Radiologe 2021 · 61:3–5
<https://doi.org/10.1007/s00117-020-00785-0>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Stefan Delorme¹ · Christian Herold²

¹ Abteilung Radiologie (E010), DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

² Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Onkologische Bildgebung

Was gut ist, muss besser werden

Liebe Leserinnen und Leser,

Onkologie ohne Bildgebung gleicht einem Blindflug. Manchem Erfahrenen klingt eine solche Äußerung von Chirurgen in den Ohren: dass eine präoperative Computertomographie (CT) überflüssig sei – der intraoperative Situs würde das Tumorstadium hinreichend zeigen. Seit her sind mehr als 30 Jahre vergangen: Für die Radiologie eine Zeit, die Genauigkeit der eigenen Befunde kritisch zu prüfen und technische Verbesserungen anzuwenden sowie deren Resultate interpretieren zu lernen. Zugleich eine Zeit, in der sich Radiologen und ihre klinischen Kollegen einander annähern konnten, und in der neue Generationen in anderen klinischen Fächern heran-gewachsen sind, die von Anbeginn mit der Bildgebung und ihrem klinischen Einsatz vertraut sind. Mittlerweile wird jeder Krebspatient, jede Krebspatientin von der Diagnose bis zur Nachsorge von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren begleitet. Nunmehr gilt es, zu überdenken, welchen Nutzen sie in welcher klinischen Situation bringen. Dafür sind klinische Studien und Leitlinien da – ruhiges Fahrwasser, könnte man meinen. Aber die Neugier hat uns nicht losgelassen und schon gar nicht die Wissenschaft. Einen kleinen Ausschnitt aus dem, was sich so tut, soll dieses Themenheft geben.

Die Heilungschancen sind umso größer, je früher der Tumor entdeckt wird. Das ist eine Binsen- und zweifellos eignen sich bildgebende Verfahren, einen solchen nachzuweisen, noch bevor er Beschwerden verursacht und es möglicherweise für eine Heilung zu spät ist. Das Mammographiescreening für Brustkrebs beispielsweise ist trotz Anlaufschwierig-

keiten eine Erfolgsgeschichte, und für andere Tumoren sollte es doch auch funktionieren – möchte man denken. Eine Vielzahl von Studien zum Lungenkrebscreening mittels CT aber lehrt, welche Tücke darin verborgen ist, wobei doch die Voraussetzungen günstig scheinen: Eine klare Risikogruppe gibt es, ebenso eine sensitive und nichtbelastende Screeningmethode sowie eine effektive Therapie, und die „natural history“ meint man auch zu kennen. Mit der Spezifität hingegen hapert es, und angesichts der offenbar hohen Prävalenz benignen pulmonaler Herdbefunde artet dies zu einem echten Problem aus. Ohne CT-Verlaufskontrollen müsste man am Ende mehr als ein Viertel der Teilnehmer einer Biopsie ausliefern, mit magerer Ausbeute. Unterm Strich wird eine um ca. 20–60 % geringere Sterblichkeit an Lungenkrebs erzielt, und diese ist hart erkämpft [1–5]. Es erweist sich, dass ein effektives Screening ein komplexes Programm erfordert, dessen einzelne Teile optimal funktionieren und zusammenspielen müssen, wenn es nicht am Ende mehr schaden als nützen soll: Einladung, Aufklärung, Untersuchung, Abklärungsdiagnostik (möglichst nicht invasiv), Archivierung und leitliniengerechte Therapie ohnehin. In Deutschland ist zur Früherkennung nicht nur die Strahlenanwendung allein genehmigungsbedürftig, sondern auch das Wie und Wann. Das Bundesamt für Strahlenschutz hat sich die Aufgabe, hierfür eine Empfehlung zu erarbeiten, nicht leicht gemacht. Das Lungenkrebscreening kommt. Einen Einblick in den Stand und die Rechtslage findet sich im Artikel von T. Hunger et al.

