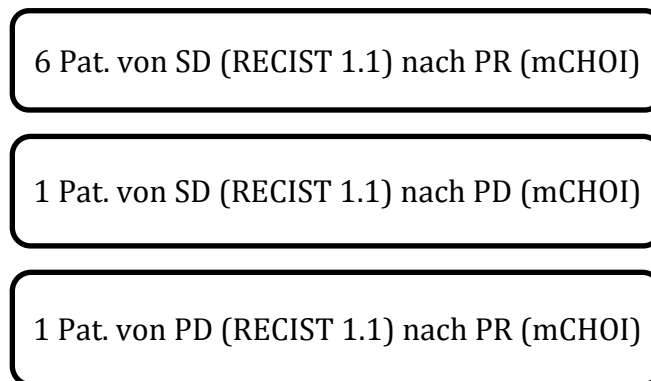


Abbildung 10: RECIST 1.1- und mCHOI-Kriterien im Vergleich, n=Patientenanzahl, PD=progressive disease, SD=stabilization of disease, PR=partial response

3.2.5 CT-morphologische Ansprechmuster

Eine komplette Verflüssigung der Tumormasse wurde bei 10 Patienten (15,6%), die eine Teilremission des Tumors (PR) aufwiesen, im Follow-up-CT festgestellt. Der gesamte Tumor verlor dabei seine ursprüngliche Form und stellte sich zudem den CHOI-Kriterien folgend mit flüssigen Dichtewerten um 0 HU dar. In 5 Fällen (7,8%; 50% der Patienten mit einer Verflüssigung des Tumors) kam es dabei zu einer begleitenden Größenzunahme des Tumolvolumens im Sinne einer Pseudoprogression (siehe Abbildung 11). Weitere fünf Patienten (7,8%) entwickelten unter der Therapie eine zentrale Nekrose des Tumors (siehe Abbildung 12). Bei fünf Patienten (7,8%) kam es zur Größenabnahme der tumorrelevanten Läsionen (siehe Abbildung 13/14). Zu einer Kavernisierung kam es bei einem (1,6%) Patienten (siehe Abbildung 15). Abbildung 16 zeigt die Aufteilung der Responder nach den CT-morphologischen Ansprechmustern. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Aufteilungen der Responder mit ihren spezifischen Ansprechmustern nach Trabectedin und Pazopanib.

Bemerkenswert ist auch, dass es bei 5 der 10 Patienten mit einer Tumorverflüssigung zu einem Wechsel der Ansprechategorie von RECIST 1.1 im Vergleich zu den mCHOI-Kriterien kam. Vier Patienten wurden daraufhin durch die Anwendung der mCHOI-Kriterien von SD zu PR eingestuft, ein weiterer Patient sogar von PD nach PR.

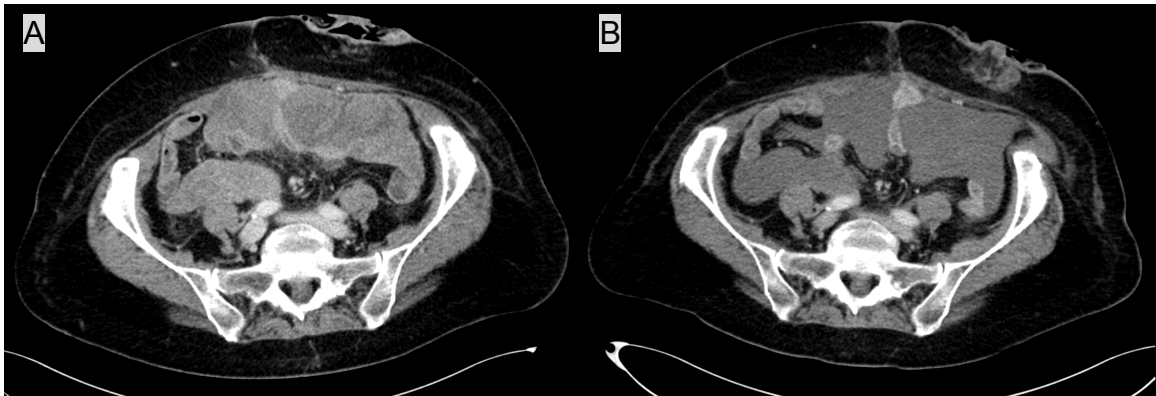


Abbildung 11 A-B: Eine 69 Jahre alte Patientin mit einem undifferenzierten Sarkom (G2) unter Pazopanibtherapie (A). Es kam zu einer Verflüssigung des pelvin gelegenen ursprünglich soliden Tumors (B). Das Stoma im linken Unterbauch wurde miterfasst. Es liegt eine Pseudoprogression mit Vortäuschung eines Aszites vor. Die TTP betrug 17 Monate.

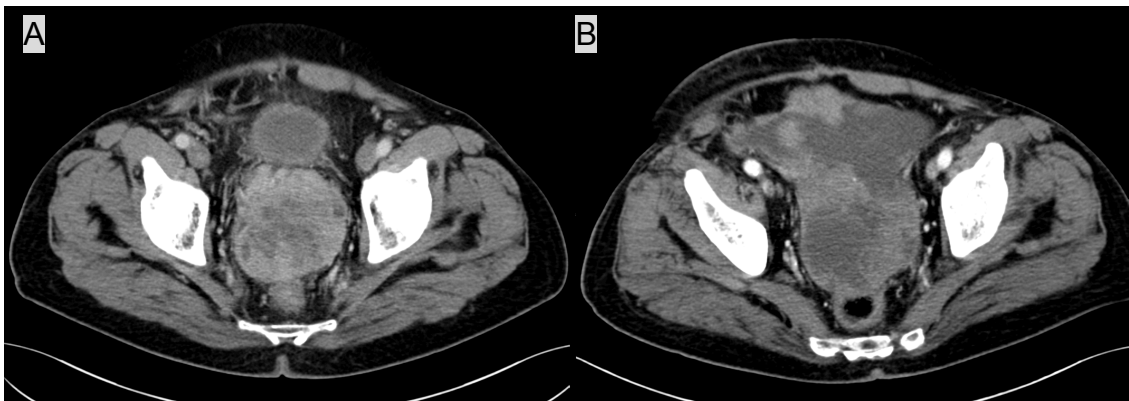


Abbildung 12 A-B: Ein 73-jähriger Patient mit einem pleomorphzelligen Sarkom (G3) unter Therapie mit Pazopanib. Der Tumor liegt im Becken zwischen Harnblase und Rektum. Initial (A) ist eine hypervaskularisierte Raumforderung zu sehen. Im Follow-up (B) zeigten sich zentral nekrotische Anteile im Sinne des Therapieansprechens. Im Follow-up ist Aszites miterfasst. Die TTP betrug 4,9 Monate.

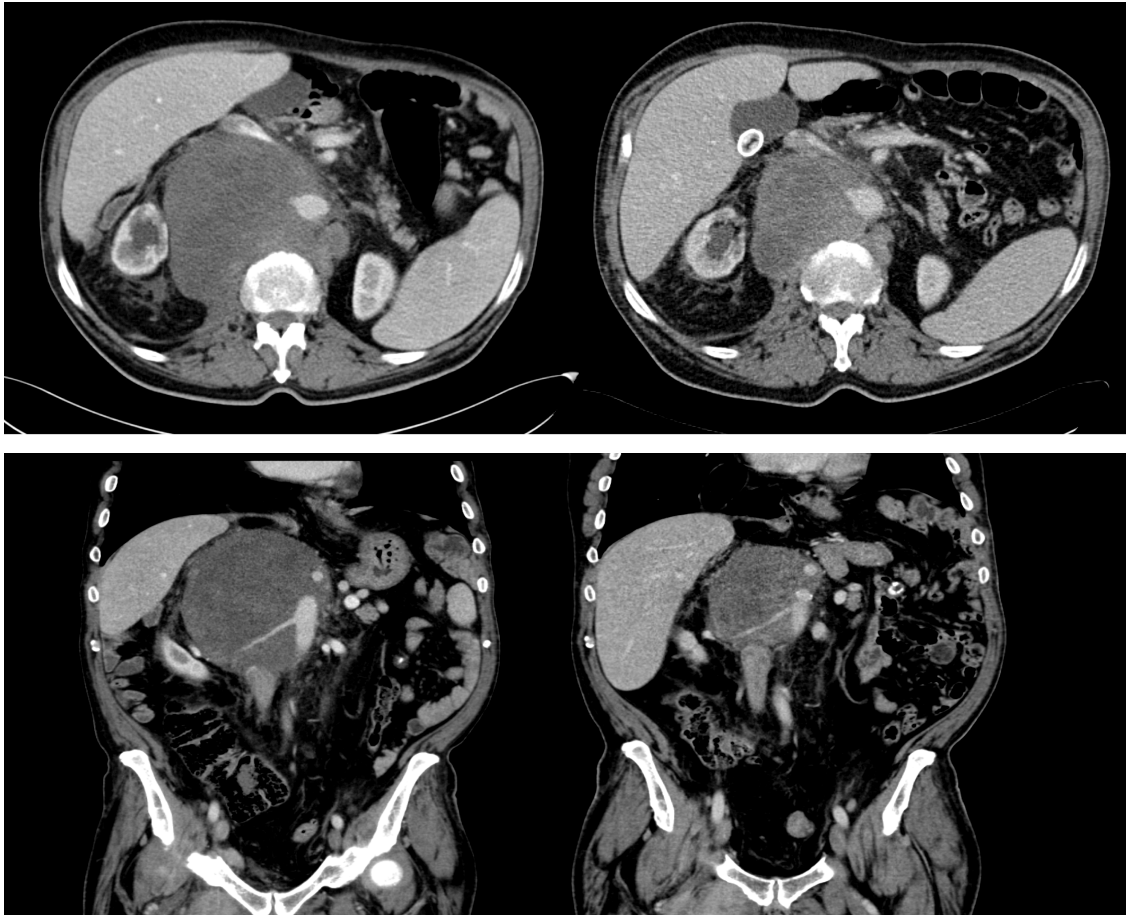


Abbildung 13: Ein 63-jähriger Patient mit einem Liposarkom (G2) unter Trabectedin-Therapie. Es kam durch die Therapie zu einer Größenabnahme des Tumors, jedoch zeigten sich weiterhin eine Ummauerung der rechten Nierenarterie und des Truncus coeliacus sowie eine Kompression der Vena cava inferior. Nebenbefundlich lagen eine Cholezystolithiasis und Hydronephrose rechts vor. Die TTP betrug 2,4 Monate.

