

LEHRZIEL:

Nach dem Literaturstudium soll der Leser Kenntnis über die wichtigsten radiologischen Response-Kriterien besitzen. Die Anwendungsgebiete sowie Vor- und Nachteile der einzelnen Kriterien sollen genannt werden können, um eine praktische Anwendung zu ermöglichen.

Beurteilung des radiologischen Therapieansprechens unter onkologischer Therapie

Abstract

In den vergangenen Jahren gab es eine nahezu exponentielle Zunahme an neu zugelassenen onkologischen Therapien, welche mit den Schlagwörtern „Targeted Therapies“ und Immuntherapie zusammengefasst werden. Die Bildgebung wird verstärkt in das Behandlungsmanagement eingebunden, um einerseits frühzeitig Aussagen über das Therapieansprechen zu ermöglichen und andererseits Nebenwirkungen der neuen Therapie zu erfassen. Response-Kriterien sollen die Grundlage für eine einheitliche „Sprache“ zur Beschreibung von Therapieeffekten bieten, welche die Basis für eine Therapieevaluation in klinischen Studien darstellen. Standardisierte Response-Kriterien sind somit ein entscheidender Bestandteil für die Weiterentwicklung onkologischer Therapien, indem sie einen Vergleich zwischen Therapieoptionen ermöglichen und so schlussendlich Einfluss in das Patientenmanagement haben.¹



Dr. Lucian Beer, PhD

Universitätsklinik für Radiologie
und Nuklearmedizin
Allgemeines Krankenhaus – Medizinische
Universität Wien
Tel.: +43 1/404 00-48180
E: lucian.beer@meduniwien.ac.at

Die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) waren die ersten Leitlinien, die zur einheitlichen Beschreibung des Ansprechens onkologischer Therapien entwickelt wurden. In beiden Ansätzen wird der Effekt der Therapie auf messbare und nichtmessbare Tumormanifestationen systematisch erfasst und das Ausmaß des Therapieansprechens durch eine einheitliche Nomenklatur beschrieben. Im Zuge der Entwicklung moderner zielgerichteter Therapien zeigte sich, dass die ausschließliche Beurteilung der Tumorgöße erhebliche Nachteile in der Beurteilung des Therapieansprechens für spezielle Tumoren hat. So sind viele der neuen Medikamente nicht primär zytotoxisch und führen daher erst nach längerer Therapiedauer zu einer Abnahme der Größe des Tumors. Moderne Methoden, welche Änderungen der Tumorphusion, der zellulären Zusammensetzung (Diffusion, MR-Spektroskopie), der Tu-

morheterogenität (Texturanalysen) sowie der Expression von Oberflächenmolekülen messen, sind derzeit ein intensiver radiologischer Forschungszweig mit zum Teil vielversprechenden Daten in einzelnen Bereichen.

Untersuchungsmodalitäten

Die zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogene Untersuchungsmodalität sollte valide, quantitative, objektivierbare und reproduzierbare Aussagen erlauben. Grundsätzlich lassen sich die zur Beurteilung des Therapieansprechens am häufigsten eingesetzten Verfahren in 3 Gruppen unterteilen:

- 1) Methoden, welche die Tumorgöße messen (ein-, zwei- oder dreidimensional)
- 2) Kombination der Messung des Tumolvolumens mit funktionellen Parametern (z. B. Tumordurchblutung, Kontrastmittelaufnahme)

- 3) funktionelle Messungen (PET-CT, PET-MRT)

CT und MRT sind, gefolgt von der PET-CT, sind die in der Routine und in Studien am häufigsten eingesetzten Methoden. Idealerweise sollte die Untersuchungsmodalität im Verlauf nicht geändert werden.

Allen Response-Kriterien ist gemeinsam, dass das Therapieansprechen durch definierte Kriterien in „complete response“ (CR), „partial response“ (PR), „stable disease“ (SD) oder „progressive disease“ (PD) eingeteilt wird. Die **Tabelle** gibt einen Überblick über einige der gängigen Therapie-Response-Kriterien.