Die diagnostische und interventionelle Radiologie, die Nuklearmedizin

und die Strahlentherapie sind schon lange verschiedene Fächer. Bedenkt man, wie komplex sie mittlerweile sind, kann man sich nur schwer vorstellen, dass es einmal anders war. Gleichwohl bleiben sie verbunden; das Bindeglied heißt „Zielvolumen“. Auf Bildern erkennen wir, wo der Tumor ist, wohin Dosis gehört und wohin nicht. Eigentlich eine genuin radiologische Aufgabe, aber doch überraschend unvertraut. Welches Organ betroffen ist und wie stark, welche Lymphknoten wohl befallen sind, das beschreiben wir, aber wo genau die Grenze zwischen böse und gut verläuft, meist nicht – schon gar nicht auf den Millimeter genau. Manchmal geht es aus den Bildern auch gar nicht oder nur andeutungsweise hervor, und hier kommen funktionelle Verfahren ins Spiel. Die Radiologie hält etliche bereit, z. B. die Diffusionsbildgebung, aber die Positronenemissionstomographie mit entsprechend geeigneten Tracern ist für diesen Zweck am besten erprobt. Indem z. B. beim Prostatakarzinom der dominierende Herd innerhalb der Prostata identifiziert wird, kann dessen Dosis eskaliert werden, ohne die Toxizität an den Risikoorganen zu erhöhen (s. Beitrag von S. A. Körber und B. Beuthien-Baumann). Lagerungsungenauigkeit und Bewegung sind häufige Probleme bei der Strahlentherapie, denn sie führen dazu, dass das Planungsvolumen vergrößert werden muss, was zu Lasten entweder der Tumordosis oder der Schonung der Risikoorgane geht. Die Lage scheinbar wenig beweglicher Organe kann von einem Tag zum anderen erheblich abweichen, und jede Immobilisation zumindest des Rumpfes hat ein gewisses „Spiel“. Mit täglicher Bildgebung und Plankorrektur (adaptive Strahlentherapie) gibt es bereits einige Erfahrung, aber das Problem der Bewegung, z. B. beim Atmen, wird hiermit nicht gelöst. Deshalb verfolgen wir gespannt, wie sich MR-Linac-Hybridgeräte bewähren (s. Beitrag von P. Hoegen et al.): kühne Konstruktionen, die vor einigen Jahren niemand für möglich gehalten hätte. Auch nicht, dass einmal Patientinnen und Patienten selbst lernen würden, den Tumor ins Planungszielvolumen zu manövrieren, durch dosierte Einatmung unter Echtzeitkontrolle am

eigenen Bildschirm. Ersten Erfahrungen nach funktioniert dies erstaunlich gut. Es motiviert anscheinend, den Feind gewissermaßen ins Visier zu nehmen und bei seiner Vernichtung mitzuwirken.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aus der Spektroskopie hervorgegangen, einer chemischen Analyse-methode, und diese Herkunft können einige experimentelle MRT-Verfahren nicht verleugnen. Anders als Wasserstoff sind andere geeignete Kerne („X-Kerne“) nicht im Überfluss vorhanden, und meist ist nur ein Isotop MR-fähig, das lediglich einen geringen Anteil des natürlich vorkommenden Elements ausmacht, z. B. ^{17}O . Am häufigsten ist noch ^{23}Na , mit dem tatsächlich annähernd interpretierbare Schnittbilder erzielt werden können. $^{17}\text{O}_2$ hingegen muss industriell angereichert und inhaled werden, um ein verwertbares Signal zu erzielen, auch im Ultra-Hochfeld-Gerät. Die X-Kern-MRT liefert in Ergänzung zur morphologischen ^1H -MRT echte funktionelle Information, z. B. über den Energiestoffwechsel oder die zelluläre Integrität. Im Grunde ist die X-Kern-MRT gerade eben für die Anwendung unter stabilen Bedingungen fit, und wartet darauf, in größerem Maßstab erprobt zu werden (s. Beitrag von S. Regnery und T. Platt). Ähnlich verhält es sich mit der Chemical-Exchange-Saturation-Transfer (CEST)-MRT, mit der sich Metaboliten anhand ihrer magnetischen Wechselwirkung mit Wasserstoff untersuchen lassen, Metaboliten, deren Konzentration zu gering ist, um sie direkt messen zu können (s. Beitrag von N. von Knebel-Doeberitz et al.).