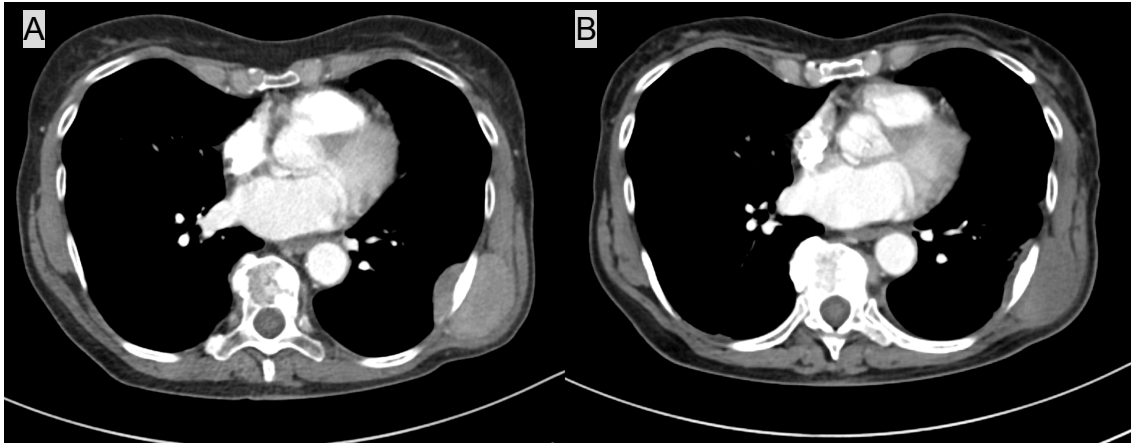


Abbildung 14 A-B: Eine 69-jährige Patientin mit einem Leiomyosarkom (G2) unter Trabectedin-Therapie. Es kam zu einer Größenabnahme des Tumors (Thoraxwand links) und Abnahme der Kontrastmittelaufnahme im Sinne einer reduzierten Vaskularisation. Dies spricht für ein Therapieansprechen. Die TTP betrug 3,1 Monate.

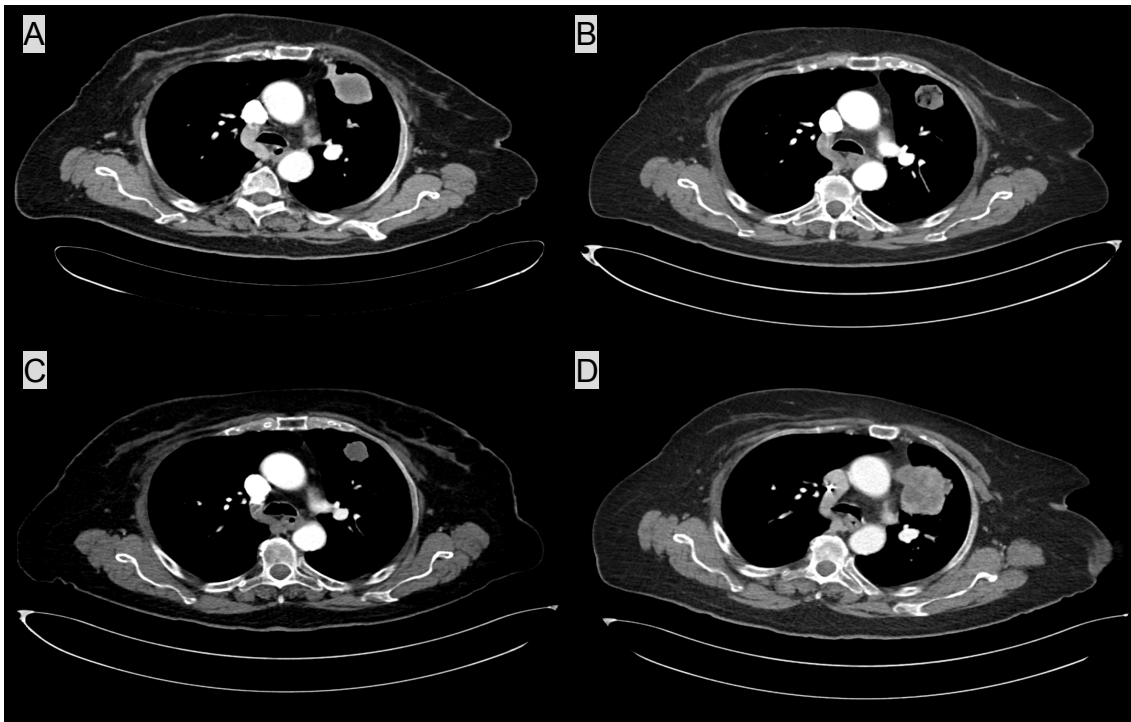


Abbildung 15 A-D: Eine 76-jährige Patientin mit einem Liposarkom (G3) unter Pazopanib-Therapie. A: Lungenmetastase im linken Oberlappen (randlich Kontrastmittelaufnahme; B: Ansprechen unter Therapie mit Kavernisierung (Luftfiguren in der Metastase); C: Niedrige Dichte der Struktur im Sinne eines zystischen Residuums; D: Progress der Metastasierung nach knapp einem Jahr (TTP: 11,7 Monate) mit Größenprogredienz und starker Kontrastmittelaufnahme

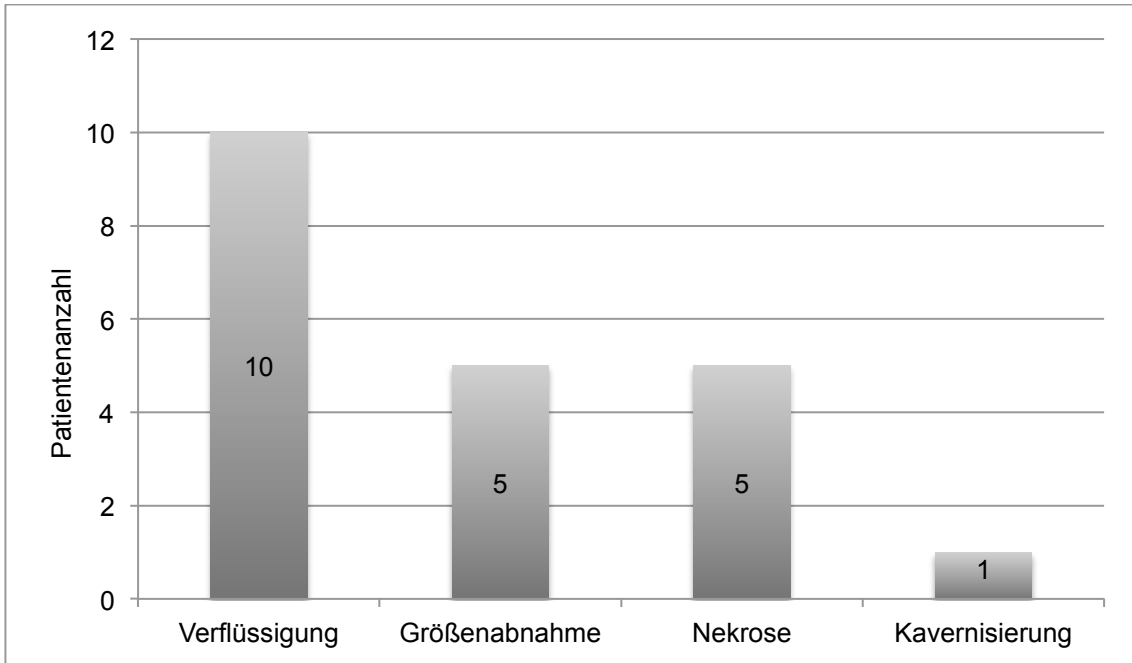


Abbildung 16: CT-Ansprechmuster der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (Responder), n=Patientenanzahl

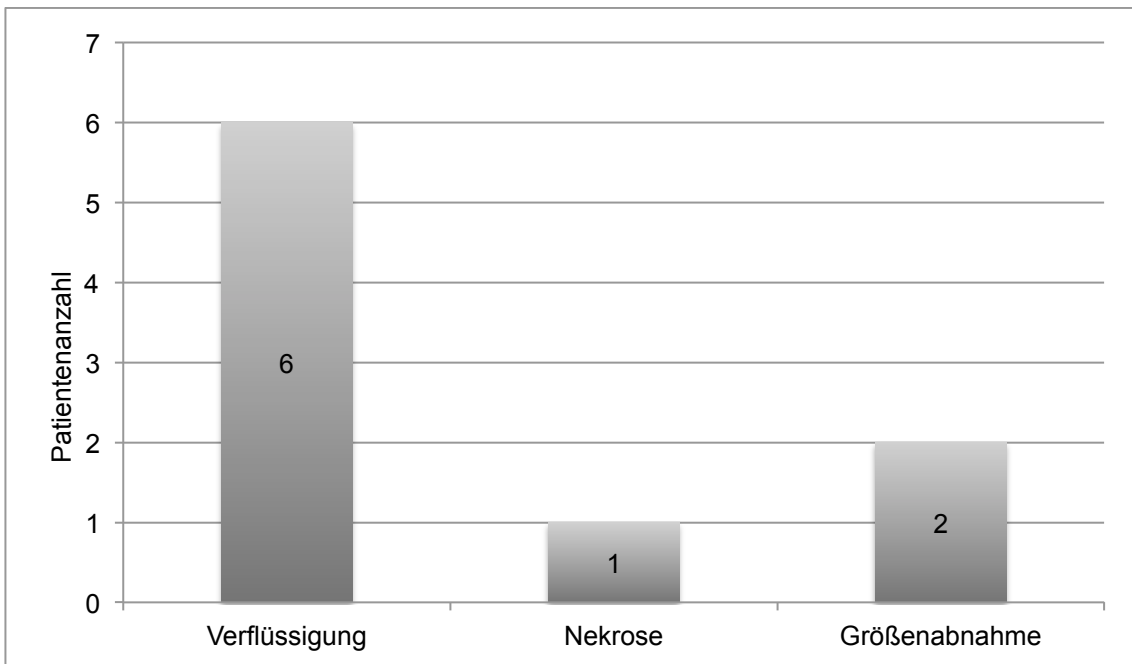


Abbildung 17: CT-Ansprechmuster der Responder, die mit Trabectedin behandelt wurden (n=Patientenanzahl)

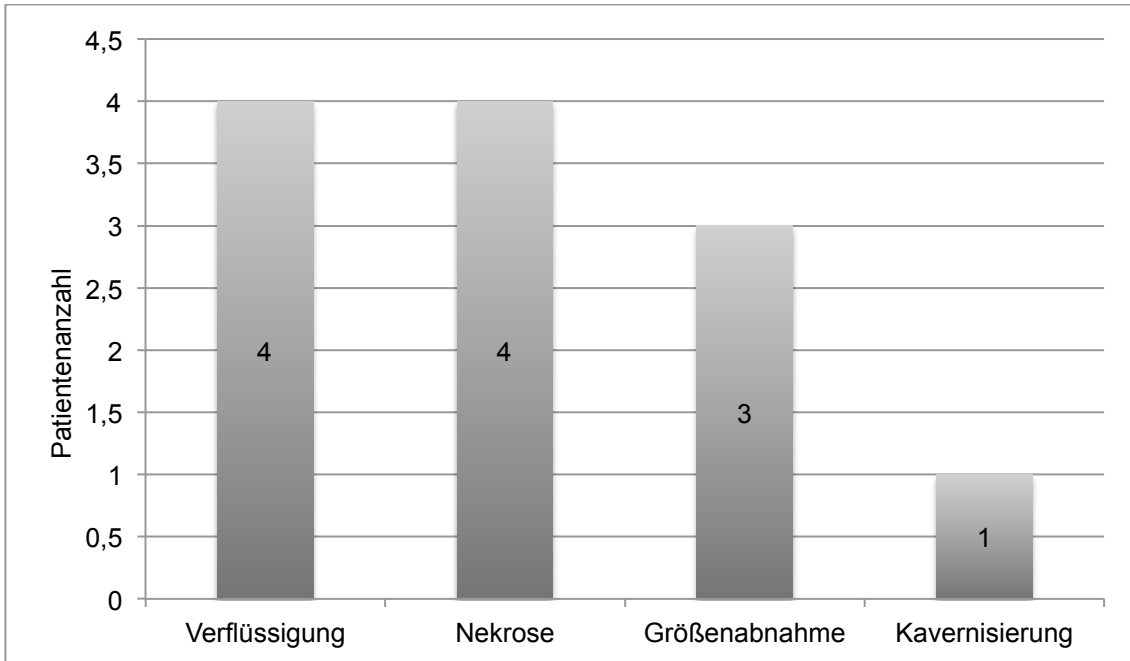


Abbildung 18: CT-Ansprechmuster der Responder, die mit Pazopanib behandelt wurden (n=Patientenanzahl)

3.2.6 CT-Texturanalyse (CTTA)

3.2.6.1 Trabectedin

In der Untergruppe der Responder auf Trabectedin konnten in der statistischen Auswertung signifikante Unterschiede zwischen den Baseline- und Follow-up-Werten der „Entropie (NGLDM)“ durch Quantifizierung der Entropie ($p=0,028$) und Gleichmäßigkeit („uniformity“; $p=0,021$) festgestellt werden (siehe Tabelle 5).

In der Untergruppe der Non-Responder auf Trabectedin waren in der statistischen Auswertung zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Bezug auf die „Entropie“ ($p=0,042$) und bei der Gleichmäßigkeit der Abweichung („uniformity of deviation“; $p=0,013$) Unterschiede vorhanden. Die Entropie nahm dabei zur Follow-up-Aufnahme hin zu, wohingegen die Gleichmäßigkeit der Abweichung zu Follow-up-Untersuchung abnahm (siehe Tabelle 6).

Das Textur-Merkmal „Entropie (NGLDM)“ wiederum zeigte signifikante Differenzen innerhalb der Quantifizierung nach Mittel („mean“; $p=0,023$), Entropie („entropy“; $p=0,049$) und Gleichmäßigkeit („uniformity“; $p=0,023$) bei

der Gegenüberstellung der Follow-up-Untersuchungen von Respondern und Non-Respondern. Im Vergleich zu den Respondern wiesen die Non-Responder dabei niedrigere Werte auf (siehe Tabelle 7).

Es konnten auch einige Unterschiede in den Textur-Parametern zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung bezüglich Leiomyosarkomen und Liposarkomen, den häufigsten histologischen Subtypen, festgestellt werden. So konnte eine höhere Entropie der Abweichung („entropy of deviation“) in der Baseline-Untersuchung der Non-Resonder mit einem Liposarkom (n=8) entdeckt werden. Bei Non-Respondern mit einem Leiomyosarkom zeigten sich Unterschiede in der Entropie und Gleichmäßigkeit des Mittelwertes („entropy and uniformity of average“). Es kam zu einer Abnahme der Entropie des Mittelwertes („entropy of average“) und zur Zunahme der Gleichmäßigkeit des Mittelwertes („uniformity of average“) hin zu der Follow-up-Untersuchung. Ansonsten konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Baseline- und Follow-up-Analyse aller weiteren Textur-Parameter der Responder und Non-Responder festgestellt werden.

Zusätzlich wurde auch in der Baseline-Untersuchung nach Abweichungen der Textur-Parameter von Tumoren, die mit einer Verflüssigung auf die Therapie reagierten, gegenüber Tumoren mit anderen Ansprechmustern gesucht. Tumore, die eine Verflüssigung aufwiesen, zeigten in der Baseline-Untersuchung signifikant höhere Werte im Mittel der Gewebeintensität („mean intensity“) und des Mittelwertes („mean average“) als Tumore mit anderen Ansprechmustern. Die Abweichung („deviation“) war in der Patientengruppe mit einer Tumorverflüssigung signifikant kleiner als in der Patientengruppe, die andere Ansprechmuster aufwiesen (siehe Tabelle 8).

Zur Vorhersage des Ansprechens in den Baseline-Untersuchungen wurde ein Grenzwert für das Mittel der Heterogenität („mean heterogeneity“) berechnet. Wählt man einen Grenzwert von 0,12, so kann das Ansprechen auf Trabectedin mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 77% erwartet werden. Der Youden-Index lag bei 0,66. Für alle anderen Parameter und Ableitungen lag der Youden-Index unter 0,4, demzufolge konnte kein geeigneter Grenzwert

festgelegt werden. Bezüglich der histologischen Subtypen konnte bei den Respondern auch keine signifikante Veränderung beobachtet werden.