WHO-Kriterien

Die WHO veröffentlichte 1981 standardisierte Kriterien zur Beurteilung des The-

Tab.: Vergleich von WHO, RECIST 1.1, Choi, iRECIST und PERCIST Tumor-Response-Kriterien

Klassifikation	WHO*	RECIST 1.1	Choi**	iRECIST	PERCIST
Complete Response	keine Läsion für zu- mindest 4 Wochen abgrenzbar	Rückbildung aller Target- und Non-Target-Läsionen; alle Lymphknoten < 1,0 cm im QDM	Rückbildung aller Target-Läsionen	Rückbildung aller Target-und Non-Tar- get-Läsionen; alle Lymphknoten < 1,0 cm im QDM	Rückbildung aller metabolisch aktiven Läsionen
Partial Response	≥ 50 % Abnahme der SPD (Bestätig- ung nach 4 Wochen)	≥ 30 % Abnahme der S-LDM der Target-Läsionen	≥ 10 % Abnahme der Tumorgroße oder ≥ 15 % Abnahme der Tumordichte in der CT; keine neuen Läsionen	≥ 30 % Abnahme der S-LDM der Target- Läsionen	> 30 % (0.8-Unit) Abnahme des SUL- Peak zwischen den metabolisch aktivsten Läsionen vor und nach Therapie
Progressive Disease	≥ 25 % Zunahme der SPD in einer oder mehr Läsio- nen; neue Läsionen	≥ 20 % Zunahme der S-LDM der Target-Läsionen mit einer absoluten Grö- ßenzunahme ≥ 0,5 cm; neue Läsionen	≥ 10 % Zunahme der S-LDM der Läsionen; neue intraläsionale Knoten oder Größen- zunahme bestehender intraläsionaler Knoten	≥ 20 % Zunahme der S-LDM der Target- Läsionen mit einer absoluten Größenzu- nahme ≥ 0,5 cm; neue Läsionen; Pro- gression muss nach 4–8 Wochen bestätigt werden	> 30 % (0.8-Unit) Zunahme des SUL-Peak oder neue Läsionen
Stable Disease	weder PD, PR noch CR	weder PD, PR noch CR	weder PD, PR noch CR	weder PD, PR noch CR	weder PD, PR noch CR

SPD = Summen-Produkt-Durchmesser der Läsionen; LDM = Längsdurchmesser; S-LDM = Summe der Längsdurchmesser; QDM = Querdurchmesser
* verwendet die S-LDM; ** verwendet für GIST

rapieansprechens solider Tumoren basierend auf Messungen der Tumorgesamtlast, welche sich aus der Summe der Produkte der beiden längsten, senkrecht zueinander stehenden Durchmesser (SPD) zusammensetzt. Therapieinduzierte Änderungen der Tumordurchmesser wurden erstmals in 4 Gruppen unterteilt:¹

- 1) CR (Tumor nicht mehr abgrenzbar, Validierung frühestens nach 4 Wochen)
- 2) PR (≥ 50 % Abnahme der SPD im Vergleich zur Baseline-Untersuchung, Validierung frühestens nach 4 Wochen)
- 3) PD (≥ 25 % Zunahme der Tumorgroße in 1 oder mehr Läsionen)
- 4) SD (weder Tumorprogression noch partielles Ansprechen oder komplettes Ansprechen)

Nachteile der WHO-Kriterien sind, dass weder definiert wurde, welche Charakte-

ristika eine Läsion aufweisen muss, um ausgewählt zu werden (Größe, Lymphknoten, Knochen), noch, ob eine Minimal- bzw. Maximalanzahl an Läsionen definiert wurde.² Ein weiterer Nachteil ist, dass durch die Produktbildung der längsten, normal aufeinander stehenden Tumordurchmesser kleine Größenänderungen überproportional stark das Gesamtergebnis beeinflussen. So führt beispielsweise die Zunahme des Durchmessers um 12 % in jeder Ebene zu einer Zunahme der dadurch bestimmten Tumorgroße um 25 %. Trotz dieser methodischen Einschränkungen konnte gezeigt werden, dass ein Therapieansprechen nach den WHO-Kriterien mit einem verlängerten Überleben korreliert.³

RECIST

Das National Cancer Institute und die European Organization for Research and

Treatment of Cancer veröffentlichen im Jahr 2000⁴ die Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0, welche im Jahr 2009 mit RECIST 1.1 aktualisiert wurden.⁵ RECIST beruht auf einer retrospektiven Analyse von 8 klinischen Studien mit 569 Patienten⁶ bzw. 6.500 Patientenfällen⁷ und wurde für klinische Studien zur objektivierbaren Beschreibung des Therapieansprechens entwickelt. Die Kriterien dienen nicht primär für die Entscheidungsfindung der Fortführung oder Unterbrechung einer Therapie außerhalb von klinischen Studien, es sei denn, deren Anwendung erscheint dem behandelnden Onkologen als angemessen. Im Gegensatz zu den WHO-Kriterien basiert RECIST 1.1 auf eindimensionalen Messungen und die Anzahl der zu messenden Läsionen wurde klar definiert (2 pro Organ, maximal 5). Die Tumorlast setzt sich aus der Summe der längsten Durchmesser der Organläsionen bzw. des Querdurchmessers (QDM) von ▶

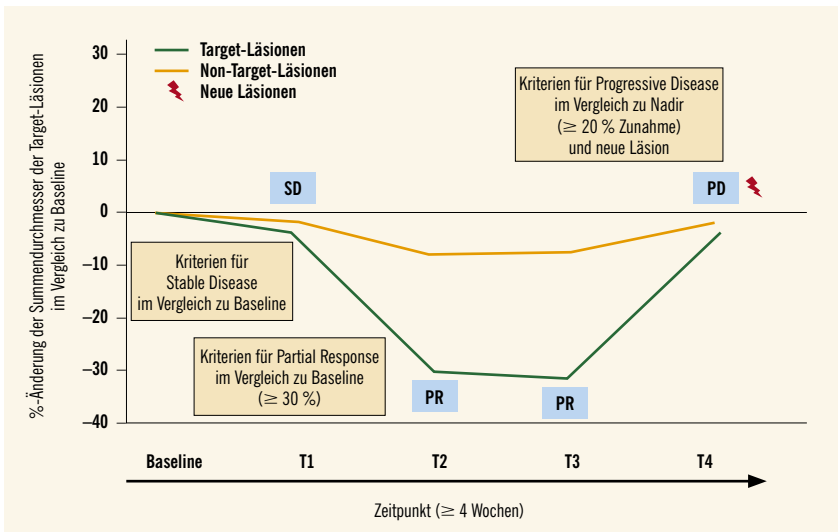


Abb. 1: Zur Bestimmung einer PD wird als Referenzpunkt der Zeitpunkt mit der jeweils niedrigsten Tumorlast (Nadir) herangezogen.

Lymphknoten zusammen. Organläsionen müssen einen Längsdurchmesser (LDM) von zumindest $\geq 1,0$ cm, Lymphknoten einen QDM von $\geq 1,5$ cm aufweisen, um als sogenannte „Target-Läsion“ zu zählen. Target-Läsionen sind jene über den Untersuchungszeitraum zu messende Läsionen, aus denen sich die Einteilung in CR, PR, SD und PD ergibt. Nicht messbare Läsionen ($< 1,0$ / $< 1,5$ cm, Aszites, Pleuraerguss, Peritonealkarzinose) werden gemeinsam mit messbaren Läsionen, die nicht als Target-Läsion herangezogen werden, als Non-Target-Läsionen definiert und nur qualitativ beschrieben. Zur Bestimmung einer PD

wird als Referenzpunkt der Zeitpunkt mit der jeweils niedrigsten Tumorlast herangezogen (der sog. Nadir; **Abb. 1**). Die Änderung der Summe aller Target-Läsionen errechnet sich als $[(\text{Follow-up} - \text{Baseline/Nadir}) : \text{Baseline/Nadir}] * 100$. **Abbildung 2** zeigt Lebermetastasen mit dem Bild einer PD (A: Baseline; B: nach Therapie).

Einschränkungen von RECIST

Die Definition des Therapieansprechens, basierend ausschließlich auf Änderungen des Durchmessers des Tumors, stellt einen wesentlichen Kritikpunkt der RE-

CIST-1.0- wie auch der überarbeiteten -1.1-Kriterien dar. Tumoren können irreguläre Grenzen aufweisen oder inhomogen Kontrastmittel aufnehmen, was eine exakte Größenbestimmung erschwert und die Variabilität zwischen unterschiedlichen Radiologen erhöht.⁸ Diese Messfehler werden zusätzlich verstärkt, sollten unterschiedliche Untersuchungsprotokolle oder Untersuchungsmodalitäten zur Evaluation des Therapieansprechens eingesetzt werden.

Therapieansprechen für zielgerichtete Therapien

„Targeted Therapies“ hemmen das Tumorwachstum bzw. die Metastasierung durch die zielgerichtete Blockade spezieller Moleküle, die für die Tumorprogression verantwortlich sind. Im Gegensatz zu klassischen zytotoxischen Chemotherapeutika, welche die Apoptose in sich teilenden Zellen induzieren, wirken diese Medikamente oftmals vorwiegend über die Hemmung des Tumorwachstums. Die RECIST-Kriterien wurden im Wesentlichen zur Beurteilung des Therapieansprechens auf zytotoxische Medikament entwickelt. Aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkmechanismus lassen sich die RECIST-Kriterien nur mit Einschränkung auf moderne Therapien wie die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) anwenden. So würde das Auftreten einzelner Metastasen (Oligometastasen) unter laufender TKI-Therapie gemäß RECIST 1.1 einer Progression entsprechen und eine Änderung der systemischen Therapie mit sich bringen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest bei einzelnen Tumorentitäten durch ein Fortführen der TKI-Therapie bei gleichzeitiger Lokaltherapie der Metastasen ein Überlebensvorteil erzielt werden kann.⁹ Ähnliches gilt für eine nur geringe Größenzunahme des Tumors nach vorangegangenem Therapieansprechen, bei dem ebenfalls die

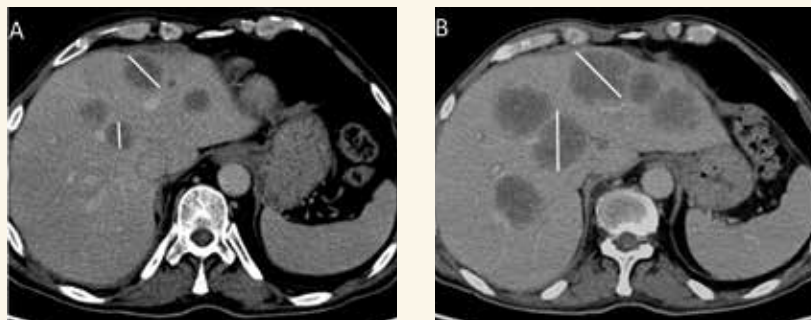


Abb. 2: Lebermetastasen mit dem Bild einer PD (A: Baseline; B: nach Therapie)

TKI-Therapie fortgeführt werden kann. Aber nicht nur das radiologische Erscheinungsbild, sondern auch das Patientenmanagement hat sich durch den Einsatz neuer Therapien geändert. So führt beispielsweise die Fortsetzung einer TKI-Therapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom (mit aktivierender Mutation) trotz radiologischer PD zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben.¹⁰ Dieser Zustand wird als „smoldering disease“ beschrieben und ist durch eine langsame Größenprogredienz einer klinisch nicht signifikanten Tumormasse charakterisiert. Durch die Fortführung der TKI-Therapie werden die TKI-sensitiven Tumorzellen an einem Progress gehindert. Je nach Tumorentität und TKI kann ein Absetzen der TKI-Therapie zu einem Rebound-Phänomen mit rascher Verschlechterung innerhalb weniger Wochen führen, welches als „tumor flare“ bezeichnet wird. Dieses Phänomen ist beispielsweise beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom mit aktivierender EGFR-Mutation nach Beendigung einer EGFR-TKI-Therapie gut dokumentiert und tritt bei 25 % der Patienten auf.¹¹

Choi-Kriterien

Die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib für die Behandlung des metastasierten gastrointestinalen Stromatumors (GIST) stellte eine der ersten zielgerichteten Therapien von soliden Tumoren dar. Typischerweise verringert sich im Rahmen der Therapie der Tumordurchmesser. Zum Teil zeigt sich jedoch trotz eines onkologischen Therapieansprechens lediglich eine Dichteabnahme des Tumors, während die Größe stabil bleibt. In einzelnen Fällen kann eine Zunahme des Tumolvolumens aufgrund von zentralen Einblutungen, Nekrose oder einer myxoiden Degeneration beobachtet werden. Änderungen der in der CT gemessenen

Tumordichte sind in der Therapiefrühphase stärker ausgeprägt als Veränderungen des Tumolvolumens. Aus diesem Grund wurden die Choi-Kriterien entwickelt, welche die Tumordichte in der CT als Deskriptor für das Tumorsprechen verwenden. Basierend auf diesen Kriterien ist für einen PR entweder eine Abnahme des Tumordurchmessers um $\geq 10\%$ oder eine Abnahme der Tumordichte um $\geq 15\%$ nötig.¹² Ein weiterer wichtiger Unterschied zu den RECIST-Kriterien ist, dass eine Zunahme des Tumordurchmessers um $\geq 10\%$ bei Fehlen einer Dichteabnahme, wie im PR definiert, als PD zu klassifizieren ist. In GIST kann ein Tumorrezidiv innerhalb zystisch degenerierter Areale auftreten, sodass jede noduläre Dichtezunahme in diesen Arealen als suspekt zu werten ist. Diese Läsionen würden in den RECIST-Kriterien nicht gewertet werden können.

Modifizierte (m)RECIST-Kriterien

Rein größenbasierte Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens des hepatozellulären Karzinoms (HCC) sind für zielgerichtete Therapien (z. B. Sorafenib) oder interventionelle Therapien nicht zielführend. Eine Rückbildung der arteriellen Hypervaskularisation bzw. eine zystische Degeneration ist als Therapieerfolg zu interpretieren, jedoch in den RECIST-Kriterien nicht als solcher definiert.¹³ Die modifizierten (m)RECIST-Kriterien definieren die Untersuchungsmethode – CT oder MRT (mit zumindest einer arteriellen und venösen Phase, additiv späte Equilibrium-Phase) – sowie, dass eine arterielle Phase zur Beurteilung des Tumordurchmessers verwendet werden muss. Als Target-Läsionen sollen gut abgrenzbare Herde ausgewählt werden. Infiltrative Tumoren ebenso wie eine Tumorausbreitung in die Portalvene sind als nicht messbare Tumorlast definiert. Die Rückbildung des arteriellen Enhance-

ments wird als CR definiert. Neu diagnostizierte hypervaskularisierte Herde $> 1,0$ cm Durchmesser mit Washout in der venösen oder Equilibrium-Phase entsprechen einer PD. Neu aufgetretene Läsionen außerhalb dieser Kriterien (z. B. $< 1,0$ cm) werden als zweifelhaft maligne beschrieben und müssen verlaufs-kontrolliert werden.

Response-Assessment-Kriterien bei Immuntherapie

Im Gegensatz zu klassischen zytotoxischen Chemotherapien, welche auf proliferierende Tumorzellen wirken, lösen Immuntherapien eine Immunantwort gegen Tumorzellen aus. Zu dieser Gruppe zählen Tumor-Impfstoffe, zelluläre Immuntherapien wie CAR-T-Cells, monoklonale Antikörper, die gegen Oberflächenepitope auf Tumorzellen gerichtet sind, Zytokine, welche eine generalisierte Immunantwort induzieren, und Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Letztgenannte blockieren hemmende Signalwege von Immunzellen und führen so zu einer verstärkten Aktivierung gegen Tumorantigene. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung des metastasierenden Melanoms, des Lungen- und des Nierenzellkarzinoms sowie von Kopf-Hals-Tumoren und auch von Morbus Hodgkin in Europa zugelassen (z. B. CTLA-4 und PD-1-Antikörper).

Die Anwendung der RECIST-Kriterien zum Assessment des Therapieansprechens bei Immuntherapien ist limitiert aussagekräftig, weil:¹⁴

- der Wirkeintritt bei Immuntherapien zum Teil später einsetzt als bei zytotoxischen Medikamenten;
- klinisches Therapieansprechen auch nach einer initialen Größenprogredienz eintreten kann, welches „Pseudoprogression“ genannt wird und ▶

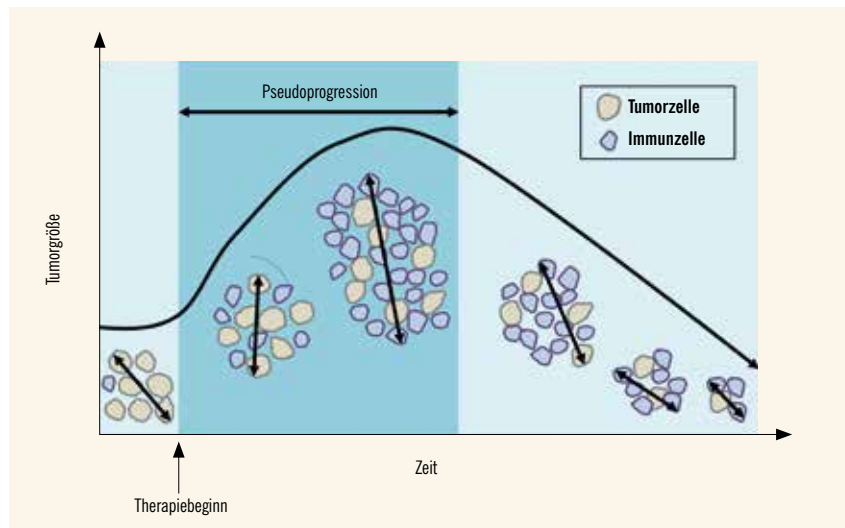


Abb. 3: Eine „Pseudoprogression“ entsteht durch die Infiltration von Immunzellen in den Tumor

durch die Infiltration von Immunzellen in den Tumor entsteht (**Abb. 3**);

- das Auftreten kleiner neuer Läsionen nicht zwingend als PD angesehen wird, sondern durch die Infiltration von Mikrometastasen mit Immunzellen entstehen kann;
- langfristige SD einer kontinuierlicher Antitumoraktivität entsprechen kann.

Auf Basis klinischer Studien des monoklonalen Antikörpers gegen CTLA-4 Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms wurden 2009 die immune-related Response Criteria (irRC)¹⁵ und – basierend auf größeren Patientendaten – 2017 die immune-related iRECIST-1.1-Kriterien¹⁶ veröffentlicht. Wesentliche Unterschiede in den iRECIST-1.1- im Vergleich zu den RECIST-1.1-Kriterien sind, dass neue Läsionen mittels Verlaufskontrolle verfolgt werden müssen, bevor die Kriterien einer PD erreicht werden. Um neu aufgetretene Läsionen korrekt klassifizieren zu können, wurde der Terminus iUPD (immune unconfirmed PD) eingeführt. Sobald neue Läsionen in einer weiteren Folgeuntersuchung eine Größenprogredienz von $\geq 0,5$ cm aufweisen oder zusätzliche Läsionen auftreten, spricht man von einer iCPD (immune confirmed PD). Neue Läsionen werden separat dokumentiert und nicht zu den Summen-

durchmessern aller Target-Läsionen hinzugezählt.¹⁶

Lugano-Kriterien für maligne Lymphome

Es stehen mehrere zielgerichtete bzw. Immuntherapien zur Behandlung von malignen Lymphomen zur Verfügung (z. B. Rituximab, Imatinib, Nivolumab), wodurch rein größenbasierte Kriterien das Therapieansprechen fehlklassifizieren können. Im Rahmen kurativer Therapien bilden sich nodale Läsionen aufgrund von zentraler Fibrosierung und nekrotischen Abbauprodukten oft nicht vollständig zurück, ohne jedoch noch residuär vitale Tumorgewebe zu enthalten. Die 2014 publizierte Lugano-Klassifikation bietet eine detaillierte Leitlinie zur Beschreibung des Stagings wie auch des Restagings unter Therapie.¹⁷

Wichtig für die tägliche Praxis ist, dass die Methode der Wahl sowohl zum initialen Staging als auch zur Therapieevaluation des Hodgkin-Lymphoms und der FDG-aviden Non-Hodgkin-Lymphome die 18-F-FDG-PET ist. Die PET-CT hat eine höhere Genauigkeit für das nodale und extranodale Staging und führt bei 10–30 % der Patienten zu einem Upstaging, welches in geringerem Ausmaß eine Änderung des Therapieregimes zur Folge hat. Aufgrund des fehlenden FDG-

Uptakes ist eine PET-CT für Mycosis fungoides, Morbus Waldenström, CLL/SLL sowie das Marginalzonen-NHL nicht indiziert, außer es liegt der Verdacht auf eine aggressive Transformation vor.

Die Lugano-Kriterien empfehlen die Verwendung einer **5-Punkte-Skala** zur Klassifikation des metabolischen Stoffwechsels des Tumors:

Grad 1: kein Uptake $>$ Hintergrund

Grad 2: Uptake \leq Mediastinum

Grad 3: Uptake $>$ Mediastinum, aber \leq Leber

Grad 4: Uptake gering $>$ Leber

Grad 5: Uptake deutlich höher als Leber oder neue Läsionen

Die vollständige Abnahme der Stoffwechselaktivität bei residuär verbleibender Weichteilmasse wird als komplettes Therapieansprechen definiert. Es ist zu erwarten, dass anstatt dieser semiquantitativen metabolischen Aktivitätsskala in den überarbeiteten Lugano-Kriterien eine quantitative Skala zur Beschreibung der metabolischen Aktivität definiert werden wird.

PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)

Obwohl mehrere Faktoren mit dem FDG-Uptake korrelieren, besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem FDG-Uptake und der Anzahl von Tumorzellen. Nachdem vor allem neue onkologische Therapien eher zytostatisch als zytotoxisch wirken, kann ein Therapieansprechen initial zu einer Abnahme des Zellmetabolismus ohne vergleichbare Größenreduktion führen. Daher wurden 2009 PET-basierte quantitative Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens veröffentlicht.¹⁸

PERCIST empfiehlt die Messung des SUL („lean body mass“ – normalisierter SUV). Ein 3-cm³-Areal im rechten Leberlappen dient als Standard-Referenzwert, um eine Variabilität der FDG-Aktivität auszuschließen (< 20 % Differenz zwi-

schen Messungen). Es wird das 1 cm^3 (= 1,2 cm Durchmesser) metabolisch aktivste Volumen des Tumors in der jeweiligen Untersuchung gemessen, welches nicht zwingend in derselben Läsion zu finden ist.

Ein komplettes metabolisches Tumorsprechen ist definiert als die visuelle Rückbildung aller metabolisch aktiven Läsionen. Eine Abnahme der metabolischen Aktivität um $> 0,8$ Units ($> 30\%$) zwischen der stoffwechselaktivsten Läsion vor und der aktivsten Läsion nach Therapie wird als partielles Tumorsprechen definiert. Eine Zunahme um $> 0,8$ Units ($> 30\%$) oder neu aufgetretene Läsionen entsprechen einer Tumordiversion. Es ist nicht exakt definiert, wie viele Läsionen jeweils evaluiert werden sollen, die Empfehlungen liegen bei 5 pro Untersuchung. Voraussetzung für diese quantitativen Kriterien ist ein stan-

dardisiertes PET-CT-Protokoll, definiert durch Applikationsdosis, Zeit zwischen Applikation und Untersuchung, SUV-Normalisierung und Scanner.

Diese metabolischen Kriterien korrelieren besser als die CT-basierten RECIST-1.1-Kriterien mit dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben in verschiedensten Tumorentitäten und werden somit in Zukunft zunehmend Einzug in die Routine finden.⁴

Conclusio und Ausblick

Im Rahmen einer zunehmend personalisierten Medizin ist anzunehmen, dass sich der Trend hin zur Entwicklung selektiver Kriterien für einzelne Tumorentitäten und Therapien fortsetzen wird. Nuklearmedizinische Methoden – auch abseits des Tracers FDG – werden in

Zukunft vermehrt zum Therapiemonitoring eingesetzt werden und tragen so dazu bei, dass die Bildgebung ihren Platz in der modernen Onkologie behält.

Die große Frage besteht darin, inwiefern diese zum Teil komplexen Konzepte Einzug in die tägliche Routine finden werden. Eine Lösungsmöglichkeit wäre die Anwendung spezieller Applikationen, welche in der Auswertung des Therapieanspruchs unterstützend wirken. Die derzeit kommerziell erhältlichen Applikationen sind jedoch noch selten in den Routine-Workflow integriert und somit wenig verbreitet. Die Kombination von integrierten Soft- und Hardware-Applikationen mit klinischen Daten und biochemischen Biomarkern könnte in Zukunft einen umfassenderen Blick auf neoplastische Prozesse ermöglichen und zum Wohl der Patienten beitragen. ■

1 Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47(1):207–14
 2 Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T et al., Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28(2):329–44
 3 Buyse M, Thirion P, Carlson RW et al., Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 2000; 356(9227):373–78
 4 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(3):205–16
 5 Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45(2):228–47
 6 James K, Eisenhauer E, Christian M et al., Measuring response in solid tumours: unidimensional versus bidimensional measurement. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(6):523–28
 7 Bogaerts J, Ford R, Sargent D et al., Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *European Journal of Cancer* 2009; 45(2):248–60

8 Obuchowski NA. How many observers are needed in clinical studies of medical imaging? *American Journal of Roentgenology* 2004; 182(4):667–69
 9 Ou SH, Jänne P, Bartlett C et al., Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of Oncology* 2014; 25(2):415–22
 10 Park K, Yu CJ, Kim SW et al., First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The Aspiration Study. *JAMA Oncology* 2016; 2(3):305–12
 11 Chafft JE, Oxnard GR, Sima CS et al., Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clinical Cancer Research* 2011; 17(19):6298–303
 12 Choi H, Chamsangavej C, Faria SdC et al., CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *American Journal of Roentgenology* 2004; 183(6):1619–28
 13 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for

hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease* 2010; Thieme Medical Publishers: 052–60
 14 Tirkes T, Hollar MA, Tann M et al., Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013; 33(5):1323–41
 15 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al., Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical Cancer Research* 2009; 15(23):7412–20
 16 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A et al., iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* 2017; 18(3):e143–e52
 17 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(27):3059–67
 18 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(Suppl. 1):122S–50S

Lecture Board:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder
 Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Helmut Prosch

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
 Medizinische Universität Wien

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **5 von 7 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/radiol oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43 1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">9</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p>Geburtsdatum</p>					1	9				<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">-</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p>ÖÄK-Arztnummer</p>							-		
				1	9														
						-													
Name																			
Telefon oder E-Mail																			
Ordinationsstempel																			

1. Die in den RECIST-1.1-Kriterien definierte Messmethode zur Bestimmung der Gesamtumorlast ist: (1 richtige Antwort)

- a) die Summe der kleinsten Durchmesser von maximal 5 Target-Läsionen (2 pro Organ)
- b) die Summe der größten Durchmesser von maximal 5 Target-Läsionen (2 pro Organ)
- c) das Produkt des Längs- und Querdurchmessers von maximal 10 Target-Läsionen (2 pro Organ)
- d) die Summe des Längs- und Querdurchmessers von maximal 10 Target-Läsionen (2 pro Organ)
- e) die Summe der kleinsten Durchmesser von maximal 10 Target-Läsionen (5 pro Organ)
- f) die Summe der größten Durchmesser von maximal 10 Target-Läsionen (5 pro Organ)

2. Nach den RECIST-1.1-Kriterien definiert sich eine Tumorprogression (Progressive Disease – PD) als: (2 richtige Antworten)

- a) Zunahme der Gesamtumorlast um zumindest $\geq 10\%$ zum Nadir.
- b) Zunahme der Gesamtumorlast um zumindest $\geq 20\%$ zum Nadir.
- c) neu aufgetretene, tumorassoziierte Läsionen $> 0,5$ cm im maximalen Durchmesser
- d) neu aufgetretener Aszites unbekannter Ursache

3. Wie bezeichnet man den Befund erstmalig aufgetretener Läsionen nach den immune-related iRECIST-Kriterien, und welches Management wird empfohlen? (1 richtige Antwort)

- a) iUPD (immune unconfirmed progressive disease), Verlaufskontrolle nötig
- b) Tumorprogression (PD), Verlaufskontrolle nötig
- c) Tumorprogression (PD), Verlaufskontrolle nicht nötig
- d) iCPD (immune confirmed progressive disease), Verlaufskontrolle nötig
- e) iCPD (immune confirmed progressive disease), Verlaufskontrolle nicht nötig

4. Welche CT- und PET-CT-basierten Kriterien wurden zur Evaluation des Therapieansprechens maligner Lymphome entwickelt? (1 richtige Antwort)

- a) immune-related (ir) RECIST 1.1
- b) RECIST 1.1
- c) WHO
- d) Choi-Kriterien
- e) Lugano-Kriterien

5. Welche Messmethode wird in den PERCIST-Kriterien zur Überprüfung des metabolischen Tumoransprechens empfohlen? (1 richtige Antwort)

- a) Summe der SUVmax der 5 größten Läsionen vor und nach Therapie
- b) SUVmax derselben metabolisch aktivsten Läsion vor und nach Therapie
- c) Summe des SUL des Gesamtvolumens der 5 größten Läsionen vor und nach Therapie
- d) SUL (1 cm^3) der jeweils metabolisch aktivsten Läsion vor und nach Therapie
- e) qualitative Beschreibung der metabolischen Aktivität der aktivsten Läsion in Bezug auf die metabolische Aktivität der Läsion (Score 1–5)

6. Welche Aussagen betreffend eine Pseudoprogression bei Immuntherapien (iRECIST) treffen zu? (3 richtige Antworten)

- a) Beschreibt die initiale Größenzunahme, gefolgt von einer Größenreduktion.
- b) Wird in der Mehrheit der behandelten Patienten mit Immuntherapie beobachtet.
- c) Erfordert zwingend eine Verlaufskontrolle über 4-8 Wochen zur Bestätigung.
- d) Entsteht durch die Einwanderung von Immunzellen in den Tumor.
- e) Erfordert einen sofortigen Therapieabbruch.

7. Welche Aussagen zu RECIST 1.1 sind korrekt? (3 richtige Antworten)

- a) Neu abgrenzbare, eindeutig tumorassoziierte Läsionen entsprechen einer PD.
- b) Lymphknoten mit einem QDM $\geq 1,0$ cm können als messbare Läsionen angeführt werden.
- c) Organläsionen mit einem Längsdurchmesser (LDM) $\geq 1,0$ cm können als Target-Läsionen angeführt werden.
- d) PD und PR beziehen sich immer auf den Nadir.
- e) Wurden für klinische Studien zur Beschreibung des Therapieansprechens entwickelt.