Die Themen „Maschinelles Lernen“ und „Künstliche Intelligenz“ haben unsere digitale Welt infiltriert, ohne dass es sonderlich auffiele, würden sie nicht jeden zweiten Kongress und jede dritte Keynote Lecture dominieren. Kürzlich haben wir dem Thema in *Der Radiologe* ein ganzes Heft gewidmet. So zwiespältig man dem gegenüberstehen mag, so heiß ersehnt wäre eine KI-Unterstützung in der onkologischen Bildgebung. Die Anwendungen wären vielfältig: Tumorerkennung, Tumorablegrenzung von gesundem Gewebe, automatische Messung und Verlaufsbeurteilung, Differenzial-

diagnose unklarer Befunde, Beurteilung diffuser Veränderungen, z. B. des Knochenmarks bei hämatologischen Neoplasien, kurz: alles, wofür man weniger einen scharfen Verstand und persönliche Erfahrung braucht, sondern das, was der Mensch entweder nicht gerne tut (z. B. stumpfsinnige Tätigkeiten wie Rundherde zählen) oder nicht gut kann. Hierzu zählen z. B. die Beurteilung pathologischer Gewebetexturen und ihrer Veränderungen über die Zeit. A. M. Bucher und J. Kleesiek haben in diesem Heft eine Bestandsaufnahme gemacht, die ernüchternd ausfällt. Zum einen muss man konstatieren, dass Entwicklungsarbeit zu einem großen Teil vom wirtschaftlichen Potenzial des Produkts getrieben wird, und so zielen etliche Lösungen eher auf logistische Verbesserungen im Praxis- oder Klinikalltag oder eine Glättung („Streamlining“) der Befundungsroutine. Sicher wird auch an dem eigentlichen Inhalt der onkologischen Bildgebung gearbeitet, aber jenseits der Rundherddiagnostik der Lunge steht die Entwicklung größtenteils noch am Anfang. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Bildbeurteilung nur der Anfang ist, um zu einem für den Onkologen verwertbaren Bericht zu gelangen. Anamnestic Details, die aktuelle Symptomatik und die bisher durchgeführte Behandlung zu bewerten und außerdem zu verstehen, was der Onkologe *eigentlich* wissen möchte (aber möglicherweise nicht genau spezifiziert bzw. hingeschrieben hat) – all dies hat mit den Bildern allein zunächst nichts zu tun.

Wir Radiologinnen und Radiologen dürfen beruhigt sein: Auf lange Sicht werden wir noch gebraucht. Vom Computer bedient zu werden – Onkologen würden sich bedanken (s. Beitrag von S. Fuxius)! Die Onkologie braucht in der Radiologie kompetente (Gesprächs-)Partner, die mitdenken und mit jener Klarheit berichten, die für gut begründete klinische Entscheidungen benötigt wird. Und dazu müssen wir Radiologen unser eigenes Rüstzeug weiter schärfen, beispielsweise durch eine klare, standardisierte Befundsprache, die ein gemeinsames Verständnis herstellt. Je mehr der Onkologen eigenes Fachgebiet sich fortentwickelt, je

präziser die Empfehlungen in den Leitlinien werden, desto mehr dürfen sie von uns durchaus eine nüchtern bewertende Prosa erwarten, aber auch eine genaue, möglichst quantitative Darstellung des Verlaufs und der aktuellen Situation. Ohne hoch entwickelte Software werden wir dem auf Dauer nicht gerecht werden können. Um einen Gedanken eines unserer Autoren aufzugreifen: Die onkologische Bildgebung ist gut und muss besser werden.

Ihre

Stefan Delorme

Christian Herold

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefan Delorme
Abteilung Radiologie (E010), DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280,
69120 Heidelberg,
Deutschland
s.delorme@dkfz-heidelberg.de

Interessenkonflikt. S. Delorme und C. Herold geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al (2020) Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 382:503–513
2. Becker N, Motsch E, Trotter A et al (2020) Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 146:1503–1513
3. Delorme S, Kaaks R (2020) Lung cancer screening by low-dose computed tomography: part 2—key elements for programmatic implementation of lung cancer screening. *Rofo*. <https://doi.org/10.1055/a-1290-7817>
4. Kaaks R, Delorme S (2020) Lung cancer screening by low-dose computed tomography—part 1: expected benefits, possible harms, and criteria for eligibility and population targeting. *Rofo*. <https://doi.org/10.1055/a-1290-7926>
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409

Wie sich die Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphgefäße verhindern lässt

Welche Rolle spielen die Lymphbahnen bei der Metastasierung von Krebszellen? Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg entwickelten eine Methode, um diese Frage an Mäusen untersuchen zu können. Das Ziel der Arbeit war, neue Möglichkeiten zu identifizieren, um die gefährliche Absiedlung und Ausbreitung von Tumorzellen zu blockieren.