Tabelle 5: CT-Texturparameterveränderung für alle Responder zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2018)

	Baseline			Follow Up			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.495	6.949	0.009	0.231	7.097	0.008	.139	.767	.953
Intensity	36.501	6.296	0.015	26.919	6.171	0.016	.260	.515	.314
Average	37.136	4.551	0.049	26.554	4.159	0.069	.173	.678	.374
Deviation	25.040	3.645	0.093	23.239	3.659	0.094	.441	.767	.594
Skewness	-0.001	4.831	0.115	0.001	4.695	0.111	.214	.594	.594
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.438	6.421	0.015	0.852	7.105	0.009	.176	1.00	.866
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.077	4.014	0.071	0.161	4.979	0.039	.237	.398	.735
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.907	1.462	0.479	0.905	2.413	0.220	.767	.374	.441
Entropy (NGLDM)	0.510	3.194	0.152	0.697	3.746	0.089	.086	.028	.021
Contrast (NGTDM)	9.342	2.165	0.518	18.102	4.381	0.092	.398	.398	.499

Tabelle 6: CT-Texturparameterveränderung für alle Non-Responder zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2018)

	Baseline			Follow Up			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.031	7.082	0.009	0.062	7.099	0.008	.638	.910	.961
Intensity	29.462	6.185	0.015	30.060	6.061	0.017	.638	.082	.053
Average	28.786	4.485	0.051	29.641	4.083	0.068	.291	.039	.108
Deviation	19.773	3.419	0.106	19.337	3.285	0.128	.355	.042	.013
Skewness	0.0014	4.603	0.112	0.002	4.522	0.121	.465	.223	.884
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.388	6.243	0.031	0.300	5.559	0.040	.717	.658	.717
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.067	3.991	0.073	0.050	3.664	0.089	.968	.355	.629
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.892	1.688	0.426	0.934	1.440	0.525	.455	.291	.277
Entropy (NGLDM)	0.576	3.391	0.134	0.558	3.352	0.131	.390	.140	.123
Contrast (NGTDM)	9.922	3.091	0.462	7.090	2.203	0.590	.795	.554	.619

Tabelle 7: CT-Texturparameterveränderung in der Follow-up-Untersuchung zwischen Respondern und Non-Respondern, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2018)

	Responder			Non-Responder			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.231	7.097	0.008	0.062	7.099	0.008	.749	.848	1.00
Intensity	26.919	6.171	0.016	30.060	6.061	0.017	.564	.949	.949
Average	26.554	4.159	0.069	29.641	4.083	0.068	.507	.507	.593
Deviation	23.239	3.659	0.094	19.337	3.285	0.128	.453	.453	.428
Skewness	0.001	4.695	0.111	0.002	4.522	0.121	.915	.781	.593
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.852	7.105	0.009	0.300	5.559	0.040	.395	.254	.254
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.161	4.979	0.039	0.050	3.664	0.089	.306	.169	.169
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.905	2.413	0.220	0.934	1.440	0.525	.685	.219	.313
Entropy (NGLDM)	0.697	3.746	0.089	0.558	3.352	0.131	.023	.049	.023
Contrast (NGTDM)	18.102	4.381	0.092	7.090	2.203	0.590	.790	.534	.458

Tabelle 8: Unterschiede in den Baseline-CT-Texturparametern der Responder abhängig von den verschiedenen Ansprechmustern, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2018)

	Verflüssigung			andere Ansprechmuster			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.42	6.90	0.0096	0.58	6.99	0.0091	.796	.606	.796
Intensity	39.55	6.24	0.016	21.95	6.15	0.019	.039	1.00 0	.796
Average	38.48	4.39	0.055	-12.08	5.56	0.032	.020	.071	.071
Deviation	19.02	3.37	0.12	74.88	5.35	0.054	.020	.071	.071
Skewness	- 0.0033	4.74	0.12	0.0091	4.93	0.080	.071	.439	.302
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.38	5.48	0.052	0.60	6.16	0.070	.439	.302	.302
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.06	3.63	0.11	0.08	3.95	0.12	.796	.606	.796
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.91	1.37	0.56	0.87	1.62	0.50	.606	.796	.606
Entropy (NGLDM)	0.55	3.20	0.18	0.47	3.02	0.16	.606	.796	.796
Contrast (NGTDM)	7.32	1.81	0.63	9.05	3.00	0.46	.796	.439	.439

3.2.6.2 Pazopanib

Bei den Respondern unter Pazopanib-Behandlung zeigten sich in der statistischen Analyse Abweichungen zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in den Parametern mittlere Heterogenität („mean heterogeneity; $p=0,016$), mittlere Intensität („mean intensity“; $p=0,033$), mittlerer Durchschnitt („mean average“; $p=0,033$) und der Entropie der Schiefe („entropy of skewness; $p=0,01$) (siehe Tabelle 9). In der Follow-up-Untersuchung kam es zu einem Abfall der Absolutwerte all dieser Texturparameter.

Eine statistische Signifikanz konnte in der Untergruppe bei den Non-Respondern auf Pazopanib zwischen den Baseline- und Follow-up-Werten nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 10).

Bei der Betrachtung der Differenz der CT-Texturmerkmale zwischen den Respondern und Non-Respondern auf Pazopanib in der Baseline-Untersuchung, konnte nur eine signifikante Abweichung in Bezug auf die Gleichmäßigkeit der Schiefe („uniformity of skewness“; $p=0,045$), welche bei den Non-Respondern höher war, festgestellt werden (siehe Tabelle 11).

Bei den Respondern, die eine Tumornekrose entwickelten, kam es zu einer signifikanten Veränderung der Entropie („entropy“; $p=0,038$) und Gleichmäßigkeit („uniformity; $p=0,023$) der Tumorintensität gegenüber anderen Ansprechmustern (siehe Tabelle 12). Allerdings kam es zu keiner weiteren relevanten oder signifikanten Veränderung von CT-Texturmerkmalen bei Tumoren, die unter der Pazopanib-Therapie eine Tumornekrose zeigten oder ein anderes Ansprechmuster aufwiesen.

Es kam bei Patienten, die auf die Pazopanib-Therapie angesprochen haben, zu einer Reihe schwerwiegender Komplikationen. Zwei Patienten entwickelten einen Pneumothorax als bereits bekannte Komplikation unter der Therapie mit Pazopanib. Die schwerwiegendste Komplikation stellte eine Darmperforation dar. Dieser Patient entwickelte eine nahezu komplette Nekrose der retroperitoneal-gelegenen Tumorareale und es kam zum Exitus des Patienten kurz nach der Diagnosestellung. Alle oben genannten Patienten erhielten eine tägliche Dosis von 800mg Pazopanib. Bei einem Patienten wurde eine

Medikamenten-assoziierte Hepatotoxizität nach der Reduktion der Dosis auf 400mg pro Tag festgestellt.

Tabelle 9: CT-Texturparameterveränderung für alle Responder zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2019)

	Baseline			Follow-Up			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.084	7.06	0.009	-0.12	6.98	0.0092	.016	.374	.374
Intensity	32.76	6.27	0.015	21.40	6.37	0.014	.033	.657	.859
Average	33.80	4.76	0.042	19.48	4.70	0.046	.033	.424	.594
Deviation	25.05	3.79	0.088	24.04	3.98	0.072	.248	.110	.286
Skewness	0.000 18	4.97	0.087	0.0026	4.71	0.10	.286	.010	.213
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.80	6.46	0.014	0.56	6.21	0.015	.790	.477	.534
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.10	4.45	0.055	0.098	3.94	0.078	.534	.657	.859
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.83	2.13	0.37	0.86	1.87	0.36	.790	.424	.722
Entropy (NGLDM)	0.64	3.56	0.11	0.50	3.27	0.15	.929	.790	.722
Contrast (NGTDM)	14.04	3.64	0.35	13.21	3.89	0.28	.859	.859	.722

Tabelle 10: CT-Texturparameterveränderung für alle Non-Responder zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2019)

	Baseline			Follow-Up			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	-0.11	7.01	0.009	-0.035	7.00	0.009	.170	.434	.543
Intensity	33.26	6.19	0.016	30.01	6.37	0.014	.106	.768	.566
Average	32.34	4.76	0.049	31.07	4.70	0.051	.931	.192	.217
Deviation	25.12	3.67	0.097	21.75	3.49	0.12	.046	.014	.039
Skewness	0.0025	4.42	0.13	- 0.0001 5	4.68	0.12	.106	.106	.063
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.35	5.10	0.11	0.251	4.68	0.12	.140	.149	.289
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.048	3.39	0.16	0.039	3.29	0.16	.357	.042	.114
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.94	1.00	0.69	0.95	1.03	0.66	.244	.931	.741
Entropy (NGLDM)	0.47	2.96	0.17	0.47	3.03	0.16	.848	.375	.543
Contrast (NGTDM)	5.33	1.53	0.70	5.76	1.84	0.66	.629	.573	.573

Tabelle 11: CT-Texturparameter in der Baseline-Untersuchung von Respondern und Non-Respondern, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2019)

	Responder			Non-Responder			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.084	7.06	0.009	-0.11	7.01	0.009	.242	.736	.796
Intensity	32.76	6.27	0.015	33.26	6.19	0.016	.620	.351	.197
Average	33.80	4.76	0.042	32.34	4.76	0.049	.984	.766	.592
Deviation	25.05	3.79	0.088	25.12	3.67	0.097	.890	.890	.648
Skewness	0.00018	4.97	0.087	0.0025	4.42	0.13	.171	.050	.045
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.80	6.46	0.014	0.35	5.10	0.11	.293	.736	.620
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.10	4.45	0.055	0.048	3.39	0.16	.463	.592	.416
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.83	2.13	0.37	0.94	1.00	0.69	.226	.197	.197
Entropy (NGLDM)	0.64	3.56	0.11	0.47	2.96	0.17	.059	.041	.037
Contrast (NGTDM)	14.04	3.64	0.35	5.33	1.53	0.70	.173	.173	.201

Tabelle 12: Unterschiede in den Baseline-CT-Texturparametern der Responder abhängig von den verschiedenen Ansprechmustern, NGLDM = Neighborhood Grey-Level Dependence Matrix, NGTDM = Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (Esser et al., 2019)

	Nekrose			andere Ansprechmuster			p-Wert		
	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>Mean</i>	<i>Entropy</i>	<i>Uniformity</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Heterogeneity	0.12	7.08	0.009	-0.092	6.92	0.010	.705	.450	.450
Intensity	35.45	6.64	0.012	32.32	6.15	0.016	.450	.038	.023
Average	35.24	4.84	0.04	32.29	4.73	0.048	.450	.850	.450
Deviation	26.23	3.75	0.087	21.77	3.79	0.088	.571	.571	.705
Skewness	-0.001	4.79	0.10	0.00018	5.13	0.064	.705	.345	.257
Entropy (Co-occurrence Matrix)-fine	0.96	6.81	0.011	0.55	6.42	0.034	.705	.257	.257
Difference Variance (Co-occurrence Matrix)-fine	0.13	4.43	0.056	0.10	4.66	0.051	.571	.450	.571
Number Non-uniformity (NGLDM)	0.80	1.77	0.39	0.83	2.33	0.37	.705	.571	1.000
Entropy (NGLDM)	0.65	3.60	0.099	0.57	3.55	0.12	.571	.571	.705
Contrast (NGTDM)	24.17	4.46	0.28	11.93	3.64	0.35	.571	.705	.705

4. DISKUSSION

Weichteilsarkome sind seltene maligne Erkrankungen. Sie machen nur ca. 1% aller auftretenden Malignome aus (Fenzl et al., 2017). Aufgrund entsprechend geringen Fallzahlen sind Weichteilsarkome im Vergleich zu anderen malignen Tumoren der klinischen Forschung erschwert zugänglich. Es stellt eine große Herausforderung dar, eine ausreichende Patientenzahl für eine repräsentative Studie zu generieren. Außerdem sind die meisten Ärzte auf diesem Gebiet durch die geringe Anzahl an Patienten auch relativ unerfahren. Dies spiegelt sich nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie von Weichteilsarkomen wider. Die Seltenheit, die Heterogenität der histologischen Subtypen sowie die Varianz in der Lokalisation macht es äußerst schwierig, evidenzbasierte Richtlinien zur Diagnostik und Behandlung von Weichteilsarkomen zu entwickeln. Dies liegt mitunter an der Beschränkung der zur Verfügung stehenden Daten (Dangoor et al., 2016).

Ein Ziel dieser Studie war es daher, Veränderungen in der Tumorgröße und in der Tumorstruktur von Weichteilsarkomen, die systemisch mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib oder dem neuartigen Chemotherapeutikum Trabectedin behandelt wurden, zu beurteilen und spezifische Ansprechmuster dieser modernen Therapieansätze aufzufindig zu machen.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob Veränderungen in den Weichteilsarkomen in Bezug auf die Pazopanib- oder Trabectedin-Therapie mit Hilfe der CT-Texturanalyse verlässlich bewertet werden können. Die CT-Texturanalyse ist dabei ein neuartiges, Histogramm-basiertes Auswertungsverfahren. Es dient zur Erkennung zusätzlicher ultrastruktureller Besonderheiten bei den Tumoren, ob diese auf die Therapie reagieren oder nicht. Zudem wird die CT-Texturanalyse eingesetzt, um die Rolle der am häufigsten verwendeten Ansprechkriterien nach RECIST 1.1 und mCHOI zu bewerten. Dieser Ansatz könnte neue Türen für automatische, Computer-basierte Nachbearbeitungsprogramme für die genaue Klassifikation des Ansprechmusters öffnen. Ziel dieser Programme ist es feine ultrastrukturelle Gewebeveränderungen, die sich der visuellen Bewertung entziehen, zu erkennen und hervorzuheben.

4.1 Ansprechmuster

In der Darstellung der Ergebnisse konnten verschiedene morphologische Ansprechmuster der inoperablen Weichteilsarkome nach der systemischen Therapie mit Trabectedin oder Pazopanib gezeigt werden. Nach den mCHOI-Kriterien wiesen ca. ein Drittel der Patienten (32,8%) eine Teilremission der Tumorerkrankung auf. Bei einem Viertel der Patienten (26,6%) kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung. Bei den verbleibenden Patienten (40,6%) wurde eine kontinuierliche Progression der Tumore als Zeichen der nicht vorhandenen Chemosensitivität gegenüber Trabectedin oder Pazopanib festgestellt.

Im Vergleich zu vorherigen Studien, in denen z.B. von Ansprechraten von unter 10% auf Trabectedin die Rede ist (Cesne et al., 2005; Demetri et al., 2015; Garcia-Carbonero et al., 2004; Taieb et al., 2015; Yovine et al., 2004), konnte in unserer Studie eine höhere Ansprechrate verzeichnet werden. Dabei ist zu beachten, dass Ansprechraten auch immer von der Festlegung des Endpunktes, der Häufigkeit der Tumoreevaluation während der Therapie sowie der verwendeten Ansprechkriterien abhängen.

Außerdem konnten in dem Patientenkollektiv vier unterschiedliche Ansprechmuster festgestellt werden: Verflüssigung, Größenabnahme, Kernnekrose und Kavernisierung. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Tumorverflüssigung gelegt werden. So kam es bei 15,6% aller Patienten (10/64 Patienten) und bei ca. der Hälfte der Responder (47,6%; 10/21 Patienten) zu einer nahezu vollständigen Verflüssigung der Tumormasse mit einer Abschwächung des Gewebes zu wasserähnlichen Werten (mittlere HU: 20 HU). Zusätzlich konnte bei diesen Patienten auch ein Verlust der ursprünglichen Tumorform beobachtet werden und durch eine Art Drainage kam es zu einer Flüssigkeitsansammlung im Peritonealraum, die in ihrem Aussehen stark einem Aszites ähnelte. In einem Fall kam es bei einem Trabectedin-Patienten auch zum vollständigen Verschwinden der peritonealen Flüssigkeit in der Follow-up-Untersuchung. Allerdings entwickelte dieser Patient später eine Tumorremission. Diese Auffälligkeiten konnten optimal durch den Einsatz von Kontrastmittel im CT verstärkt werden. Außerdem kam es bei den meisten Patienten mit einer Tumorverflüssigung zu einer Größenzunahme des

Tumolvolumens. Dies führte wiederum zu einer möglichen Fehlinterpretation des Therapieergebnisses, wodurch Patienten als pseudo-progressiv eingestuft wurden. Dies erklärt auch den Umstand, dass sieben Patienten nach der Anwendung der mCHOI-Kriterien im Vergleich zu RECIST 1.1 entweder von SD nach PR oder von PD nach PR eingestuft wurden.

Ein weiteres Viertel aller Responder entwickelte eine Tumorkernnekrose als Reaktion auf die Chemotherapie. Grundsätzlich lässt sich auch sagen, dass Patienten die eine Tumorverflüssigung oder eine Tumorkernnekrose erfahren haben, einen günstigeren Krankheitsverlauf mit einem progressionsfreien Überleben von bis zu 44 Monaten hatten. Ein Patient mit einer Verflüssigung des Tumors befindet sich nach wie vor in Tumorremission, nach 44 Monaten unter Trabectedin-Therapie und 54 Therapiezyklen. Ein Patient mit einer Tumornekrose als Ansprechmuster befindet sich auch nach wie vor in Tumorremission. Es besteht eine konstante Tumorrestmasse nach 30 Monaten Therapie und 31 Therapiezyklen mit Pazopanib.

Auch die Beurteilung der Dichteveränderung bei Tumorschrumpfung ist laut einigen anderen Autoren dringend notwendig. Dadurch ist eine bessere Erkennung des Tumoransprechens, speziell bei der Therapie mit neuartigen Chemotherapeutika wie Trabectedin oder Pazopanib, möglich (Benjamin et al., 2007; Choi et al., 2007). Aus diesem Grund wurden Veränderungen in der Tumorzusammensetzung und -dichte als wichtiger Endpunkt der Ansprechbeurteilung festgelegt, da eine hohe Präzision für die Erkennung von therapieinduzierten Veränderungen bewiesen werden konnte (Taieb et al., 2015).

In einer Fallstudie von Payne et al. wurde über den Nutzen der 18-FDG-Positronenemissionstomographie bei einem Patienten mit einem undifferenzierten Leiomyosarkom unter Trabectedin-Therapie berichtet (Payne, Macpherson, Bradley, & Hassan, 2014). Payne et al. beschrieben dabei ähnliche Veränderungen wie in unserer Studie, wie z.B. eine partielle Nekrose des Tumors. Allerdings wurde keine totale Verflüssigung des Tumorgewebes beobachtet.

In unserer Studie kam es in Bezug auf den histologischen Subtyp vor allem bei Patienten mit Leiomyosarkomen oder Liposarkomen, auch L-Sarkome genannt, zu einer Tumorverflüssigung. Dabei überwogen Leiomyosarkome (5/10). Bei der Untersuchung des Differenzierungsgrades kam es vor allem bei schlecht differenzierten Tumoren zur Verflüssigung des Gewebes (6/10).

In einer weiteren Fallstudie wurde von Turpin et. al. nach der systemischen Therapie mit Trabectedin von einer Kalzifikation des Tumorgewebes in der Follow-up-Untersuchung berichtet (Turpin, Taieb, & Penel, 2014). Eine solche Kalzifizierung konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden.

Mit den neuen Zytostatika traten auch neue Herausforderungen in der Tumoruntersuchung während der Therapie auf, die man mithilfe von alternativen, funktionsorientierten Untersuchungsmethoden wie z.B. der 18-FDG-PET versuchte anzugehen. Allerdings konnten keine Empfehlungen ausgesprochen werden, diese Methoden in die klinischen Routineuntersuchungen aufzunehmen (ESMO, 2014; Kasper et al., 2009). In einer Studie beschrieben Kasper et. al. eine Reduktion des Glukosestoffwechsels bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen. Bei Patienten mit stabilen Krankheitsverhältnissen oder einer Progression des Tumors konnten keine Veränderungen in der Verstoffwechslung von Glukose festgestellt werden (Kasper et al., 2009). Aufgrund der hohen Kosten der Untersuchung, der eingeschränkten Verfügbarkeit und dem nicht abschließend bewiesenen Nutzen für die Patienten, spielt die 18-FDG-PET nur eine untergeordnete Rolle in der Beurteilung des Therapieansprechens, der Tumorcharakterisierung oder der Untersuchung von Weichteilsarkomen.

4.2 CT-Texturanalyse

Das Kontrastmittel-CT ist das häufigste und am weitesten verbreitete Bildgebungsverfahren zur Diagnostik und zur Therapieüberwachung von abdominalen und viszerale Weichteilsarkomen. Daher nutzten wir die CT-Texturanalyse, ein neuartiges Nachbearbeitungsprogramm, um einen möglichen Nutzen für die Prognose und die Ansprechüberwachung von Weichteilsarkomen zu erlangen. Die CT-Texturanalyse soll dabei verstärkt für

die Gewebecharakterisierung und im Speziellen für eine genauere Überwachung des Therapieerfolgs sowie zur Vorhersage des Therapieansprechens eingesetzt werden. Ein erhoffter Vorteil der CT-Texturanalyse liegt darin, strukturelle Veränderungen, die auf einen ernsthaften Therapieerfolg hinweisen, zu erkennen. Dies sollte vor dem Erscheinen der Gewebeveränderungen auf bildbasierten Untersuchungsmethoden möglich sein, um möglichst früh eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens treffen zu können.

Die CT-Texturanalyse berechnet dabei Parameter der ersten, zweiten und höherer Ordnung wie z.B. die Intensität, die Heterogenität, die Abweichung und die Asymmetrie der Graustufenverteilung, um diese noch mit den Werten für das Mittel („mean“), die Entropie („entropy“) und die Gleichmäßigkeit („uniformity“) zu quantifizieren. Dies dient dazu die räumliche Beziehung und die Eigenschaften der Gewebe-Voxel noch genauer zu beschreiben (Beckers et al., 2018; Dennie et al., 2017; Iannarelli et al., 2018).

4.2.1 Trabectedin

Bei der Analyse der CTTA-Parameter von Trabectedin-Patienten konnten signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Subtypen unseres Patientenkollektivs ermittelt werden. Bei den Respondern kam es zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung zu einer signifikanten Zunahme der „entropy of NGLDM“ in Kombination mit einer Abnahme der „uniformity of NGLDM“. In Anbetracht der Tatsache, dass die NGLDM für jede Graustufe die Anzahl an Voxel mit gleicher Umgebung erfasst, bedeutet dies in diesem Zusammenhang, dass eine Zunahme der Entropie der NGLDM für einen Verlust der Regelmäßigkeit der benachbarten Voxel in einer Graustufe steht. Gleichzeitig bedeutet eine Abnahme der Gleichmäßigkeit der NGLDM eine Steigerung an unterschiedlichen Graustufen der Voxel in einem Bezirk. Beide Effekte sind höchstwahrscheinlich auf eine strukturelle Störung des Tumorgewebes durch die Tumorthherapie zurückzuführen. Weitet man diese

Untersuchung der Responder unter Berücksichtigung der Ansprechmuster (z.B. Verflüssigung gegenüber anderen Ansprechmustern), so ergaben sich für die Patienten mit einer Verflüssigung zum einen eine signifikant höhere mittlere Intensität („mean intensity“) und Mittelwert („average“) und zum anderen eine niedrigere mittlere Abweichung („mean deviation“). Dies spiegelt indirekt den Verlust an Gewebedämpfung wider. Zudem kam es zu einer weiteren Spanne an Voxelwerten im Eingabebild in der Follow-up-Untersuchung, da die Gewebisdichte fast wasserähnliche Werte erreichte.

Im Vergleich kam es bei den Non-Respondern zu einem Anstieg der Gleichmäßigkeit der Intensität („uniformity of intensity“) und der Gleichmäßigkeit der Abweichung („uniformity of deviation“). Zudem nahm die Entropie des Mittelwertes („entropy of average“) und der Abweichung („entropy of deviation“) ab. Die Auswertung dieser Parameter spricht für eine ultrastrukturelle Veränderung des Gewebes, die auf eine homogenere Organisation der Tumorgewebsstruktur hinweist. Dies trat trotz laufender Chemotherapie mittels Trabectedin auf. Eine Sensitivität und eine Spezifität von 89% und eine Ansprechvorhersage von 77% konnten für einen „Cut-off“-Wert von 0,12 für die mittlere Tumorheterogenität berechnet werden.

4.2.2 Pazopanib

Die Auswertung der CTTA-Parameter der mit Pazopanib behandelten Patienten zeigte signifikante Veränderungen. So kam es bei den Respondern zu Veränderungen bei den Texturparametern der ersten Ordnung unter der Therapie. Bemerkenswerterweise kam es in den CT-Aufnahmen nicht nur zur Änderung der Textureigenschaften welche die Tumorabschwächung darstellen. Zu diesen zählen die mittlere Intensität („mean intensity“) und der mittlere Durchschnitt („mean average“). Es kam außerdem zu Veränderungen in Parametern, die eher den ultrastrukturellen Aufbau des Tumorgewebes und dessen vaskuläre Komponente widerspiegeln. Dabei handelt es sich um die Parameter mittlere Heterogenität („mean heterogeneity“) und die Entropie der Asymmetrie („entropy of skewness“).

Im Gegensatz dazu konnten bei der Gruppe der Non-Responder auf die Pazopanib-Therapie keine signifikanten Änderungen festgestellt werden. Alle Texturparameter blieben weitestgehend unverändert.

Außerdem konnten Unterschiede in Texturparametern der ersten und höheren statistischen Ordnungen zwischen den Respondern und Non-Respondern im Rahmen der Baseline-Untersuchung festgestellt werden. Dabei war in der Gruppe der Responder die Gleichmäßigkeit der Asymmetrie („uniformity of skewness“) signifikant niedriger, wohingegen das Mittel und die Entropie der NGLDM („mean and entropy of NGLDM“) signifikant höher waren. Diese Veränderungen weisen alle auf eine ungleichmäßigere Verteilung der Voxel in diesen Tumoren hin. Dementsprechend war auch die Gleichmäßigkeit der NGLDM der Responder in der Baseline-Untersuchung niedriger.

Einige der Texturparameter konnten mit Hilfe des Texturanalyse-Prototyps signifikante Veränderungen im Tumorgewebe während der Therapie zeigen. Diese Veränderungen spiegelten dann auch später in Teilen die verschiedenen morphologischen Ansprechmuster, die visuell festgestellt werden konnten, wider.

Anhand der CT-Bilder konnten auch Komplikationen, die durch die angewendeten Therapieregime hervorgerufen wurden, diagnostiziert werden. In unserer Studie traten in zwei Fällen ein Pneumothorax im Zuge der Kavernisierung des Tumorgewebes und eine tödliche Blutung bei einem Weichteilsarkom, das äußerst schnell eine fast vollständige Nekrose entwickelte, unter Pazopanib-Therapie auf.

Bekannte häufige Nebenwirkungen auf die Therapie mit Pazopanib sind Hypertonie, starke Müdigkeit (Fatigue), Appetitlosigkeit (Anorexie) und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit (Nausea) und Durchfall (Diarrhö). Dies ging aus früheren klinischen Studien hervor. Allerdings ist Pazopanib im Allgemeinen gut verträglich und hat im Vergleich zu anderen Tyrosinkinaseinhibitoren ein überschaubares Nebenwirkungsprofil (F. A. Schutz, T. K. Choueiri, & C. N. J. C. r. i. o. h. Sternberg, 2011; Sloan & Scheinfeld, 2008). Heudel et al. beschrieb in seiner Studie auch einzelne Fälle

von gastrointestinalen Blutungen und tiefen Beinvenenthrombosen mit anschließender Lungenembolie auf die Therapie mit Pazopanib. Zudem berichtet er von einer Proteinurie, Hyperbilirubinämie und einem Transaminasenanstieg im Zusammenhang mit der Pazopanibtherapie. Da auch einige tödliche Hepatitisfälle durch Pazopanib bekannt sind, ist eine enge Überwachung des Transaminasenanstiegs und des Gesamtbilirubins während der Pazopanibtherapie dringend notwendig (Heudel et al., 2012).

Ähnliche Studien in Bezug auf das Ansprechen von Weichteilsarkomen auf die Therapie mit Pazopanib bestehen bisher nur aus Fallstudien. Safwat et al. beschrieb in seinem Fallreport eine Tumornekrose, zystische Veränderungen sowie eine Verkalkung bei auf die Therapie ansprechenden Tumoren (Safwat, Boysen, Lucke, & Rossen, 2014). Eine Verkalkung konnte bei unseren Patienten nicht diagnostiziert werden. Bei den meisten anderen Studien kam es entweder zu morphologischen Veränderungen, wie z.B. einer Größenabnahme, oder zu funktionellen Anpassungen, die mit Hilfe einer FDG-PET festgestellt wurden (Eroglu, Kim, Wilczynski, & Chow, 2014; Ong et al., 2012; Sedef et al., 2015).

In einer Studie von Irimura et al. wurde von einer vollständigen Auflösung der Tumormasse durch die Therapie mit Pazopanib berichtet (Irimura et al., 2015). Zu Veränderungen im Blutvolumen, die mit Hilfe einer Magnetresonanzperfusionbildgebung (Perfusions-MRT, DCE-MRI) gemessen wurden, kam es in einer Studie von Glade Bender et al. In dieser Studie wurden pädiatrische Patienten mit Weichteilsarkomen einer Therapie mit Pazopanib unterzogen (Glade Bender et al., 2013).

4.3 Limitationen

Es ist zu bemerken, dass unsere Studie einige Einschränkungen und Probleme mit sich bringt. Zum einen wurden die Daten retrospektiv erhoben. Zum anderen wurde eine sehr begrenzte Anzahl an Patienten untersucht. Diese Aspekte schränken eine stichhaltige statistische Auswertung der Ergebnisse

etwas ein. Dies liegt mitunter auch an der Tatsache, dass Weichteilsarkome äußerst selten auftreten. Des Weiteren kommt hinzu, dass die große Vielfalt der Weichteilsarkom-Subtypen eine Interpretation der Studienergebnisse erschwert. Die einzelnen Untergruppen, die sich aus der Analyse des histologischen Subtyps ergaben, waren auch zu klein, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu erzielen.

Die in die Studie aufgenommenen Patienten, die mit Pazopanib untersucht wurden, hatten eine unterschiedliche Art und Anzahl an vorangegangenen Behandlungsansätzen, die eventuell das Ansprechverhalten der Tumore auf Trabectedin oder Pazopanib beeinflusst haben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Dissertationsschrift sollte das Therapieansprechen von mit Trabectedin und Pazopanib behandelten Weichteilsarkomen in fortgeschrittenen Tumorstadien erfasst und bewertet werden. Zudem sollten auch spezifische Ansprechmuster im Rahmen der neuartigen Therapieansätze identifiziert werden. In diesem Kontext sollte außerdem die Rolle der CT-Texturanalyse in Bezug auf die Vorhersage des Behandlungsansprechens untersucht und beurteilt werden, um ultrastrukturelle Veränderungen identifizieren und womöglich ein Ansprechen oder spezielle Muster frühestmöglich vorhersagen zu können.

Insgesamt wurden in dieser Studie 64 Patienten mit einem inoperablen bzw. nicht resezierbaren Weichteilsarkom, die zwischen Oktober 2008 und Juli 2017 am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, ausgewertet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Verflüssigung der Tumormasse mit dem Verlust der eigentlichen Tumorform ein häufiges Ansprechmuster auf die Therapie von Weichteilsarkomen mit Trabectedin oder Pazopanib darstellt. Dabei sollte beachtet werden, dass die Interpretation des Therapieergebnisses zu einer Pseudoprogression führen kann, wenn man nur größenassoziierte Bewertungskriterien verwendet. Als weitere Ansprechmuster zeigten sich die Größenabnahme der Tumormasse, die Nekrose des Tumors oder die Kavernisierung des Tumorgewebes. Vergleicht man die beiden Therapieformen, so sind bei Pazopanib die Verflüssigung und die Nekrose des Tumors die häufigsten Ansprechmuster. Bei Trabectedin überwiegt die Tumorverflüssigung als Ansprechmuster deutlich.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass einige Texturanalyse-Parameter durchaus für die Überwachung und die Vorhersage des Therapieansprechens in Frage kommen. Sie könnten dabei ergänzend und in einem begrenzten Bereich eingesetzt werden, um das Therapieansprechen vorherzusagen. Allerdings müssen auf diesem Gebiet noch prospektive Daten gesammelt werden, um genaue Prognosen über das Behandlungsansprechen von Tumoren treffen zu können. Es kann jedoch angenommen werden, dass die Rolle der CT-Texturanalyse in diesem Bereich auch in Hinblick auf die aktuellen

Entwicklungen der personalisierten Medizin zunimmt, um Weichteilsarkome prätherapeutisch zu charakterisieren und eine Therapieentscheidung zu treffen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adams, J., & Elliott, P. J. (2001). New agents in cancer clinical trials. *Oncogene*, 19, 6687.

Beckers, R. C. J., Lambregts, D. M. J., Lahaye, M. J., Rao, S.-X., Kleinen, K., Grootsholten, C., . . . Maas, M. (2018). Advanced imaging to predict response to chemotherapy in colorectal liver metastases – a systematic review. *HPB*, 20(2), 120-127.

Benjamin, R. S., Choi, H., Macapinlac, H. A., Burgess, M. A., Patel, S. R., Chen, L. L., . . . Charnsangavej, C. (2007). We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST. 25(13), 1760-1764.

Bhangu, A. A., Beard, J. A., & Grimer, R. J. (2004). Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma*, 8(1), 1-6.

Braun, R. N. (2002). *Pschyrembel - klinisches Wörterbuch* (259. Auflage Ausg.). Berlin.

Breitenseher, M. (2008). *Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren: mit pathologischer Klassifikation, Nuklearmedizin, interventioneller Therapie; 21 Tabellen*: Georg Thieme Verlag.

C.D.M. Flechter, A. R. (2006). *WHO classification of soft tissue tumours*. IARC Publications.

Callegaro, D., Miceli, R., Mariani, L., Raut, C. P., & Gronchi, A. (2017). Soft tissue sarcoma nomograms and their incorporation into practice. *Cancer*, 123(15), 2802-2820.

Cesne, A. L., Blay, J. Y., Judson, I., Oosterom, A. V., Verweij, J., Radford, J., . . . Nielsen, O. S. (2005). Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. 23(3), 576-584.

Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S. C., Macapinlac, H. A., Burgess, M. A., Patel, S. R., . . . Benjamin, R. S. (2007). 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. 25(13), 1753-1759.

Coindre, J. M. (2006). Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*, 130(10), 1448-1453.

Committee, E. G., Euracan, Gronchi, A., Frezza, A. M., Casali, P. G., De Álava, E., . . . Brodowicz, T. (2018). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 29(Supplement_4), iv51-iv67.

Dangoor, A., Seddon, B., Gerrand, C., Grimer, R., Whelan, J., & Judson, I. J. C. S. R. (2016). UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. 6(1), 20.

Demetri, G. D., Chawla, S. P., von Mehren, M., Ritch, P., Baker, L. H., Blay, J. Y., . . . Le Cesne, A. (2009). Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. *Journal of Clinical Oncology*, 27(25), 4188-4196.

Demetri, G. D., von Mehren, M., Jones, R. L., Hensley, M. L., Schuetze, S. M., Staddon, A., . . . Patel, S. R. (2015). Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(8), 786-793.

Dennie, C., Thornhill, R., Souza, C. A., Odonkor, C., Pantarotto, J. R., MacRae, R., . . . Surgery. (2017). Quantitative texture analysis on pre-treatment computed tomography predicts local recurrence in stage I non-small cell lung cancer following stereotactic radiation therapy. 2017, 7(6), 614-622.

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., . . . Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247.

Eroglu, Z., Kim, J., Wilczynski, S., & Chow, W. A. (2014). Complete pathologic response in soft tissue sarcoma lung metastases with pazopanib. *J Thorac Oncol*, 9(1), e4-6.

ESMO. (2014). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii102-112.

Esser, M., Kloth, C., Thaiss, W. M., Reinert, C. P., Fritz, J., Kopp, H. G., & Horger, M. (2018). CT-response patterns and the role of CT-textural features in inoperable abdominal/retroperitoneal soft tissue sarcomas treated with trabectedin. *Eur J Radiol*, 107, 175-182.

Esser, M., Kloth, C., Thaiss, W. M., Reinert, C. P., Kraus, M. S., Gast, G. C., & Horger, M. (2019). CT-morphologic and CT-textural patterns of response in inoperable soft tissue sarcomas treated with pazopanib—a preliminary retrospective cohort study. 0(0), 20190158.

Fenzl, L., Mehrmann, M., Kremp, K., & Schneider, G. (2017). [Soft tissue tumors : Epidemiology, classification and staging]. *Radiologe*, 57(11), 973-986.

Garcia-Carbonero, R., Supko, J. G., Manola, J., Seiden, M. V., Harmon, D., Ryan, D. P., . . . Demetri, G. D. (2004). Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. *22*(8), 1480-1490.

Glade Bender, J. L., Lee, A., Reid, J. M., Baruchel, S., Roberts, T., Voss, S. D., . . . Blaney, S. M. (2013). Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*, *31*(24), 3034-3043.

Group, E. E. S. N. W. (2012). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*, *23*(suppl_7), vii92-vii99.

Heißner, K., Kopp, H.-G., Hinterleitner, C., Kreißelmeier, K.-P., & Horger, M. (2013). Bildgebende Verfahren zur Verlaufs beurteilung der Systemtherapie bei Weichteilsarkomen.

Heudel, P., Cassier, P., Derbel, O., Dufresne, A., Meeus, P., Thiesse, P., . . . applications. (2012). Pazopanib for the treatment of soft-tissue sarcoma. *4*, 65.

Hoefkens, F., Dehandschutter, C., Somville, J., Meijnders, P., & Van Gestel, D. (2016). Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol*, *11*(1), 136.

Iannarelli, A., Sacconi, B., Tomei, F., Anile, M., Longo, F., Bezzi, M., . . . Catalano, C. (2018). Analysis of CT features and quantitative texture analysis in patients with thymic tumors: correlation with grading and staging. *Radiol Med*, *123*(5), 345-350.

Irimura, S., Nishimoto, K., Kikuta, K., Nakayama, R., Susa, M., Horiuchi, K., . . . Morioka, H. J. C. r. i. o. (2015). Successful treatment with pazopanib for multiple lung metastases of inguinal epithelioid sarcoma: a case report. *8*(3), 378-384.

Kasper, B., Schmitt, T., Wuchter, P., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Ho, A. D., & Egerer, G. (2009). The use of positron emission tomography in soft tissue sarcoma patients under therapy with trabectedin. *Marine drugs*, *7*(3), 331-340.

Layer, G., Stahl, T., & Hoffend, J. J. R. u. d. (2013). Bildgebende Beurteilung des Therapieansprechens unter Chemotherapie. *13*(03), 221-239.

Lopez-Pousa, A., Martin Broto, J., Martinez Trufero, J., Sevilla, I., Valverde, C., Alvarez, R., . . . Garcia Del Muro, X. (2016). SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol*, *18*(12), 1213-1220.

- Marett-Kongstad, K., Aggerholm-Pedersen, N., Keller, J., & Safwat, A. (2017). A Validated Prognostic Biomarker Score for Adult Patients with Nonmetastatic Soft Tissue Sarcomas of the Trunk and Extremities. *Transl Oncol*, 10(6), 942-948.
- Martin Breitensteher, M. D. (2008). *Bildgebende Diagnostik und Therapie von Weichteiltumoren*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Messiou, C., Moskovic, E., Vanel, D., Morosi, C., Benchimol, R., Strauss, D., . . . Bonvalot, S. (2017). Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol*, 43(7), 1191-1198.
- Mullinax, J. E., Zager, J. S., & Gonzalez, R. J. (2011). Current Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer Control*, 18(3), 177-187.
- Ong, P., Greulich, S., Schumm, J., Backes, M., Kaufmann, M., Bode-Erdmann, S., . . . Mahrholdt, H. (2012). Favorable course of pericardial angiosarcoma under paclitaxel followed by pazopanib treatment documented by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*, 126(18), e279-281.
- Payne, M. J., Macpherson, R. E., Bradley, K. M., & Hassan, A. B. (2014). Trabectedin in Advanced High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Case Report Illustrating the Value of ¹⁸F-FDG-PET-CT in Assessing Treatment Response. *Case Reports in Oncology*, 7(1), 132-138.
- Petersen, I., & Wardelmann, E. (2016). [Grading of soft tissue and bone sarcomas]. *Pathologe*, 37(4), 320-327.
- Petersen, I. J. T. u. B. (2018). Entitäten der Weichteilsarkome. 20(1), 25-32.
- Rath, F.-W., & Schönfelder, M. (2002). *Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standards, Molekularbiologie, Perspektiven (Vol. 56)*: Karger Medical and Scientific Publishers.
- Rechl, H., Wörtler, K., Weirich, G., Specht, K., & Grading, R. J. D. O. (2006). Weichteilsarkome. 35(12), 1269-1278.
- Renate Lüllmann-Rauch, F. P. (2012). *Taschenlehrbuch der Histologie (4. Auflage Ausg.)*. Georg Thieme Verlag.
- Riediger, H., & Sievers, K. J. D. O. (1997). Diagnostik und Einstufung der Sarkome durch die schnittbildgebenden Verfahren. 3(5), 580-585.
- Safwat, A., Boysen, A., Lucke, A., & Rossen, P. (2014). Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol*, 53(10), 1451-1454.

Santoro, A., Tursz, T., Mouridsen, H., Verweij, J., Steward, W., Somers, R., . . . et al. (1995). Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*, 13(7), 1537-1545.

Schutz, F. A., Choueiri, T. K., & Sternberg, C. N. (2011). Pazopanib: Clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol*, 77(3), 163-171.

Schutz, F. A., Choueiri, T. K., & Sternberg, C. N. J. C. r. i. o. h. (2011). Pazopanib: clinical development of a potent anti-angiogenic drug. 77(3), 163-171.

Sedef, A. M., Köse, F., Doğan, Ö., Ergün, T., Sezer, A., Mertsoylu, H., . . . Özyilkan, Ö. (2015). Targeted treatment with pazopanib in metastatic soft tissue sarcoma: Nearly complete response in two cases. *Molecular and clinical oncology*, 3(2), 400-402.

Sloan, B., & Scheinfeld, N. S. J. C. o. i. i. d. (2008). Pazopanib, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy. 9(12), 1324-1335.

Smolle, M. A., Leithner, A., Posch, F., Szkandera, J., Liegl-Atzwanger, B., & Pichler, M. (2017). MicroRNAs in Different Histologies of Soft Tissue Sarcoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 18(9).

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Bd. Volume 25). (2014). *Annals of oncology*, Issue suppl_3.

T. Brodowicz, G. A.-A. (2013). *Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen (interdisziplinär)*. Wien.

Taieb, S., Saada-Bouزيد, E., Tresch, E., Ryckewaert, T., Bompas, E., Italiano, A., . . . Penel, N. (2015). Comparison of Response Evaluation Criteria in Solid Tumours and Choi criteria for response evaluation in patients with advanced soft tissue sarcoma treated with trabectedin: A retrospective analysis. *European Journal of Cancer*, 51(2), 202-209.

Turpin, A., Taieb, S., & Penel, N. (2014). Tumor Calcification: A New Response Pattern of Myxoid Liposarcoma to Trabectedin. *Case Reports in Oncology*, 7(1), 204-209.

Van Tine, B. A., & Trent, J. C. (2019). How we use pazopanib in treating soft-tissue sarcoma: experience at our multidisciplinary sarcoma centers. *Curr Med Res Opin*, 1.

Weiss, S. W., Goldblum, J. R., & Folpe, A. L. (2007). *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*: Elsevier Health Sciences.

Windhager, R., Hovy, L., Prietzel, T., & Salis-Soglio, G. v. J. L. O. (2002). *AWMF Leitlinie Weichteilsarkome der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie*.

Wolfgang Wilmanns, D. H. (2000). *Internistische Onkologie (2. Auflage Ausg.)*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Yovine, A., Riofrio, M., Blay, J. Y., Brain, E., Alexandre, J., Kahatt, C., . . . Misset, J. L. (2004). Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. 22(5), 890-899.

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Marius Horger und Herrn Dr. Michael Esser durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Marius Horger, leitender Oberarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des UKT, und Herrn Dr. Michael Esser, Facharzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des UKT.

Die Literatur- und Quellenrecherche erfolgte durch mich. Die statistische Auswertung der Daten wurde nach Anleitung durch Herrn Dr. Michael Esser von mir durchgeführt. Das Heraussuchen der Patientendaten aus dem SAP-for-Healthcare-System, sowie die Analyse und Auswertung der CT-Bilddaten mittels der CT-Texturanalyse erfolgte ebenfalls nach Anleitung durch Herrn Dr. Michael Esser durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Marius Horger und Herrn Dr. Michael Esser verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.10.2019

Gabriel Gast

8. VERÖFFENTLICHUNG VON STUDIENERGEBNISSEN

Teile der Studienergebnisse wurden bereits auf einem internationalen Fachkongress vorgestellt und in medizinischen Fachjournals für Radiologie veröffentlicht. Die Daten über Trabectedin wurden auf dem „European Congress of Radiology (ECR)“ in Wien am 28.02.2019 vorgestellt und in Form eines Papers im „European Journal of Radiology“ im Oktober 2018 veröffentlicht. Weitere Teile des Studienkollektivs nach Pazopanib-Therapie wurden 2019 im „British Journal of Radiology“ (BJR) veröffentlicht.

9. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Marius Horger, leitender Oberarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie, für die Überlassung dieses Themas mit der Möglichkeit am Universitätsklinikum Tübingen zu promovieren sowie für die Zeit zur Durchsicht und Korrektur danken.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer, Herrn Dr. Michael Esser, für die hervorragende Betreuung, Hilfestellung und unermüdliche Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen bedanken, die an der Durchführung dieser Studie beteiligt waren.

Schließlich möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden für den Zuspruch und die stetige Unterstützung während des Studiums, der Zeit als Doktorand und darüber hinaus danken.