

Ein Werkzeug zur effizienten Quantifizierung des Ansprechens von Lungenmetastasen auf Chemotherapie

Lars Bornemann¹, Volker Dicken¹, Jan-Martin Kuhnigk¹, Matthias Blietz², Hoen-Oh Shin², Dag Wormanns³, Stefan Krass¹ und Heinz-Otto Peitgen¹

¹ MeVis, Centrum für Medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung,
Universitätsallee 29, 28359 Bremen

² Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Diagnostische Radiologie,
Carl-Neuberg-Straße 1, 30652 Hannover

³ Universitätsklinikum Münster, Institut für Klinische Radiologie,
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129, Münster
Email: bornemann@mevis.de

Zusammenfassung. Die frühzeitige und präzise Beurteilung des Ansprechverhaltens systemischer Tumortherapien bei Krebserkrankungen mit Lungenmetastasen ist wesentliche Voraussetzung für eine adäquate Therapieanpassung und -steuerung. Dies ist besonders im Hinblick auf die starken Belastungen für den Patienten, sowie die Kosten einer Chemotherapie von Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wurde ein Software-Assistent zur Tumorverlaufskontrolle entwickelt, der eine robuste und reproduzierbare 3D-Volumetrie von Raumforderungen in der Lunge erlaubt, selbst wenn diese komplex mit der Pleura oder großen Gefäßen verbunden sind. Weiterhin wird die Verlaufskontrolle durch eine komfortable Benutzerführung, die Übertragung der Rundherdpositionen aus Voruntersuchungen in den aktuellen Datensatz und das automatische Erstellen ausführlicher Reportfiles unterstützt.

1 Einleitung

Je zeitiger und präziser Erfolg oder Misserfolg einer palliativen Chemotherapie bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Lungenmetastasen erkannt wird, desto früher und angemessener kann eine Anpassung einer ggf. nicht ausreichend ansprechenden Therapie erfolgen. Dies ist besonders im Hinblick auf die starken Belastungen und Nebenwirkungen für den Patienten sowie die oft sehr hohen Kosten einer Chemotherapie von Bedeutung. Nach den aktuell für die Quantifizierung der Tumorgröße in klinischen Studien verwendeten RECIST-Kriterien [1] gilt die Änderung des maximalen axialen Rundherd-Durchmessers der größten Metastasen um mehr als +20% oder -30% in zwei CT-Aufnahmen im Abstand von 2-3 Therapiezyklen (3-6 Monaten) als Schätzung für eine Volumenzu- oder -abnahme und damit als Indikator für den Therapieerfolg. Durch eine robuste und reproduzierbare 3D-Volumetrie kann ein fehlendes Ansprechen auch nur einzelner Herde auf die Therapie zuverlässiger und ggf. auch früher detektiert werden.

Im Gegensatz zu spezialisierten Screening-Anwendungen, bei denen in der Regel nur kleine Rundherde (3-10 mm) zu quantifizieren sind, liegen bei der onkologischen Verlaufskontrolle oft mehrere größere, vielfach nicht kugelförmige Metastasen vor. Mit Hilfe eines Software-Tools, welches weitgehend unabhängig vom Benutzer eine Segmentierung und 3D-Volumetrie durchführt, vermeidet man sowohl Unannehmlichkeiten und Ungenauigkeiten einer manuellen Vermessung, als auch Fehleinschätzungen aufgrund einer nicht gerechtfertigten Rundheitsannahme. Entscheidend für die Akzeptanz eines Software-Werkzeuges für diese Aufgabe sind neben der Genauigkeit der Segmentierung insbesondere auch Workflow-Aspekte. Für eine Verlaufskontrolle bei multiplen Metastasen ist eine Unterstützung der Identifikation korrespondierender Rundherde in zwei Aufnahmen unerlässlich, was eine Registrierung notwendig macht.

Forschungsarbeiten zur Segmentierung und Volumetrie von Raumforderungen in Lungen-CT-Daten wurden bislang im Wesentlichen motiviert durch hohe Aufnahmezahlen, die im Rahmen von CT-Screening-Studien zur Lungenkrebsfrüherkennung zu befunden sind. Dabei wurde großes Gewicht auf die Reproduzierbarkeit der Quantifizierung kleiner Rundherde gelegt [2,3]. Diese haben in vielen Fällen eine annähernd kugelförmige Form und in der Regel nur leichten Kontakt zur Pleura oder zu Gefäßen [4]. Erste kommerzielle Softwarepakete, die für Screening-Untersuchungen gedacht sind, werden seit 2002 am Markt eingeführt (R2, Siemens, GE, Philips). Diesen Werkzeugen ist gemeinsam, dass die Segmentierung komplexer Tumoren mit deutlichem Gefäß- oder Pleurakontakt in vielen Fällen nicht gut gelingt und Korrekturmöglichkeiten für den Nutzer häufig nicht vorhanden oder umständlich zu bedienen sind. Die Registrierung der Positionen gelingt bei einigen Produkten nur bei ähnlicher Atemlage des Patienten in beiden zu vergleichenden Aufnahmen.

Der vorgestellte Applikationsprototyp erlaubt eine robuste und reproduzierbare Volumetrie komplex mit der Pleura oder großen Gefäßen verbundener Raumforderungen in Lungen-CT-Daten. Er wurde in mehreren Studien evaluiert und bietet einen komfortablen und intuitiven Workflow, der nicht auf Screening-Anwendungen beschränkt ist, sondern auch die Verlaufskontrolle bei Chemotherapie multipler Lungenmetastasen erlaubt.

2 Methoden

Sowohl in Erst- als auch in Verlaufsunersuchungen markiert der Benutzer gefundene Raumforderungen zunächst mit einem Mausklick. Im Verlaufsfall wird er dann ggf. aufgefordert, den Rundherd einem in der Erstuntersuchung gefundenen zuzuordnen oder ihn als neu zu klassifizieren. Dabei wird er von der Verlaufsregistrierung unterstützt, welche die wahrscheinlichste Entsprechung vorschlägt. Die Registrierung benötigt lediglich vollautomatisch vorab erzeugte, separate Masken für die Lungenflügel in beiden Datensätzen (vgl. [5,6]), um mit Hilfe eines nichtlinearen relativen Koordinatensystems Markerpositionen zwischen Voraufnahme und Verlaufsaufnahme umzurechnen. Anschließend kontrolliert der Benutzer, ob die automatisch erzeugte ROI den Rundherd komplett beinhaltet

Abb. 1. Der Software-Assistent im Modus „Erstuntersuchung“: Im linken Viewer kann der Benutzer einzelne Rundherde durch Mausklicks anwählen und die Segmentierung starten. Im rechten Viewer kann die Segmentierung und die Lage des Tumors auch in einer herangezoomten 3D-Ansicht überprüft werden.



und initiiert dann die Segmentierung und Analyse. Diese besteht aus einem hybriden Verfahren, das mit morphologischen Methoden verbundene Strukturen wie Pleura und Gefäßen abtrennt. Eine Schwellwert-basierte Segmentierung der verbliebenen Rundherdmasse und Volumetrie unter Berücksichtigung der Partialvolumeneffekte in den Randbereichen bestimmt abschließend das Rundherdvolumen sowie dessen Histogramm und mittlere Dichte.

Die Segmentierung kann übersichtlich in einer 3D-Visualisierung (s. Abb. 1) und detaillierter in drei orthogonalen Schichtdarstellungen überprüft und, falls im Einzelfall erforderlich, leicht durch interaktives Anpassen eines Rundheitsparameters optimiert werden. Die Ergebnisse aller bearbeiteten Rundherde werden zu einem Report zusammengefasst, welcher neben den einzelnen und aufsummierten Rundherdvolumina im Verlaufsfall auch deren Entwicklung seit der Voruntersuchung beinhaltet und Fehlerschranken für die Änderungsrate der Gesamttumorlast der Lunge schätzt.

3 Ergebnisse

Die Entwicklung der Volumetrie wurde anhand einer eigens erstellten Datenbank mit über 750 Rundherden aus unterschiedlichen Scannern verschiedener Kliniken

durchgeführt. Für eine Reproduzierbarkeitsstudie standen je zwei binnen weniger Minuten aufgenommene klinische Low-Dose-Scans von insgesamt 4 Patienten mit Lungenmetastasen zur Verfügung. Darin wurden insgesamt 53 Raumforderungen von zwei Benutzern mehrfach volumetriert. Die Raumforderungen wiesen ein durchschnittliches Volumen von 2,2ml (Min. 0.004ml, Max. 17ml) auf. Für jeden der Benutzer unterschieden sich die Resultate für Erst- und Zweitaufnahme im Median um weniger als 3,5% des Tumolvolumens (entsprechend ca. 1% Durchmesseränderung einer Kugel mit äquivalentem Volumen). Die mediane Inter-Observer-Variabilität (bzgl. derselben Aufnahme) betrug weniger als 1,5% des segmentierten Volumens. Weiter wurden in einer Phantomstudie 5, 10 und 20mm große Rundherde mit einem validierten Computerprogramm generiert und einem klinischen CT-Lungendatensatz überlagert (4-Zeilen Multidetektor-CT: 4x2mm Schichtkollimation). Weitere Herde simulierten ein Größenwachstum in 10%-Schritten bis max. 50% und Volumenverdoppelung. Die lineare Regression zeigt eine hohe Übereinstimmung des berechneten mit dem realen (simulierten) Volumenanstieg bei 10 und 20mm Herden. Bei 5mm Herden wurden geringe Volumenzunahmen unterschätzt. Während bei Rundherden mit 10 und 20mm Durchmesser ein Anstieg des Volumens um 10% sicher erkannt wurde, war bei 5mm Durchmesser erst eine Volumenzunahme um 20% sicher erfassbar (95% Konfidenzintervall). Ferner wurden 5, 10 und 20mm große Herde in 10%-Schritten mit der Pleura überlappend simuliert. Bei den 5mm-Rundherden war für eine Überlappung von bis zu 70% ohne, und bis zu 90% mit 1-2 Parameterkorrekturen eine Volumetrie der Rundherde möglich. Bei 10 und 20mm großen Rundherden war auch bei bis zu 90% Überlappung keine Parameterkorrektur für die Volumetrie erforderlich.

4 Diskussion

Die Patienten-Studie zeigt eine gute Reproduzierbarkeit der Volumetrie, sowohl im Inter-Observer-Vergleich als auch im Verlaufsfall. Die wenigen größeren Abweichungen traten bei Herden mit Zwerchfellkontakt auf. Es ist geplant, den Segmentierungs-Algorithmus für diese Fälle gezielt zu erweitern. Bei der Phantomstudie ist die relativ geringe Auflösung der CT-Daten von 2mm in Längsrichtung zu berücksichtigen, die eine Volumenmessung von kleinen Strukturen limitierte. Mit einer höheren Z-Auflösung (=1mm) des CT-Scans sollte auch bei 5mm Durchmesser eine sichere Erfassung einer 10%-igen Volumenzunahme möglich sein. Gegenüber der herkömmlichen Durchmesser-Messung zeigen sich deutliche Vorteile. Die RECIST-Kriterien fordern eine Durchmesser-Veränderung von mindestens +20% bzw. -30%, welche - bei der in RECIST angenommenen sphärischen Form der Raumforderungen - Volumenveränderungen von ca. +73% bzw. -66% entsprechen. Die angeführten Studien zeigen hingegen, dass mit der vorgestellten Software bereits Volumenveränderungen von 20% (bei größeren Herden sogar nur 10%) zuverlässig detektiert werden können. Damit verringern die automatische Volumetrie und effiziente Unterstützung bei der Zuordnung der Rundherde zwischen den Aufnahmen nicht nur den zu betreibenden

Aufwand, sondern führen zu signifikant höherer Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Ergebnisse der onkologischen Verlaufskontrolle in der Lunge.

5 Danksagung

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Verbundprojekts VICORA. Wir danken den Abteilungen für Radiologie des Universitätsklinikums Aachen, des Universitätsklinikums Münster, der Medizinischen Hochschule Hannover, sowie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die Bereitstellung, bzw. Auswertung der Daten.

Literaturverzeichnis

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–16, 2000.
2. Kostis WJ, Reeves AP, Yankelevitz DF, et al: Three-Dimensional Segmentation and Growth-Rate Estimation of Small Pulmonary Nodules in Helical CT Images. *IEEE Trans Med Imaging* 22(10):1259–1274, 2003.
3. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, et al: Small pulmonary nodules: Volumetrically determined growth rate based on CT evaluation. *Radiology* 217(1):251–256, 2000.
4. McNitt-Gray MF, Wyckoff N, Goldin JG, et al: Computer-aided diagnosis of the solitary pulmonary nodule imaged on CT: 2D, 3D and contrast enhancement features. *Procs SPIE* 4322:1846–1852, 2001.
5. Kuhnigk JM, Hahn H, Hindennach M, et al.: Lung lobe segmentation by anatomy-guided 3D watershed transform. *Procs SPIE* 5032:1482–1490, 2003.
6. Kuhnigk JM, Hahn H, Hindennach M, et al.: 3D-Lungenlappen-Segmentierung durch Kombination von Region Growing, Distanz- und Wasserscheiden-Transformation. *Procs BVM* 03:146–150, 2003.