Genau wie gesundes Gewebe werden auch Tumoren von zwei unterschiedlichen Gefäßsystemen versorgt. Neben Blutgefäßen, die Sauerstoff und Nährstoffe liefern, sind die Lymphgefäße dafür verantwortlich, Zellen des Immunsystems und Gewebsflüssigkeit zu transportieren. Die Fähigkeit von Krebszellen, über beide Bahnen im Körper zu streuen und Tochtergeschwülste, sogenannte Metastasen, zu bilden, ist seit langem bekannt. In dieser Arbeit wurde erstmalig an Mäusen untersucht, welchen Stellenwert die Route über Lymphgefäße hat und welche biologischen Mechanismen dabei eine Rolle spielen.

Dem Heidelberger und Mannheimer Forscherteam um Hellmut Augustin gelang die Entwicklung eines geeigneten Modellsystems. „Der Schlüssel dazu war eine direkte Transplantation von Tumorgewebe einer Maus auf eine andere, ohne vorherige Zellkultur“, so Gengenbacher, Erstautor der Publikation. In diesem Modell blieb die natürliche Gewebsstruktur erhalten, und die Krebstumoren konnten funktionsfähige Lymphgefäße ausbilden, die Anschluss an das Lymphsystem erhielten – Voraussetzung für eine lymphogene Metastasierung.“

An diesen Tieren konnten die Forscher bestätigen, dass Krebszellen häufig über die Lymphgefäße zunächst in nahe Lymphknoten wandern und von dort aus weiter in lebenswichtige Organe metastasieren. Die operative Entfernung des Primärtumors ermöglichte den Forschern, eine Krankheits-situation zu simulieren, die der eines Krebspatienten nach der Operation entsprach: Tochtergeschwülste und nicht der Primärtumor wurden entscheidend für das Überleben.

Bei ihrer Suche nach Wegen, die Entstehung von Metastasen zu verhindern, nahm das Forscherteam die Zellen ins Visier, die die Lymphgefäße von innen auskleiden, die so-

genannten Lymph-Endothelzellen. Endothelzellen steuern viele wichtige Eigenschaften der Blut- sowie der Lymphgefäße und produzieren dazu zahlreiche Botenstoffe und Wachstumsfaktoren. Die Forscher fanden heraus, dass der Botenstoff Angiopoietin 2 das Überleben von Lymph-Endothelzellen in Tumoren sichert. Ein Antikörper, der Angiopoietin-2 blockiert, ließ die Lymphgefäße im Tumor selektiv absterben. Damit waren die Transportwege für sich ablösende Krebszellen unterbrochen und eine Ausbreitung in nahegelegene Lymphknoten verhindert. In der Folge bildeten sich weniger Tochtergeschwülste in weiter entfernten Organen und die Mäuse überlebten signifikant länger.

Oft bleiben nach einer Krebsoperation noch bösartige Zellen im Körper, die Ausgangspunkt für einen Rückfall sein können. „Überraschenderweise konnten wir bei den Mäusen die Ausbreitung der Tumoren selbst dann effektiv verhindern, wenn wir Angiopoietin-2 erst kurz vor der Tumoroperation blockierten“, sagt Studienleiter Hellmut Augustin. „Noch allerdings haben wir nur in Versuchstieren zeigen können, dass die Angiopoietin-2-Blockade in diesem Behandlungsfenster eine therapeutische Wirkung hat. Ob dieser Ansatz auch beim Menschen gegen die Ausbreitung von Tumoren hilft, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.“

Literatur: Nicolas Gengenbacher, Mahak Singhal, et al (2020) Timed Ang2-targeted therapy 1 identifies the Angiopoietin-Tie pathway as key regulator of fatal lymphogenous metastasis. *Cancer Discovery*, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0122

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum