

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan O. Schönberg)

Quantitative Parameter der CT-Perfusion und MRT-Perfusion im  
Vergleich – eine prospektive Studie  
bei neu diagnostiziertem Rektumkarzinom.

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Teresa Floß

aus  
Berlin  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Thomas Henzler

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 Definition und Epidemiologie des Rektumkarzinoms.....	7
1.2 Früherkennung .....	8
1.3 Klassifikation .....	8
1.4 Therapie .....	10
1.4.1 Adjuvante und Neoadjuvante Therapie.....	10
1.4.2 Resektion.....	12
1.5 Diagnostik und Staging.....	13
1.5.1 Ausbreitungsdiagnostik.....	14
1.5.2 Lokoregionäre Diagnostik .....	15
1.6 Perfusionsbildgebung .....	21
1.6.1 MRT-Perfusion.....	22
1.6.2 CT-Perfusion .....	23
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	25
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>26</b>
2.1 Ethik-Kommission.....	26
2.2 Studiendesign.....	27
2.3 MRT-Perfusion .....	27
2.3.1 Bildrekonstruktion .....	28
2.3.2 Perfusionsanalyse in der MRT.....	29
2.4 CT-Perfusion .....	33
2.4.1 Bildrekonstruktion .....	34
2.4.2 Perfusionsanalyse in der CT.....	36
2.5 Statistische Auswertung .....	39

3	ERGEBNISSE .....	40
3.1	Patientencharakteristika .....	40
3.2	Untersuchungsergebnisse der Magnetresonanztomographie .....	42
3.2.1	Messergebnisse der MRT-Perfusion .....	42
3.2.2	Variabilität der MRT-Messungen .....	43
3.2.3	Karzinomperfusion im Vergleich mit Wand- und Muskelperfusion .....	44
3.3	Untersuchungsergebnisse in der Computertomographie .....	46
3.3.1	Messergebnisse der dVPCT .....	46
3.3.2	Variabilität der CT-Messungen .....	47
3.3.3	Karzinomperfusion im Vergleich mit Wand- und Muskelperfusion .....	49
3.4	Vergleich von dVPCT- und MRT-Perfusion .....	51
3.5	Strahlenbelastung der Computertomographie .....	53
4	DISKUSSION .....	54
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	54
4.2	Analyse der MRT-Perfusion .....	55
4.2.1	Diskussion und Vergleich mit Daten der aktuellen Literatur .....	56
4.2.2	Limitationen der MRT-Perfusion .....	58
4.3	Analyse der CT-Perfusion .....	59
4.3.1	Diskussion und Vergleich mit bisherigen Studien .....	59
4.3.2	Limitationen der CT-Perfusion .....	63
4.4	Analyse des Vergleichs von CT- und MRT-Perfusion .....	67
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	71
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	72
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	74
7	LEBENS LAUF .....	89
8	DANKSAGUNG .....	90

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ADC	Diffusionskoeffizient (englisch - apparent diffusion coefficient)
AIF	arterielle Inputfunktion
ALARA	Englisch - „as low as reasonably achievable“
BF	Blutfluss
BV	Blutvolumen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRM	zirkumferentieller Resektionsrand
CT	Computertomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSCT	Dual-Source-Computertomographie
DCE	Dynamische Kontrastmittelanreicherung (englisch - dynamic-contrast-enhanced)
dVPCT	dynamische Volumen-Perfusions-Computertomographie
ERUS	Endorektaler Ultraschall
FA	Kippwinkel (englisch - Flip-Angle)
FoV	Sichtfeld (englisch - field of view)
FS	Fettsättigung
P	Gefäßpermeabilität
HU	Hounsfield units
KIRN	Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
kVp	Maximale Kilospannung (englisch - kilovoltage peak)
MRT	Magnetresonanztomographie
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MDCT	Mehrzeilendetektor-Computertomographie
MRF	Mesorektale Faszie
M1	Messung 1
M2	Messung 2
MTT	Mittlere Durchflusszeit
MPR	Multiplanare Reformatierung
M.	Musculus
PF	Plasmafluss
PV	Plasmavolumen

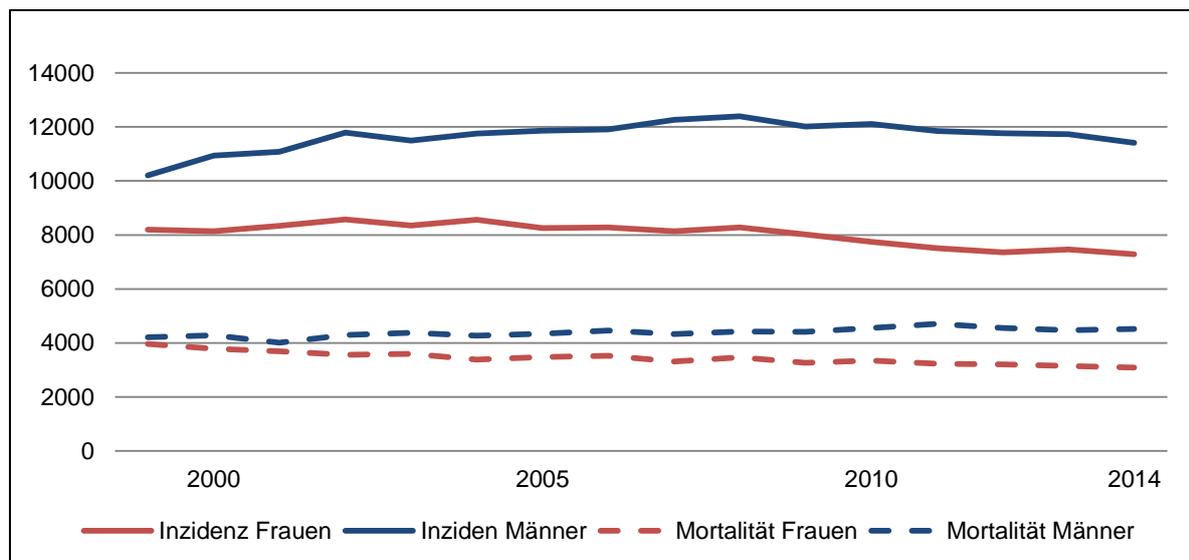
ROI	Region of interest
s	Sekunde
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
TSE	Turbo Spin-Echo
TWIST	time-resolved MR-examination with interleaved stochastic trajectories
TME	totale mesorektale Exzision
VIBE	Volumetric interpolated breathhold examination
vs.	Gegen (latein – versus)

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Definition und Epidemiologie des Rektumkarzinoms

Das Rektumkarzinom ist eine bösartige Neubildung des Enddarms. Darunter fallen Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop, 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind. Man teilt das Rektumkarzinom weiterhin in Tumore des oberen Drittels (12 – 16 cm), des mittleren Drittels (6 -12 cm) und des unteren Drittels (< 6 cm) ein <sup>1</sup>.

Das Rektumkarzinom ist eine Unterform des Kolorektalen Karzinoms (CRC). In Deutschland machen diese ca. 30% aller CRC aus. Das CRC ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Seine Inzidenz liegt an zweiter Stelle aller Krebserkrankungen der Frauen und an dritter Stelle aller Krebserkrankungen der Männer. Auch bei der Mortalität liegt es bei Männern auf Platz zwei und bei Frauen auf Platz drei aller Krebserkrankungen <sup>2</sup>. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 73 Jahren <sup>2</sup>. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 63% über alle Tumorstadien gemittelt für beide Geschlechter <sup>2</sup>.



**Abbildung 1.1: Absolute Anzahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Rektumkarzinomen in Deutschland (ICD 10: C20):** Nach Geschlecht und Jahr aufgetragen, aus Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt <sup>2</sup>.

Im Jahr 2002 wurde ein standardisiertes Screening für Darmkrebs eingeführt. Abbildung 1.1 zeigt, dass die Inzidenz des Rektumkarzinoms bis ins Jahr 2007 ansteigt und dann abfällt. Dies ist zu Teilen darauf zurückzuführen, dass durch das Screening mehr Karzinome entdeckt werden, zu Teilen auch auf die steigende Lebenserwartung innerhalb der Bevölkerung und der damit zunehmenden Risikofaktoren.

Allerdings fällt die Sterberate, trotz des verbesserten präoperativen Stagings und der verbesserten interdisziplinären Zusammenarbeit, die eine leitliniengerechte Therapie ermöglichen, bisher nur für das weibliche Geschlecht ab <sup>2-4</sup>.

## 1.2 Früherkennung

Das Rektumkarzinom verursacht relativ spät Symptome. Deshalb kommt der Vorsorge eine besondere Bedeutung zu.

Laut der S3-Leitlinie für Kolorektale Karzinome sollte in der Normalbevölkerung ab dem 50. Lebensjahr mit der Vorsorge bei beiden Geschlechtern begonnen werden. Gehören Patienten bestimmten Risikogruppen an, beginnt die Vorsorge früher und wird engmaschiger durchgeführt. Hierzu gehören Patienten mit einem familiär erhöhten Risiko für vererbte Darmkrebserkrankungen und Patienten die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden. Die Vorsorge kann mittels verschiedener Verfahren durchgeführt werden. Die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen wird mit einer kompletten Koloskopie erreicht. Ein fäkaler okkultter Bluttest (FOBT) sollte bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die eine Koloskopie ablehnen, durchgeführt werden. Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist bei jeder Vorsorgeuntersuchung obligat <sup>1</sup>.

## 1.3 Klassifikation

Das Rektumkarzinom lässt sich in verschiedene histologische Subtypen unterteilen. Der häufigste Typ ist das Adenokarzinom mit einem Anteil von 85-90%. Es wird nach ICD-10 nochmals in sechs Untertypen unterteilt. Selten kommen auch adenosquamöse Karzinome, Spindelzellkarzinome und sehr selten Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome im Rektum vor <sup>5</sup>.

Das Rektumkarzinom wird nach den TNM-Kriterien klassifiziert. Zusätzlich erfolgt eine Einordnung in Stadien, durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Diese Stadien können mit Hilfe der klinischen Untersuchung, bildgebender Verfahren, der Endoskopie oder durch chirurgische Exploration erhoben werden. Eine histologische Diagnosesicherung ist erforderlich.

**Tabelle 1.1: T-Stadium, Ausbreitung des Primärtumors**

TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria, keine Tumorzellen in der Muscularis mukosae oder Submukosa nachweisbar
T1		Tumor infiltrierte die Submukosa
T2		Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3		Tumor infiltrierte durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perirektales Gewebe
T4	T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
	T4b	Tumor infiltrierte direkt in andere Organe oder Strukturen

**Tabelle 1.2: N-Stadium, Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen**

NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetasen
N1	N1a	Metastase in einem regionärem Lymphknoten
	N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
	N1c	Tumorknötchen im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten, perirektalen Fettgewebe, ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
	N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten

**Tabelle 1.3: M-Stadium, Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen**

M0		Keine Fernmetastasen
M1	M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt, ohne Peritonealmetastasen
	M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
	M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen

Die TNM-Klassifikation ist ausschlaggebend für die unterschiedlichen Therapieentscheidungen. Da die Therapien teilweise deutlich divergieren, ist eine genaue Einteilung sehr wichtig.

**Tabelle 1.4: UICC-Stadien**

UICC-Stadium		TNM-Klassifikation		
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1, T2	N0	M0
Stadium II	IIA	T3	N0	M0
	IIB	T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	IIIA	T1, T2	N1a	M0
		T1	N2a	M0
	IIIB	T1, T2	N2b	M0
		T2, T3	N2a	M0
		T3, T4a	N1	M0
	IIIC	T3, T4a	N2b	M0
		T4a	N2a	M0
T4b		N1, N2	M0	
Stadium IV	IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
	IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

## 1.4 Therapie

Die Therapie des Rektumkarzinoms richtet sich nach seiner TNM-Klassifikation und nach seiner Lage im Rektum. Zur Auswahl stehen eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, die partielle oder totale mesorektale Exzision und eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie. Nachfolgend sollen die einzelnen Verfahren dargestellt werden.

### 1.4.1 Adjuvante und Neoadjuvante Therapie

#### Stadium I:

Das Stadium I umfasst alle Rektumkarzinome, in welchen weder Fernmetastasen, noch befallene Lymphknoten nachgewiesen wurden und die sich in einer T1 oder T2 Situation befinden (vgl. Tabelle 1.4). Diese Tumore werden primär chirurgisch entfernt und erhalten keine neoadjuvante Therapie<sup>6</sup>.

Eine adjuvante Therapie wird derzeit nach R0-Resektion, aufgrund geringer Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten, nicht empfohlen.

#### Stadium II und III:

Die Stadien II und III schließen Tumore ein, in denen keine Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten und die T3 oder höher klassifiziert wurden. Tumore dieser Stadien haben ein erhöhtes Rezidivrisiko, dennoch ist der Therapieanspruch in diesen Stadien kurativ. Hier wird eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen.

Der Vorteil der alleinigen adjuvanten Therapie liegt darin, dass der Pathologe das Tumorstadium im Gegensatz zu einer nicht eindeutigen Bildgebung, exakt bestimmen kann. Dadurch kann eine Überbehandlung, mit einer toxischen Radiochemotherapie und der damit verbundenen geringeren Lebensqualität, vermieden werden<sup>7,8</sup>.

Mehrere große randomisierte Studien konnten jedoch zeigen, dass die neoadjuvante Strahlentherapie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom gegenüber der adjuvanten Strahlentherapie, mehrere Vorteile aufweist:

- Senkung des Rezidivrisikos<sup>9-11</sup>
- Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit<sup>10,11</sup>
- Höhere R0-Resektionsrate<sup>12</sup>
- Tumolvolumenreduktion ermöglicht häufiger den Erhalt des Sphinkters<sup>13,14</sup>
- Geringere akute und chronische Toxizität erhöhen die Compliance<sup>13,15</sup>
- Erhöhte Strahlensensitivität bei besserer Oxygenierung des Bestrahlungsfeldes<sup>16</sup>
- Downstaging und damit Resektabilität erreichbar<sup>13,15</sup>

Die Radiotherapie kann als Kurzzeitbestrahlung, mit insgesamt 25 Gy innerhalb einer Woche, in fünf Einzeldosen durchgeführt werden. Alternativ kann eine fraktionierte Radiochemotherapie, mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy, in 25 bis 28 Einzeldosen erfolgen. Die Therapien sind bezüglich der Endpunkte Lokalrezidiv und Langzeitüberleben vergleichbar<sup>17</sup>. Sollte ein Downsizing des Tumors angestrebt werden, ist die fraktionierte Radiochemotherapie zu bevorzugen<sup>18, 19</sup>.

2006 konnte in der FFCD 9203 Studie und in der EORTC Radiotherapie-Group Studie gezeigt werden, dass die Wirkung der Strahlentherapie mit Hilfe der Chemotherapie, als kombinierte Radiochemotherapie, deutlich verstärkt werden kann. So konnte die Lokalrezidivrate gesenkt, die pathologische Vollremission erhöht und das Downstaging mit konsekutiv häufigerem Sphinktererhalt, gesteigert werden<sup>15, 20</sup>.

Für die Chemotherapie als Komponente der neoadjuvanten Radiochemotherapie, wird derzeit 5-Fluorouracil-Monotherapie (5-FU), mit oder ohne Folinsäure empfohlen. Es werden aktuell auch andere Chemotherapiekonzepte in großen Studien geprüft. Einige große, randomisierte Studien konnten zeigen, dass sich die Gabe von Capecitabin per os als Alternativtherapie zur intravenösen (i.v.) 5-FU-Gabe anbietet<sup>21, 22</sup>. Andere Studien haben der Chemotherapie Oxaliplatin hinzugefügt. In der Studie von Hofheinz et al. konnten durch die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin jedoch keine Vorteile nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die STAR-01 Studie, die NSABP R-04 Studie und die ACCORD 12 Studie<sup>22-24</sup>. Nur in der deutschen CAO/ARO/AIO-04 Studie konnte eine Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit bei zusätzlicher Gabe von Oxaliplatin nachgewiesen werden<sup>25</sup>.

Beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom wird eine adjuvante, kombinierte Radiochemotherapie nur dann empfohlen, wenn die Patienten keine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben. Hierbei ist ebenfalls, vier bis sechs Wochen nach Resektion, das Therapieschema mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen, mit einer 5-FU-Monotherapie zu wählen<sup>26</sup>.

Eine adjuvante Chemotherapie wird nach jeder neoadjuvanten Therapie empfohlen. Allerdings zeigten mehrere aktuelle, randomisierte Phase-III Studien, dass dies keinen Vorteil für die Patienten bringt:

Die deutsche EORTC-22921 Studie<sup>27</sup>, die dänische PROCTOR-SCRIPT Studie<sup>28</sup>, die italienische I-CNR-RT Studie<sup>29</sup> und die CHRONICLE Studie<sup>30</sup> konnten keinen Vorteil in den Endpunkten krankheitsfreie Überlebenszeit oder Gesamtüberleben der adjuvanten Chemotherapie, gegenüber keiner adjuvanten Therapie nachweisen.

## 1.4.2 Resektion

Die Auswahl der verschiedenen Operationsverfahren richtet sich nach der Lage des Karzinoms im Rektum und dessen T-Stadium.

Für die Resektion von Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel hat sich die totale mesorektale Exzision (TME) als Standardverfahren durchgesetzt. Hierbei wird das Rektum mit dem umgebenden Fettkörper vollständig entfernt<sup>31-34</sup>.

Bei einem Karzinom im oberen Rektumdrittel sollte eine partielle mesorektale Exzision erfolgen. Dabei kann das untere Rektum mit den anatomisch nahen Levatormuskeln, dem Sphinkter und dem autonomen Nervenplexus geschont werden. Es wird ein aboraler Sicherheitsabstand von mindestens fünf Zentimetern gefordert<sup>35-37</sup>.

In einem sehr frühen Stadium (pT1) und bei einem geringen Entartungsrisiko, ist es möglich, eine transanale Abtragung durchzuführen. Hierbei sollte der Tumor einen Durchmesser von weniger als 3 cm haben und vollständig (R0) reseziert werden<sup>38, 39</sup>.

Ebenso ist es möglich, dass gänzlich auf eine Operation verzichtet wird, wenn sich nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Bildgebung kein makroskopisches Tumorgewebe mehr nachweisen lässt. Dieses Verfahren ist insbesondere bei Tumoren, die operativ keinen Sphinktererhalt zulassen, in Betracht zu ziehen. Diese Patienten müssen in den nächsten fünf Jahren engmaschig im Sinne der Nachsorge überwacht werden<sup>40, 41</sup>.

Im Anschluss an die Resektion erfolgt die Einschätzung des Pathologen hinsichtlich der Qualität des Operationspräparates durch Beurteilung der mesorektalen Faszie (MRF), siehe Tabelle 1.5<sup>1</sup>.

**Tabelle 1.5 Bestimmung der Qualität des Operationsresektates**

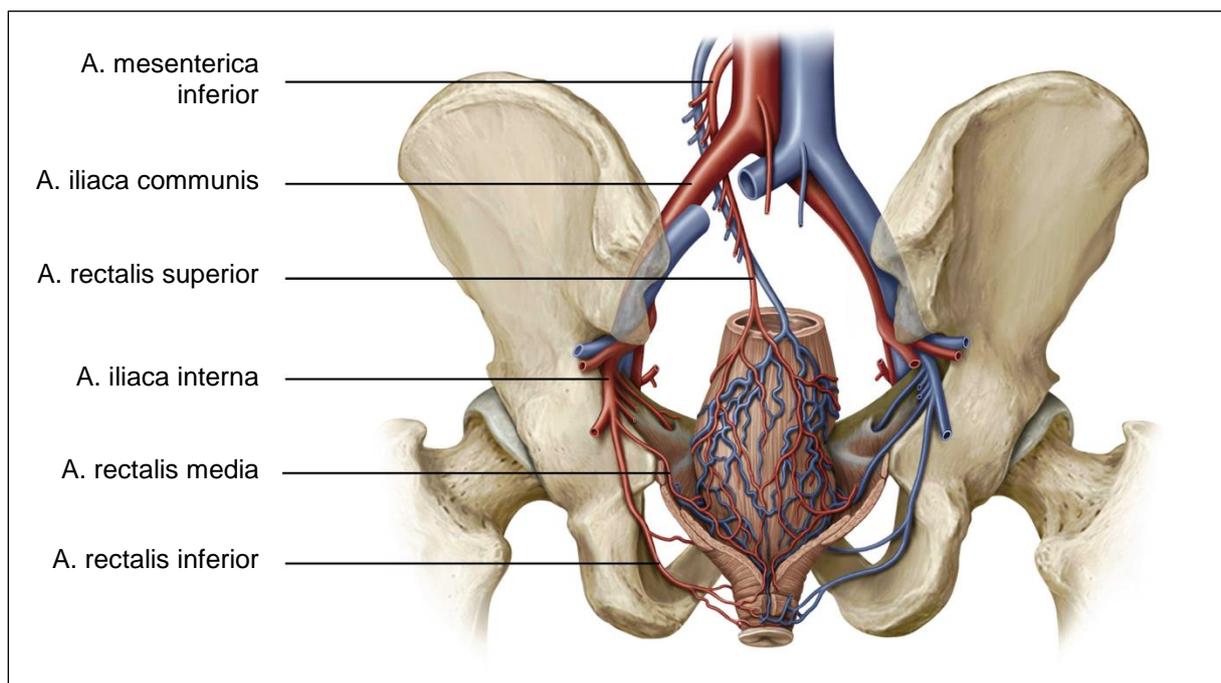
Grad 1 (gut)	Mesorektale Faszie erhalten
Grad 2 (moderat)	Intramesorektale Einrisse
Grad 3 (schlecht)	Erreichen der Muscularis propria oder Tumor

## 1.5 Diagnostik und Staging

Eine gute Diagnostik und ein exaktes Staging sind für das Patientenmanagement, aufgrund der vielfältigen Therapieoptionen, von großer Bedeutung.

Die initiale Bildgebung entscheidet zusammen mit dem Ergebnis der Biopsie darüber, welchem UICC-Stadium das Karzinom zugeteilt wird. Eine Übertherapie mittels potenziell toxischer, neoadjuvanter Radiochemotherapie oder eine unnötige Sphinkterexzision müssen ebenso wie eine Untertherapie mit der Gefahr von Lokalrezidiven vermieden werden.

Die Diagnostik muss neben der Bestimmung des T- und N-Stadiums ebenfalls klären, inwieweit der Sphinkter und die MRF von Tumorgewebe infiltriert sind. Dies ist wichtig, da die MRF dem zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) entspricht. Ist der CRM nicht infiltriert (bis 1mm an die MRF heranreichend), gilt der Tumor als R0-resektabel<sup>42, 43</sup>. Ein infiltrierter CRM geht außerdem mit einer erhöhten Rezidivrate und einer Verkürzung der Überlebenszeit einher<sup>44, 45</sup>.



**Abbildung 1.2: Arterielle Versorgung des Rektums:** Ansicht des Beckens von dorsal, A. = Arteria (modifiziert nach Prometheus Innere Organe, mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags)

Das Rektum wird, abhängig vom jeweiligen anatomischen Abschnitt, unterschiedlich perfundiert. Wie in Abbildung 1.2 dargestellt, wird das obere Drittel des Rektums von der Arteria rectalis superior, welche aus der Arteria mesenterica inferior entspringt, versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vena rectalis superior in die Vena mesenterica inferior und die Vena portae hepatis in die Leber. Das untere und mittlere Drittel des Rektums werden paarig aus der Arteria rectalis media und der Arteria rectalis inferior versorgt. Sie stammen jeweils aus der Arteria iliaca interna. Der venöse Abfluss erfolgt über die gleichnamigen Venen in die Vena cava inferior.

Je nach Patient sind diese Versorgungswege und damit die hämatogenen und lymphatischen Metastasierungswege individuell verschieden. Eine Übersicht über die Metastasierungswege ist in Tabelle 1.6 dargestellt. Im Staging ist es daher überaus wichtig, alle Lymphknotenstationen, Lunge und Leber auf Fernmetastasen zu untersuchen.

**Tabelle 1.6: Metastasierungswege des Rektumkarzinoms nach Lage im Rektum**

	Hämatogene Metastasierung	Lymphogene Metastasierung
Oberes Rektumdrittel	Leber	mesorektal, paraaortal
Mittleres Rektumdrittel	Leber und Lunge	mesorektal, iliacal
Unteres Rektumdrittel	Lunge	mesorektal, inguinal

Für das aktuelle Staging des Rektumkarzinoms sind eine Reihe von Untersuchungen und bildgebenden Verfahren etabliert. Nach der S3-Leitlinie sollten die in Tabelle 1.7 aufgelisteten Untersuchungen durchgeführt werden. Ebenfalls sollte initial der Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) bestimmt werden <sup>1</sup>.

**Tabelle 1.7: Geforderte lokale Stagingverfahren nach S3-Leitlinie<sup>1</sup>**

Ausbreitungsdiagnostik	Abdomensonographie Röntgen-Thorax oder CT-Thorax
Lokoregionäre Diagnostik	Digital-rektale Untersuchung Komplette Koloskopie mit Biopsie Starre Rektoskopie mit Höhenmessung Endorektaler Ultraschall MRT (ggf. CT) des Beckens

### 1.5.1 Ausbreitungsdiagnostik

Am häufigsten sind Fernmetastasen in der Leber und in der Lunge zu finden. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt daher zur Abklärung von Fernmetastasen eine Abdomensonographie und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen. Bei unklaren Befunden soll ein CT-Thorax bzw. CT-Abdomen durchgeführt werden. Es ist unumstritten, dass für das komplette, präoperative Staging ein CT-Thorax benötigt wird, da dies die beste Methode für die Detektion bzw. den Ausschluss von Lungenmetastasen ist <sup>1, 46</sup>. Einige Autoren empfehlen zur genaueren Detektion von Lebermetastasen aufgrund der höheren Sensitivität statt einer CT-Abdomen-Untersuchung eine MRT-Abdomen-Untersuchung <sup>47, 48</sup>. Allerdings konnten Wiggins et al. zeigen, dass es keinen Langzeitüberlebensvorteil gibt, wenn Lebermetastasen in der MRT, statt in der CT untersucht werden <sup>49</sup>.

Prinzipiell lässt sich die Suche nach Lungen- und Lebermetastasen in ein und derselben CT-Untersuchung mit nur einer i.v. Kontrastmittelgabe durchführen. Sollte allerdings mit der CT die Frage nach der Dignität einer Leberläsion nicht endgültig

geklärt werden können, bietet sich eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung der Leber an <sup>50, 51</sup>.

### 1.5.2 Lokoregionäre Diagnostik

Die DRU kann Hinweise auf die Ausbreitung des Tumors liefern. Besonderen Stellenwert hat die DRU bei der Bestimmung des Sphinktertonus und bei der Beurteilung der Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut zu den umliegenden Organen <sup>52</sup>.

Weiterhin soll eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Hierbei sollen Zweittumoren detektiert und eine Biopsie zur histologischen Sicherung durchgeführt werden. Sollte eine Koloskopie aufgrund von Stenosen oder fehlendem Einverständnis des Patienten nicht durchgeführt werden können, kann alternativ behelfsmäßig mit deutlichen Einschränkungen in Sensitivität und Spezifität eine virtuelle Koloskopie mittels CT durchgeführt werden <sup>53-55</sup>.

Ebenfalls sollte eine starre Rektoskopie mit Messung des Abstandes vom Tumor zur Anokutanlinie erfolgen. Die Höhenmessung lässt Rückschlüsse auf die Blutversorgung des Tumors zu und vereinfacht die Entscheidung zwischen einer sphinktererhaltenden und einer radikalen Operation <sup>56</sup>.

#### 1.5.2.1 Endorektaler Ultraschall

Ein weiteres, wichtiges Stagingverfahren ist der Endorektale Ultraschall (ERUS). Mit dieser Methode kann sowohl das T-Stadium, als auch das N-Stadium bestimmt werden. Der ERUS sollte nach der starren Rektoskopie erfolgen, da die Einführung der Ultraschallsonde blind erfolgt. Meist werden Ultraschallköpfe mit einer Frequenz von 7 – 10 MHz, auf denen ein wassergefüllter Ballon deponiert wird, verwendet <sup>56</sup>.

Die Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität des ERUS variieren stark zwischen einzelnen Studien und Metaanalysen:

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 untersuchte die Genauigkeit bezüglich des T-Stadiums. Hierfür werteten die Autoren 42 Studien in einem Zeitraum von 1984 bis 2006 mit insgesamt n=5.039 Patienten aus. Es ergaben sich für die Sensitivität und Spezifität des T1-Stadiums 87,9% und 98,3%, des T2-Stadiums 80,5% und 95,6%, des T3-Stadiums 96,4% und 90,6% und des T4-Stadiums 95,4% und 98,3% <sup>57</sup>. Für das T0-Stadium geben die Autoren eine Sensitivität von 97,3% und eine Spezifität von 96,3% an <sup>58</sup>. Die Ergebnisse von Puli et al. zeigen, dass der ERUS in der Bestimmung der T0-, T1- und T4-Stadien exakter ist, als in der Bestimmung der T2- und T3-Stadien.

Dies konnte durch eine neuere Metaanalyse aus dem Jahr 2016 mit 32 Studien in einem Zeitraum von 2003 bis 2015 und insgesamt n=6.659 Patienten bestätigt werden <sup>59</sup>.

Im Gegensatz zu diesen guten bis sehr guten Ergebnissen steht die deutsche Metaanalyse von Marusch et al. Die Autoren verglichen das uT-Stadium mit dem pT-Stadium von 7.096 Patienten, in einem Zeitraum von 2000 bis 2008. Die Übereinstimmung betrug lediglich 64,7%. In 18% der Fälle wurde das T-Stadium unterschätzt, in 17,3% wurde es überschätzt. Die Autoren schlussfolgerten, dass der ERUS trotzdem dann sinnvoll sei, wenn es von erfahrenen Untersuchern und in frühen Stadien durchgeführt wird <sup>60</sup>.

Hinsichtlich der Beurteilung des N-Stadiums zeigte eine Metaanalyse mit 35 Studien in einem Zeitraum von 1986 bis 2006 mit insgesamt n=2.732 Patienten eine Sensitivität von 73,2% und eine Spezifität von 75,8% <sup>61</sup>.

Auch hier wurden in einem neueren Review von 2015 insgesamt 24 Studien zusammengefasst. In diesem schwankten die Angaben für die Genauigkeit des N-Stagings von 63% - 85%. Die Autoren begründeten diese große Spannbreite damit, dass es unterschiedliche Definitionen eines maligne zu deutenden Lymphknotens gibt <sup>62</sup>. Es konnte auch gezeigt werden, dass je nach T-Stadium die Genauigkeit der Bestimmung des N-Stadiums schwanken kann. So wird für pT3 Tumore eine Genauigkeit von 84% und für pT1 Tumore eine Genauigkeit von 48% angegeben <sup>63</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der endorektale Ultraschall vor allem für die Diagnostik früher Rektumkarzinome geeignet ist. Für das Staging von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen und für die Bestimmung des Nodalstatus ist er zu ungenau. Außerdem ist es eine untersucherabhängige und für den Patienten unangenehme Methode. Die Vorteile der Sonographie liegen in der schnellen Durchführbarkeit mit zugleich geringem apparativem Aufwand.

#### 1.5.2.2 Magnetresonanztomographie

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt auf Grundlage der heterogenen Datenlage als Erstlinien-Diagnostik für das lokale Staging des Rektumkarzinoms eine MRT des Beckens. Eine Ausnahme bilden sehr frühe Stadien, bei welchen der ERUS eine höhere Sensitivität aufweist <sup>1, 64</sup>.

Die MRT verwendet die Prinzipien der Kernspinresonanz, um Schnittbilder von Strukturen im Körper zu erzeugen. Diese Bildgebung kommt ohne ionisierende Strahlung aus und die Schnittbilder haben einen sehr guten Weichteilkontrast. Mittlerweile ist die MRT weit verbreitet und an vielen Zentren zugänglich. Damit stellt sie eine häufig verwendete Bildgebung dar und ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

Die Methode eignet sich besonders gut, um die Infiltration des Rektumkarzinoms in die MRF zu beurteilen. Die Patientenvorbereitung und MR-Technik für diese Untersuchung variiert jedoch von Klinik zu Klinik. Vorteilhaft sind eine vorherige Stuhlentleerung, eine Füllung des Rektums mit einem Gemisch aus Wasser und Ultraschallgel und die zusätzliche Gabe eines Spasmolytikums <sup>65</sup>. Verwendet werden sollte ein 1,5 oder 3 Tesla Tomograph mit einer Beckenspule. Das Standardprotokoll

sollte eine triplanare T2-gewichtete Turbospinechosequenz mit einer Schichtdicke von 3-5 mm enthalten. Die axiale Schicht sollte orthogonal zur Tumorachse geplant werden. Für tiefsitzende Tumore eignen sich zusätzlich eine Darstellung mittels Diffusionstechnik und eine Gradientenechosequenz, mit Fettsättigungstechnik nach Kontrastmittelgabe <sup>64</sup>.

Die Nachteile der MRT liegen unter anderem in der langen Untersuchungszeit und relativen oder absoluten Kontraindikationen. Dazu zählen bestimmte Schrittmacher- und Cochleaimplantate, Metallteile im oder am Körper oder Klaustrophobie.

In der MRT-Untersuchung sollten das T- und N-Stadium und die Tumordinfiltration der MRF und des Sphinkters beurteilt werden. Zur Genauigkeit dieser Angaben gibt es viele Studien mit teils sehr guten Ergebnissen.

Ein Meilenstein des Stagings mittels MRT des Rektumkarzinoms war 2006 die prospektive Studie der MERCURY Studiengruppe (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study). Es konnte gezeigt werden, dass das MRT mit einer Spezifität von 92% eine tumorfreie MRF bestimmen kann <sup>43</sup>. Zehn Jahre später konnte diese Studiengruppe zeigen, dass mittels Darstellung des kaudalen Resektionsrandes in der MRT eine Überbehandlung tief sitzender Rektumkarzinome verhindert werden kann <sup>66</sup>.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012, die 21 Studien einschloss, wertete die Genauigkeit der MRT hinsichtlich T- und N-Stadium und Infiltration der MRF aus. Die Autoren berechneten für das T-Stadium eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 75%, für die CRM Infiltration eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 94%. Weniger gut waren die Ergebnisse für die Bestimmung des N-Stadiums mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 71%. Es konnte zudem gezeigt werden, dass höhere Feldstärken der Geräte bessere Ergebnisse erzielen als geringere Feldstärken <sup>67</sup>.

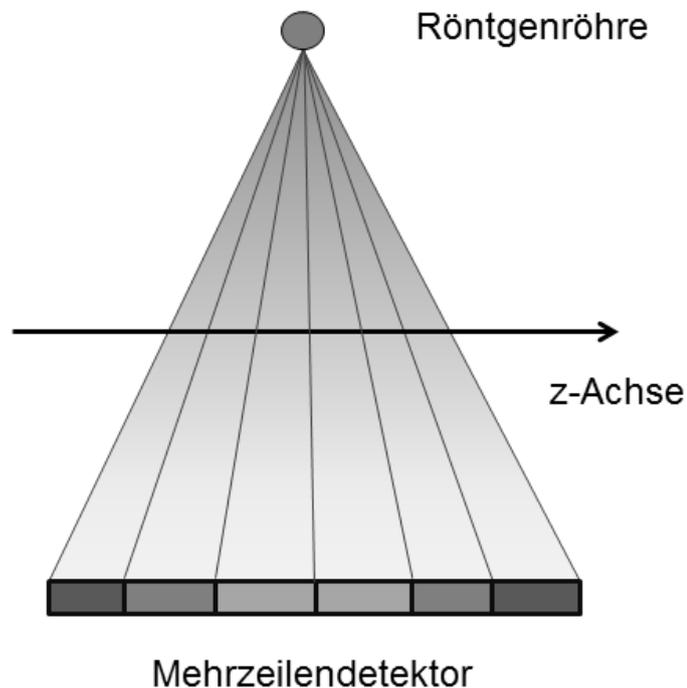
Ebenfalls moderate Ergebnisse für die Bestimmung des N-Stadiums erhielten Park et al. in ihrer prospektiven Studie. Die Autoren verglichen das cN- mit dem pN-Stadium und erhielten eine Sensitivität von 58% <sup>68</sup>. Etwas besser waren die Ergebnisse einer italienischen Studie mit einer Genauigkeit von 68,5% in der Bestimmung des N-Stadiums <sup>69</sup>. Beide Studien erhielten jeweils für die Bestimmung des T-Stadiums sehr gute Ergebnisse mit 82,5% und mit 93,6%. Iannicelli et al. untersuchten zusätzlich die Infiltration der MRF und konnten die guten Ergebnisse von Al-Sukhni et al. mit einer Genauigkeit von 94,5% bestätigen.

Insgesamt stellt die MRT das genaueste Verfahren dar, um bei tiefsitzenden Rektumtumoren eine Sphinkterinfiltration ausschließen zu können. Die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels hat sich vor allem bei dieser Fragestellung bewährt <sup>70</sup>.

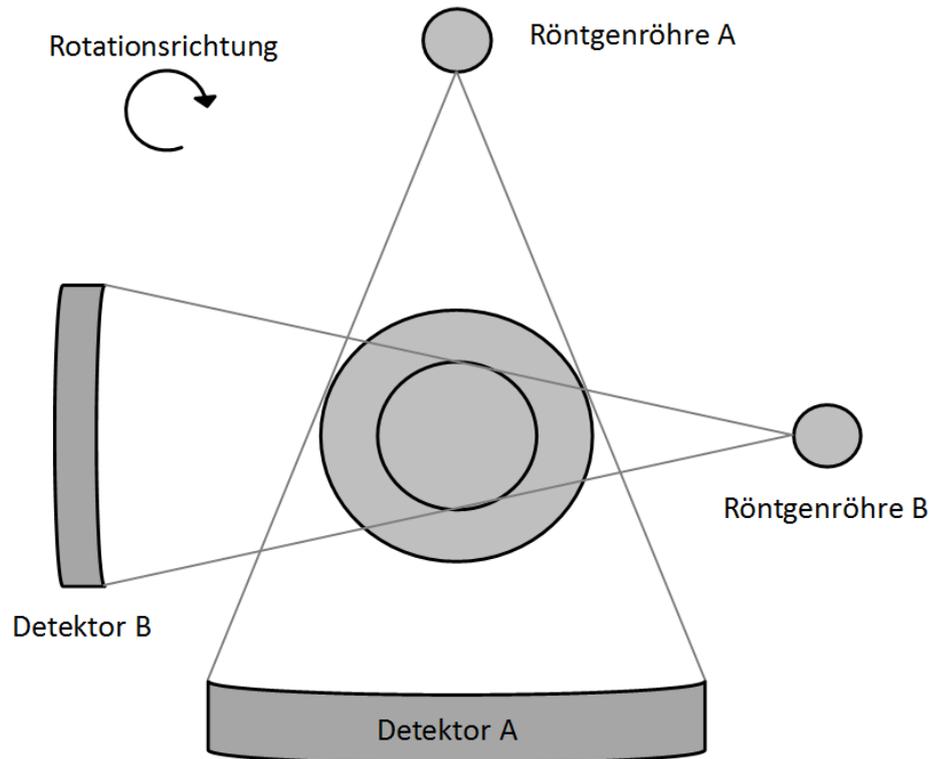
Die MRT kann außerdem mit hoher Genauigkeit für das Staging des T-Stadiums und Beurteilung der tumorösen Infiltration der MRF und des Sphinkters verwendet werden. Unbefriedigend ist allerdings die Genauigkeit der Darstellung des N-Stadiums <sup>51, 71</sup>.

### 1.5.2.3 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist wie die MRT ebenfalls ein Schnittbildverfahren, welche im Gegensatz zur MRT mit einer rotierenden Röntgenröhre (unter Verwendung von ionisierender Strahlung) maßstabsgetreue überlagerungsfreie Volumendatensätze von Strukturen des Körpers erzeugt. Dazu werden verschiedene Aufnahmetechniken verwendet. Heutzutage rotiert die Röntgenröhre bei kontinuierlichem Tischvorschub spiralförmig um den Patienten<sup>72</sup>. 1998 wurde die Mehrzeilendetektor-Computertomographie (MDCT) eingeführt. Hier strahlt die Röntgenröhre auf mehrere Detektorzeilen gleichzeitig und erlaubt so die Abdeckung eines größeren Volumens in kürzerer Zeit (vgl. Abbildung 1.3)<sup>73</sup>. Eine weitere Neuerung war 2005 die Einführung der Dual-Source-Computertomographie (DSCT). So bezeichnet man Computertomographen, in denen zwei Röntgenröhren mit zwei Detektoren verbaut sind. Diese rotieren gleichzeitig, immer im selben Abstand zueinander, um den Patienten (vgl. Abbildung 1.4). Diese Technik konnte die Untersuchungszeit und damit auch die Strahlenbelastung deutlich verringern<sup>74</sup>.



**Abbildung 1.3: Schematische Darstellung des prinzipiellen Aufbaus eines Mehrzeilendetektor-CTs:** Seitansicht; eine Röntgenröhre wird von mehreren nebeneinander liegenden Detektorzeilen (hier sechs Zeilen) ausgelesen, entlang der z-Achse (Longitudinalachse des Patienten) kann ein breites Areal in einer Rotation erfasst werden.



**Abbildung 1.4: Schematische Darstellung des prinzipiellen Aufbaus eines Dual-Source-Computertomographen:** Frontalansicht, zwei um 90° versetzte Röntgenröhren rotieren mit zwei zugehörigen Detektoren um den Patienten während der Tisch in der z-Achse (Longitudinalachse des Patienten) vorgeschoben wird, um eine kontinuierliche Spiralaufnahme zu ermöglichen.

Mittels moderner Mehrzeilendetektor-Computertomographen und der Bildrekonstruktionstechnik der Multiplanaren Reformatierungen (MPR), sowie der Maximumintensitätsprojektion (MIP), konnten in verschiedenen Studien in Bezug auf das lokale Staging gute Ergebnisse erzielt werden<sup>75, 76</sup>. Wolberink et al. konnten 2009 anhand von 250 Patienten zeigen, dass die MDCT genutzt werden kann, um die Infiltration der MRF bei Rektumkarzinomen im oberen und mittleren Drittel zu beurteilen. Die Autoren berechneten eine Sensitivität von 76,1% und eine Spezifität von 96,3%<sup>77</sup>.

Diese teils sehr guten Ergebnisse konnten in einer neueren Studie von Ippolito et al. bestätigt werden. Es wurden in dieser Studie 91 Patienten dahingehend untersucht, wie korrekt die native axiale CT-Untersuchung - ergänzt durch MPR-Rekonstruktionen - in der Erkennung der Infiltration der MRF im Vergleich zur MRT ist. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung von MPR-Bildern eine gute Alternative zur Darstellung mittels MRT ist<sup>78</sup>.

Dies konnte ebenfalls von einer Metaanalyse über das Staging des T-Stadiums aus dem Jahr 2016 bestätigt werden. Es wurde gezeigt, dass das T-Staging in der CT eine vergleichbare Genauigkeit zum T-Staging in der MRT hat. Die Autoren schlossen 89 Studien zwischen 2003 und 2015 ein. Insgesamt wurden 62 Studien mit n=3.887 Patienten zur Bildgebung in der MRT und 9 Studien mit n=407 Patienten

zur Bildgebung in der CT ausgewertet. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die MRT-Untersuchung eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 76% hat. Die CT-Untersuchung hat ebenfalls eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 80%<sup>59</sup>.

In einer weiteren Metaanalyse derselben Autoren wurde die Genauigkeit des N-Stadiums verglichen. Die Sensitivität und Spezifität waren jeweils für das MRT 77% und 76%, für den ERUS 57% und 80% und für die CT 79% und 76%. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass MRT, ERUS und CT vergleichbare Genauigkeiten aufweisen, jedoch keines der Verfahren zuverlässige Ergebnisse liefert<sup>79</sup>. Auch Schäfer et al. sind der Meinung, dass mesorektale Lymphknotenmetastasen nicht hinreichend genau dargestellt werden können<sup>64</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MDCT eine gute Methode für das lokale Staging des Rektumkarzinoms ist. Aufgrund der besseren Studienlage bleibt die MRT jedoch weiterhin erste Wahl bei der lokoregionären Diagnostik. Auch die EURECCA Studiengruppe empfiehlt die Beurteilung mittels MRT aufgrund einer Studie aus dem Jahr 2003<sup>46, 80</sup>. Es wird ein lokales Staging mittels MDCT empfohlen, sofern eine MRT nicht möglich ist. Abbildung 1.5 stellt einen modifizierten Entscheidungsbaum dar<sup>50</sup>.

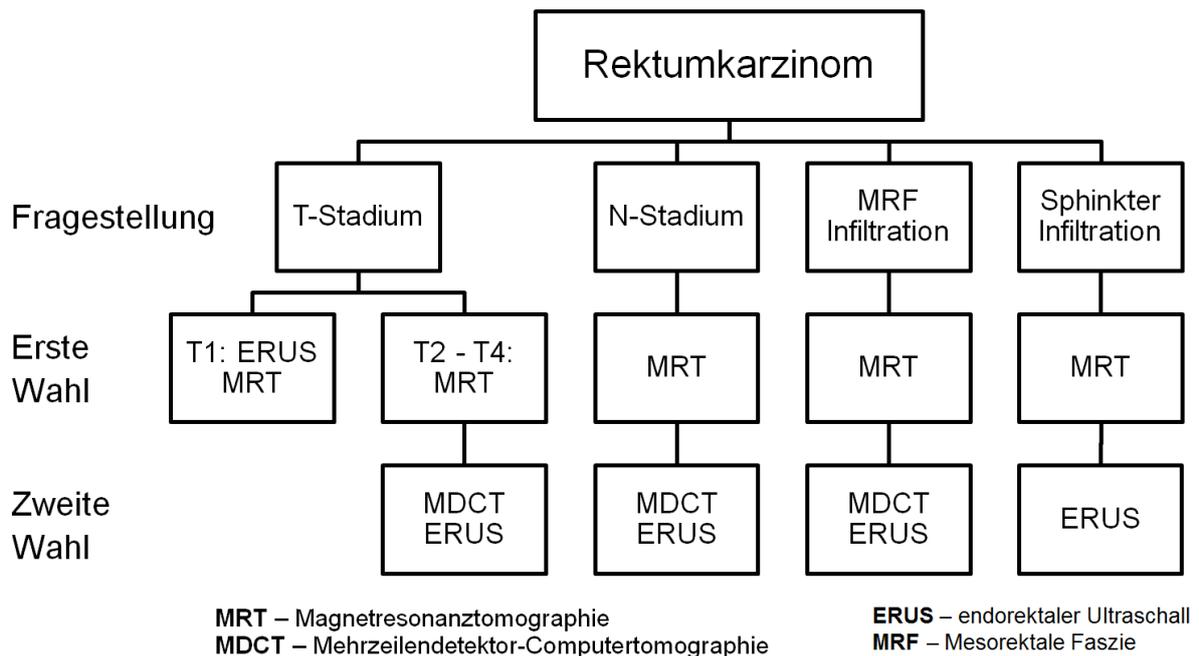


Abbildung 1.5: Arbeitspfad der bildgebenden Diagnostik zum Staging des Rektumkarzinoms

## 1.6 Perfusionsbildgebung

Zu den wesentlichen Neuerungen in der CT und MRT der letzten Jahre gehört die funktionelle Tumor-Bildgebung mittels Perfusionssequenzen.

Diese ist zeitlich und apparativ aufwendiger als herkömmliche morphologische Sequenzen, da das gleiche Volumen innerhalb möglichst kurzer zeitlicher Abstände wiederholt untersucht werden muss.

Es handelt sich um dynamische Bildgebungsverfahren, die eine qualitative, semiquantitative oder quantitative Analyse der Durchblutung eines Gewebes ermöglichen. Zusätzlich zur etablierten Darstellung der räumlichen Ausdehnung und Anatomie eines Tumors, kann jetzt auch eine genauere Einschätzung seiner Durchblutung getroffen werden<sup>81, 82</sup>.

Dies ist klinisch relevant, da der Aufbau einer eigenen stabilen Blutversorgung für solide Tumoren essenziell ist<sup>83</sup>. Diese Angiogenese ist das Ziel vieler moderner onkologischer Chemo- und Radiotherapien. Mittels Perfusionsbildgebung ist es möglich, die Blutversorgung eines Tumors vor, während und nach der Therapie zu beurteilen<sup>81</sup>. So kann frühzeitig festgestellt werden, ob ein Tumor auf eine bestimmte Therapie anspricht oder nicht. Die Therapie kann also im Falle eines Nicht-Ansprechens frühzeitig umgestellt oder abgesetzt und so wertvolle Therapiezeit gewonnen werden<sup>84</sup>. Außerdem sollte auch aus gesundheitsökonomischen Aspekten ein Nicht-Ansprechen der teilweise kostenintensiven antiangiogenetischen Therapien frühestmöglich erkannt werden.

Das Grundprinzip der Perfusionsbildgebung beruht auf einer repetitiven Akquisition des Untersuchungsvolumens und der Beobachtung des dynamischen Aufnahmeverhaltens des Kontrastmittels (KM) im Zielgewebe. Es werden drei Phasen nach Gabe des Kontrastmittelbolus unterschieden. In der ersten Phase flutet das KM im Zielgewebe an, anschließend tritt es in der zweiten Phase in das umliegende Gewebe über und wird zuletzt, in der dritten Phase, wieder ausgewaschen. In diesen unterschiedlichen Phasen werden mehrfach, in kurzen zeitlichen Abständen, jeweils Aufnahmen der Zielregion akquiriert.

Um das Aufnahmeverhalten des KM beurteilen zu können, ist es nötig, gleichzeitig in allen drei Phasen in einer zuführenden Arterie die Kontrastmittelkonzentration zu messen. Diese Messung wird als „arterielle Inputfunktion“ (AIF) bezeichnet<sup>82, 85, 86</sup>. Die Genauigkeit der Perfusionsmessung hängt von der Wahl (Lage, Größe, Präzision) der AIF ab.<sup>87, 88</sup>

Allerdings ist es aufgrund der variierenden Anatomie der Blutversorgung des Rektums schwieriger als bei anderen Organen, für die AIF-Messung eine einzelne eindeutige zuführende Arterie zu definieren. Wie in Abbildung 1.2 dargestellt, wird das Rektum von mehreren zuführenden Gefäßen versorgt. Je nach Lage des Tumors innerhalb des Rektums und je nach Anatomie des Patienten versorgen möglicherweise auch verschiedene Gefäße den Tumor. In der CT-Perfusion wird das

Sichtfeld (FoV) bestmöglich minimiert um Strahlen-Dosis zu sparen. In der MR-Perfusion wird das FoV aus anderen aufnahmebedingten Gründen ebenfalls bestmöglich minimiert. Dies führt jedoch dazu, dass ein größeres zuführendes Gefäß in der Perfusionssequenz gar nicht miterfasst wird. Daher muss für die Messung der Rektumperfusion eine andere Näherungslösung gefunden werden. In dieser Arbeit wird die AIF in der Arteria iliaca externa dextra oder sinistra gemessen, welche immer partiell durch das FoV verläuft, unabhängig davon, auf welcher Höhe innerhalb des Rektums sich der Tumor befindet.

### 1.6.1 MRT-Perfusion

In der vorliegenden Arbeit wird die Technik der dynamic-contrast-enhanced (DCE-) (engl. „dynamische Kontraststeigerung“) MRT als Referenzstandard verwendet. Dieses wird als Standardtechnik für die Perfusionsbildgebung außerhalb des Gehirns verwendet<sup>89</sup>.

Dabei erfolgt eine Bolus-Injektion von gadolinium-haltigem KM. Es hat schnelle T1- und T2-Relaxationszeiten, sodass man KM-anreicherndes Gewebe gegen das restliche Gewebe gut abgrenzen kann. Um das Anflutungs- und Auswaschverhalten des KM im Zielgebiet darzustellen, werden mittels schneller MRT-Sequenzen 3-D-Datensätze vor, während und nach erfolgter KM-Gabe aufgenommen<sup>82, 90</sup>.

Für die quantitative Messung der Perfusion wird die AIF der Iliakalgefäße, wie oben beschrieben, benötigt.

Mithilfe der AIF können in der DCE-MRT Perfusions- und Permeabilitätsparameter berechnet werden.<sup>82</sup>

Die Signalintensität ist in der MRT nicht proportional zur KM-Konzentration. Um die unbekannt Variablen, die den DCE-MRT-Kontrast beeinflussen, mit zu berücksichtigen, benötigt man in der Nachverarbeitung ein pharmakokinetisches Modell. Es gibt jedoch viele verschiedene pharmakokinetische Modelle. Eingeteilt wird in direkte Methoden und Entfaltungsmethoden. Letztere können in modellfreie und modellbasierte Methoden unterteilt werden<sup>89, 91</sup>. Im Bereich der modellbasierten Methoden sind in den letzten Jahren verschiedenste Modelle entwickelt worden. Die einzelnen Methoden unterscheiden sich insbesondere in verschiedenen Annahmen des Aufbaus der perivaskulären Räume und des Kapillarbettes sowie die Verteilung des KM in diesen Räumen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Parameter mit der modellfreien Fast-Deconvolution-Methode berechnet. Dadurch können folgende Parameter erhoben werden: Plasmafluss (PF), Plasmavolumen (PV) und die mittlere Durchflusszeit (engl. „mean transit time“ / MTT)<sup>92</sup>. In dieser Arbeit wird das hauseigene Programm UMMPerfusion verwendet<sup>92</sup>.

Zurzeit wird die DCE-MRT im onkologischen Bereich vor allem innerhalb von Studien und in ausgewählten Zentren eingesetzt. Eine klinische Standardisierung konnte aufgrund der variierenden Daten noch nicht erreicht werden. Die Variation ist insbesondere auf die zunehmende Anzahl von Möglichkeiten der Datenerfassung

zurückzuführen. So variieren die Daten aufgrund unterschiedlicher MRT-Scanner, Untersuchungsprotokolle, Perfusionsmodelle und der Nachverarbeitung in unterschiedlichen Softwareprogrammen. Ansätze für eine Standardisierung und klinische Verbreitung werden jedoch verfolgt<sup>82, 93</sup>.

### 1.6.2 CT-Perfusion

Die CT-Perfusion ist ein aufstrebendes Bildgebungsverfahren, welches im Zuge der generellen Dosisreduktionsmöglichkeiten mit moderner CT-Technik nun mehr und mehr eingesetzt wird. Es wurde 1991 erstmals für die Charakterisierung solider Tumoren verwendet<sup>94</sup>. Derzeit ist die CT-Perfusionsbildgebung in der Ischämiediagnostik des Gehirns klinischer Alltag<sup>95</sup>.

Für eine Perfusionsmessung ist es nötig, das zu untersuchende Areal innerhalb kürzester Zeit mehrfach abzubilden. Grundlage hierfür war initial die Entwicklung der MDCT (vgl. Abbildung 1.3). Seither wurde die Breite der Detektoren immer weiter erhöht, auf z.B. 32, 64 oder 128 Zeilen. Während der Perfusionsmessung wird das Gewebe mehrfach durchleuchtet, wobei Röntgenröhre und Detektor bei jeder Durchleuchtung immer an derselben Position schnell um den Patienten rotieren<sup>96</sup>. Daher war es bisher nur möglich CT-Perfusionsuntersuchungen in der Breite des Detektors durchzuführen. Ganze Organe konnten auch hier erst mit einer Detektorbreite von 6 cm, 8cm bzw. 16 cm abgebildet werden.

Ein alternativer technischer Ansatz um größere Abschnitte in der z-Achse erfassen zu können, ist die sogenannte dynamische Volumen Perfusions-Computertomographie (engl. „dynamic volume perfusion CT“ - dVPCT). Hierbei wird während der Perfusionsmessung das zu untersuchende Areal mit einer Spiralakquisition mehrfach abgefahren. Dies wird durch eine kontinuierliche schnelle Pendelbewegung des Detektors ermöglicht und erlaubt die Darstellung auch von sehr großen Zielvolumina in kurzer Zeit<sup>86, 97, 98</sup>.

Auch die CT-Perfusion arbeitet mit einem Kontrastmittelbolus. Diesem Bolus folgt ein Kochsalzbolus. Der Vorteil der Computertomographie liegt darin, dass die in der CT gemessenen Hounsfieldeinheiten (HU) linear zur Kontrastmittelkonzentration nach i.v. Bolusgabe ansteigen und wieder abfallen. Es werden 3-D-Datensätze vor, während und nach Kontrastmittelgabe akquiriert. Auf Grundlage dieser Datensätze können für die Zielstrukturen Dichte-Zeitkurven angegeben werden. Eine dieser Zielstrukturen in der CT-Perfusion ist die AIF einer zuführenden Arterie. Die andere Zielstruktur ist das zu untersuchende Gewebe, also der solide Tumor<sup>85, 86</sup>.

Die CT-Perfusionsuntersuchung kann mittels verschiedener mathematischer Modelle ausgewertet werden. In der vorliegenden Arbeit wird für die Auswertung die Fast-Deconvolution-Methode verwendet. Hierbei können die folgenden Parameter erhoben werden: Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV), Gefäßpermeabilität (P) und die mittlere Durchflusszeit (engl. „mean transit time“ / MTT). Diese Parameter können quantitativ für die Region von Interesse (engl. „region of interest“ - ROI) von der Software ausgegeben werden<sup>81, 99</sup>.

Allerdings findet die CT-Perfusion bisher neben der neuroradiologischen Ischämiediagnostik nicht regelhaft Verwendung, wenn dann vor allem in der onkologischen Bildgebung. In der Vergangenheit war der größte Limitationsfaktor die höhere Strahlenbelastung dieser Methode im Gegensatz zur meistens monophasischen oder allenfalls noch biphasischen CT-Staging-Untersuchung. Die effektive Dosis konnte in den letzten Jahren mit Hilfe neuester Scannertechnik und verbesserten Bildnachverarbeitungstechniken soweit verringert werden, dass dieses Verfahren mehr und mehr Einzug in die klinische Routine erhält. Es konnte gezeigt werden, dass der wichtigste Faktor zur Reduktion der Strahlenbelastung die Röhrenspannung ist<sup>100-102</sup>. Trotz der verringerten Strahlenbelastung muss allerdings weiterhin das ALARA-Prinzip (engl. „as low as reasonably achievable“) befolgt werden. Demnach soll im Falle einer rechtfertigenden Indikation für eine CT-Untersuchung so wenig Strahlung wie möglich, aber so viel wie nötig verwendet werden. Das Langzeitkrebsrisiko muss also gegen den Vorteil der zusätzlichen Bildinformationen abgewogen werden<sup>86</sup>. Jetzt, da die Strahlendosen von einzelnen CT-Scans so drastisch reduziert werden können, liegt die Idee nahe, die CT-Perfusion mit ihrem potenziell diagnostischen und prognostischen Zugewinn an Information, z.B. als ergänzende Sequenz über das kleine Areal des Tumors im Rahmen des Stagings beim Rektumkarzinom einzusetzen.

Die Vorteile der CT-Untersuchung im Vergleich zur MRT-Perfusion liegen in der breiten Verfügbarkeit der CT-Geräte, der vergleichbar kurzen Untersuchungszeit und dem damit verbundenen geringeren Kostenaufwand. Es verfügen jedoch längst nicht alle CT Scanner über die Voraussetzungen im Hinblick auf die technische Durchführbarkeit einer CT-Perfusion mit vertretbarer Strahlenbelastung.

Die klinische Anwendung der onkologischen CT-Perfusion ist vielseitig. So kann dieses Verfahren diagnostisch für die Unterscheidung von normalem vs. malignem Gewebe, zur Beurteilung eines Therapieansprechens oder prädiktiv zur Einschätzung eines potenziellen Therapieansprechens oder als prognostischer Parameter für Endpunkte wie Rezidivwahrscheinlichkeit, Metastasierung oder Überleben genutzt werden<sup>81</sup>.

Die CT-Perfusion ist bereits etablierter Bestandteil der Bildgebung bei malignen Raumforderungen in der Leber<sup>103-105</sup>. Ebenfalls vielversprechende Ergebnisse konnten für Lungenkarzinome<sup>106-108</sup>, Karzinome in Magen und Darm<sup>109, 110</sup>, Pankreas<sup>111, 112</sup> und Prostata<sup>113</sup> gezeigt werden.

## 1.7 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es anhand von Patienten mit neu diagnostiziertem und histologisch gesichertem Rektumkarzinom prätherapeutisch zu evaluieren, inwieweit die Untersuchungsmethode mithilfe der quantitativen Perfusionsparameter der CT-Perfusion im Vergleich zur etablierten MRT-Perfusion einen Mehrwert in der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms bietet.

Hierfür werden die Messungen in beiden Modalitäten auf möglichst identischen Schichten durchgeführt. Ein besonderer Fokus liegt bei beiden Verfahren auf der Abgrenzbarkeit von Karzinomgewebe zu gesundem Gewebe durch die quantitativ erhobenen Messwerte der Perfusionsbildgebung. Als Referenzen dienen die gesunde Rektumwand und der Glutealmuskel.

Des Weiteren soll die Schwankungsbreite und damit die Reproduzierbarkeit der quantitativen Messwerte, sowohl zwischen zwei Messungen des gleichen Patienten, als auch zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe der unterschiedlichen Patienten ermittelt werden.

Letztendlich muss die CT-Perfusion beweisen, ob sie mindestens ähnlich variable Messwerte liefert wie die etablierte Perfusionsuntersuchung in der MRT (Beweis der non-inferiority der Methode) oder die CT-Methode sogar robuster und reproduzierbarer ist.

Außerhalb des Fokus dieser Arbeit liegt der potenzielle prognostische Mehrwert der CT-Perfusion hinsichtlich des Ansprechens auf neoadjuvante Therapie, der Rezidivrate und des Kurzzeit- und Langzeitüberlebens.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Ethik-Kommission

Die Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim hat am 02.12.2013 erklärt, dass bei der Durchführung dieser Studie, aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht, keine Bedenken zu erheben sind. Alle Patienten wurden ausführlich über den Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt. Die Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

Nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden eine routinemäßige, klinisch indizierte MRT und CT durchgeführt.

Die MRT ist ein sicheres Untersuchungsverfahren ohne die Anwendung von Röntgenstrahlung. Die Staging-Untersuchung enthält eine MRT des Beckens inklusive einer Perfusions-Sequenz.

Die CT wurde mit dem neuesten und modernsten zugelassenem Dual Source CT Gerät, welches in der KIRN als weltweit erste Neuinstallation zur Verfügung stand, durchgeführt. Hierbei war es möglich durch geringere Strahlendosis mit diesem high-end Scanner eine dynamische 4D Volumenperfusionsuntersuchung des Rektum-Karzinoms integriert in das Standard-CT-Staging Protokoll bei Rektum-Karzinom-Patienten durchzuführen ohne die zum Zeitpunkt der Datenakquisition der Studie gültigen Dosisreferenzwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz für eine solche Untersuchung zu überschreiten. Die regulär für eine solche Staging-CT Untersuchung verwendete Kontrastmittelmenge wurde in 2 Injektionen aufgeteilt und verblieb dadurch in einer verglichen zur Untersuchung mit älteren CT-Geräten neutralen Kontrastmittelmenge. Dies war durch den insgesamt höheren Bildkontrast nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel mit dieser neueren Scanner-Generation möglich.

Die diagnostische Aussagekraft der akquirierten Bilddaten des Standard-CT-Staging Protokolls wurde durch die Teilnahme an der Studie nicht vermindert.

Bezüglich der zu erwartenden Strahlenbelastung wurde das CT-Perfusions-Untersuchungsprotokoll nach den Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz vom 22. Juni 2010<sup>114</sup> entworfen. Als Referenz wurde die Summe der Dosis-Längen-Produkte (DLP) für eine monophasische kontrastmittelgestützte CT-Thorax-Untersuchung und eine biphasische CT-Abdomen-Untersuchung gewählt.

Für die Untersuchung wurden die Patienten jeweils auf dem MRT-Tisch und CT-Tisch in Rückenlage gelagert und zusätzlich für die verbesserte Vergleichbarkeit der Perfusionssequenzen analog zur MRT auch in der CT mit 100 ml Ultraschallgel rektal gefüllt. Diese rektale Füllung in der CT-Untersuchung war eine rein studienbedingte Maßnahme und die Patienten wurden hierüber aufgeklärt.

## 2.2 Studiendesign

Es wurden nur Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein Rektumkarzinom im Zeitraum von Dezember 2013 bis März 2016 in die prospektive Studie eingeschlossen, bei denen sowohl die Durchführung der Staging-MRT-Untersuchung, als auch der Staging-CT-Untersuchung in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim geplant waren.

Einschlusskriterien:

- hochgradiger Verdacht auf ein Rektumkarzinom
- Volljährigkeit

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation gegen die Verabreichung von Kontrastmittel (Niereninsuffizienz, unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion, Kontrastmittelallergie)
- Schwangerschaft
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Fehlende Einwilligung zur Untersuchung
- Vorbehandlung des Rektums vor Durchführung einer der beiden Staging-Untersuchungen im Sinne einer neoadjuvanten Therapie
- Kontraindikationen für die Durchführung der Becken-MRT am 3-Tesla-Scanner mit der im Rahmen der Studie untersuchten MRT-Perfusionssequenz wie intracorporales, nicht 3-Tesla-MRT-fähiges Fremdmaterial

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine Koloskopie, eine starre Rektoskopie und einen endorektalen Ultraschall, wodurch der Verdacht auf ein Rektumkarzinom erhärtet werden konnte. Danach wurde, wie oben beschrieben, ein standardisiertes MRT- und CT-Stagingprotokoll mit der zusätzlichen studienbedingten Sequenz in der CT durchgeführt.

## 2.3 MRT-Perfusion

Das Lokal-Staging mittels Becken-MRT, sowie die in der Universitätsklinik Mannheim standardmäßig in dieses Rektumkarzinom-Protokoll integrierte MRT-Perfusionsuntersuchung, wurde an einem 3-Tesla-Gerät (Magnetom Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) unter Verwendung einer 6-Elemente-Körpermatrix-Spule durchgeführt. Die Patienten wurden rektal mit 100 ml Ultraschallgel gefüllt. Nach den Schichtplanungsscans wurden standardmäßige T2 TSE Sequenzen in sagittaler und streng axialer Schichtung, sowie eine T2 TSE FS in coronarer Schichtung für die anatomische Orientierung durchgeführt. Anschließend wurde eine DWI Sequenz mit ADC-Karte (TR/TE/FA 5000ms/73ms/90°, FoV=284\*379 mm<sup>2</sup>, matrix=115\*192, b=50/400/800/1000) akquiriert. Für den Lymphknotenstatus wurde eine T1 VIBE in coronarer Schichtung akquiriert.

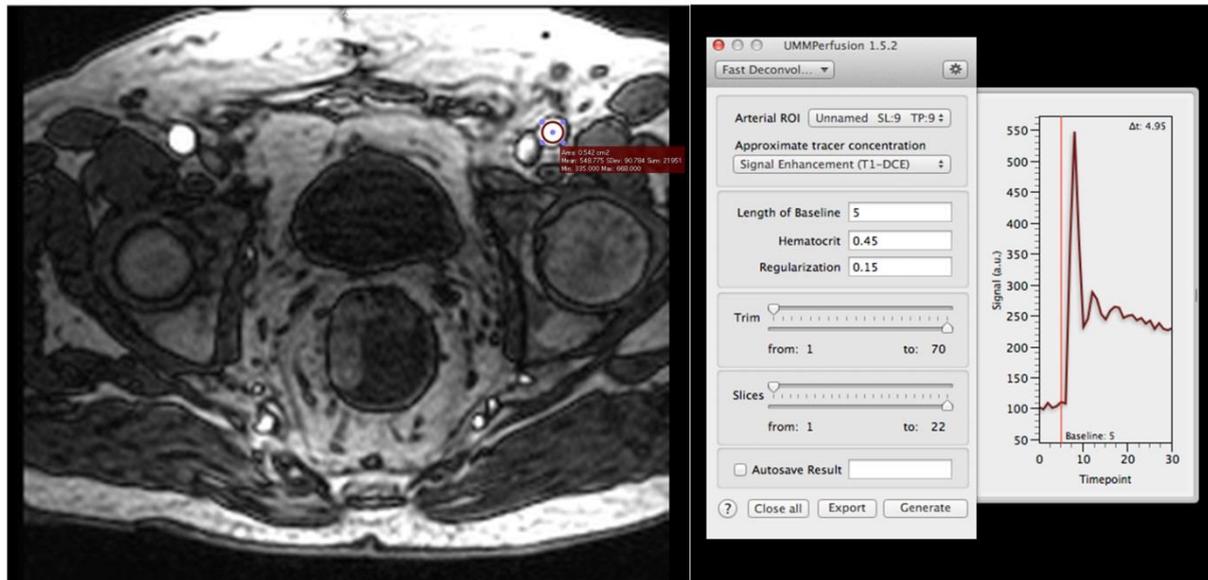
Weitere Sequenzen in Form einer hochauflösenden T2 TSE Sequenz (TR/TE/FA 4000ms/101ms/150°, FoV=200\*200mm<sup>2</sup>, matrix=320\*310) wurden paraaxial auf die Tumurlängsachse ausgerichtet und orthogonal gekippt.

Die MRT-Perfusionssequenz bestand aus einer 3D-TWIST-(engl. „time-resolved MR-examination with interleaved stochastic trajectories“) Sequenz mit den folgenden Parametern: TR/TE/FA=3.6ms/1.44ms/15°, matrix =192\*117, FoV= 259mm\*158mm, 20 Schichten. Die zeitliche Auflösung betrug 5s und insgesamt wurden 70 Volumendatensätze aufgenommen. Ein auf Gadolinium basierendes Kontrastmittel (Dotarem, Guerbert, France) wurde mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg mit einer Flussgeschwindigkeit von 1,5ml/s i.v. appliziert. Abschließend wurde eine fettgesättigte Post-KM T1 TSE Sequenz und dünn-schichtige T1 VIBE Sequenzen jeweils in transversaler Schichtung akquiriert.

### 2.3.1 Bildrekonstruktion

Die Auswertung erfolgte mit dem DICOM-Viewer Osirix (OsiriX Foundation Genf, Schweiz). Die Berechnung der Perfusionsparameter PV, PF und MTT erfolgte mittels eines integrierten hauseigenen Plugin für Osirix (UMM Perfusion)<sup>92</sup>, auf der Berechnungsgrundlage der Fast-Deconvolution-Methode.

Hierfür musste der Untersucher die zur Berechnung benötigte AIF selbst festlegen. Dies war für das Rektumkarzinom, aufgrund der bereits weiter oben detailliert ausgeführten anatomischen Gegebenheiten, wodurch die das Rektum versorgenden Arterien im FoV der 3D TWIST normalerweise nicht mitabgebildet sind, nur in einer zum Rektum parallel laufenden Arterie und nicht in einer der zuführenden Arterien möglich. Wir verwendeten die rechte oder die linke Arteria iliaca externa. Anhand der AIF-Signalintensitätskurve wurde die geeignetere AIF ausgewählt. Ausschlaggebend war ein steiler Anstieg bei KM-Gabe und ein rascher Abfall nach dem KM-Maximum, wie in Abbildung 2.1 dargestellt. Nachdem die AIF festgelegt wurde, konnte das Programm die Perfusionsdatensätze berechnen.

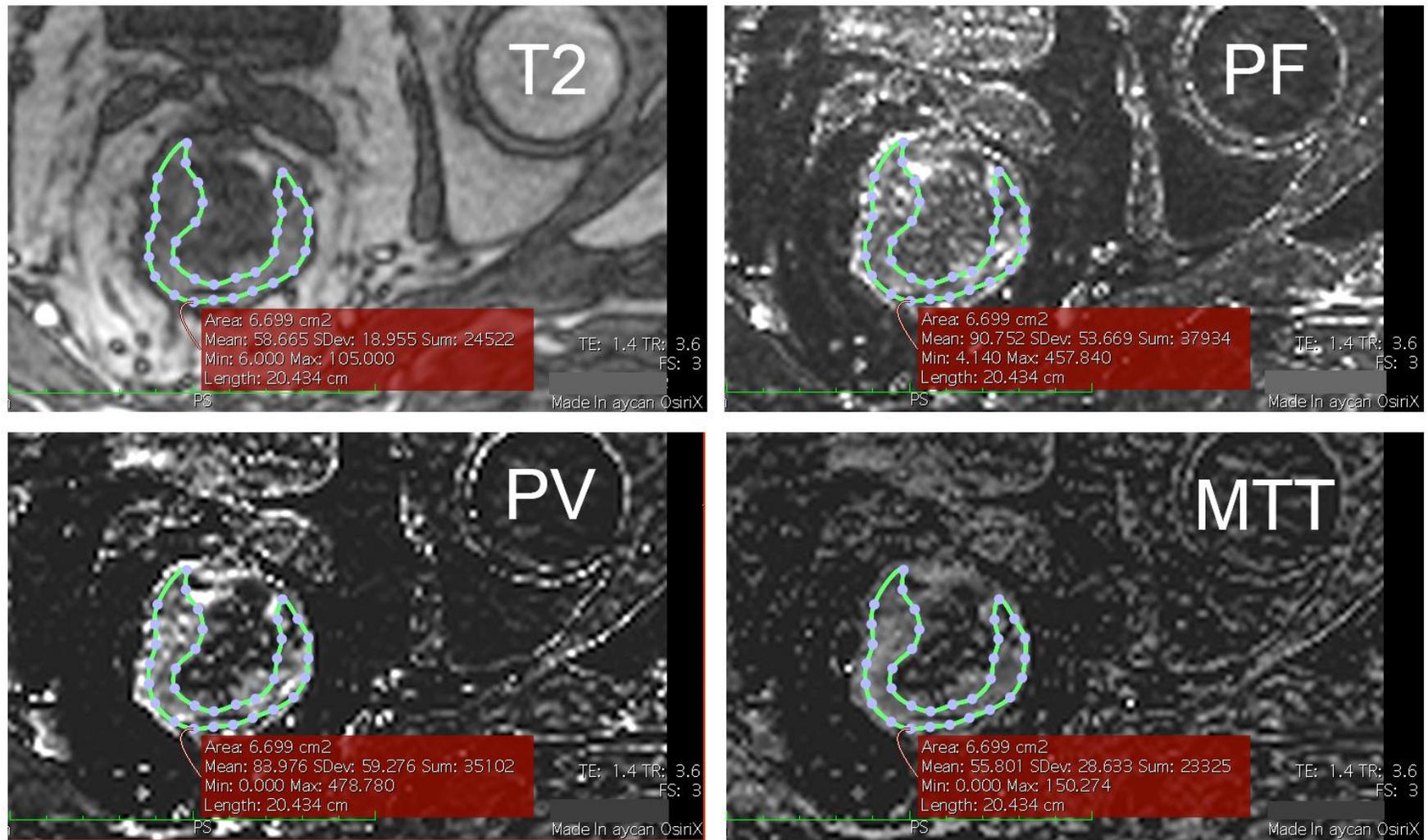


**Abbildung 2.1: Auswahl der AIF auf axialen Schichten durch das Becken auf Höhe der Femurköpfe und graphische Darstellung der Signalintensitätskurve im Ziel-Gefäß im zeitlichen Verlauf; UMM Perfusion, Darstellung in Osirix DICOM viewer (Pixmeo, Genf, Schweiz):** Die ROI der AIF wurde in die linke Arteria iliaca externa gelegt. Die Baseline wird unmittelbar vor dem Zeitpunkt des Anstieges der Signalintensität durch die KM-Gabe definiert. In dieser Studie erfolgte die Berechnung der Perfusionsparameter mittels der Fast-Deconvolution-Methode.

### 2.3.2 Perfusionsanalyse in der MRT

Die Messungen wurden von einem Facharzt für Radiologie (T.H.) mit 7 Jahren Erfahrung in abdominalen CT und MRT durchgeführt. In einem Abstand von mindestens 2 Wochen wurden die Messungen am selben Patienten vom selben Radiologen ein zweites Mal durchgeführt.

In dieser Studie wurde ein flächenbasierter Ansatz gewählt. Dies bedeutet, dass die Perfusionsanalysen jeweils nur auf einer axialen Schicht pro Patient durchgeführt wurden. Ein volumenbasierter Ansatz ist prinzipiell auch möglich, war jedoch nicht Inhalt dieser Studie. Es wurden die Perfusionsparameter für das Karzinom, für das Areal unauffälliger Darmwand und für das Muskelgewebe berechnet. Hierzu musste das zu untersuchende Gewebe jeweils mit einer ROI gekennzeichnet werden. Dafür wurde die Ebene ausgesucht, in welcher der Tumor am besten vom umliegenden Gewebe abzugrenzen war und eine möglichst große Ausdehnung aufwies. Diese ROI wurde anschließend in der T2 gewichteten Sequenz, welche die größte morphologische Detailgenauigkeit aufwies, manuell eingezeichnet und dann in die gleichzeitig registrierten Perfusionssequenzen kopiert. Die ROI-Größe wurde der Tumorgöße und -form angepasst. Die Perfusionsparameter innerhalb dieser Fläche wurden dann automatisch berechnet und konnten abgelesen und ausgewertet werden (siehe Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2:** Auswahl der Tumor-ROI in der MRT-Perfusion in der T2 gewichteten Sequenz und Übertrag in die Perfusionssequenz: Berechnung des Plasmavolumens (PV), des Plasmafluss (PF) und der mittleren Durchflusszeit (MTT).

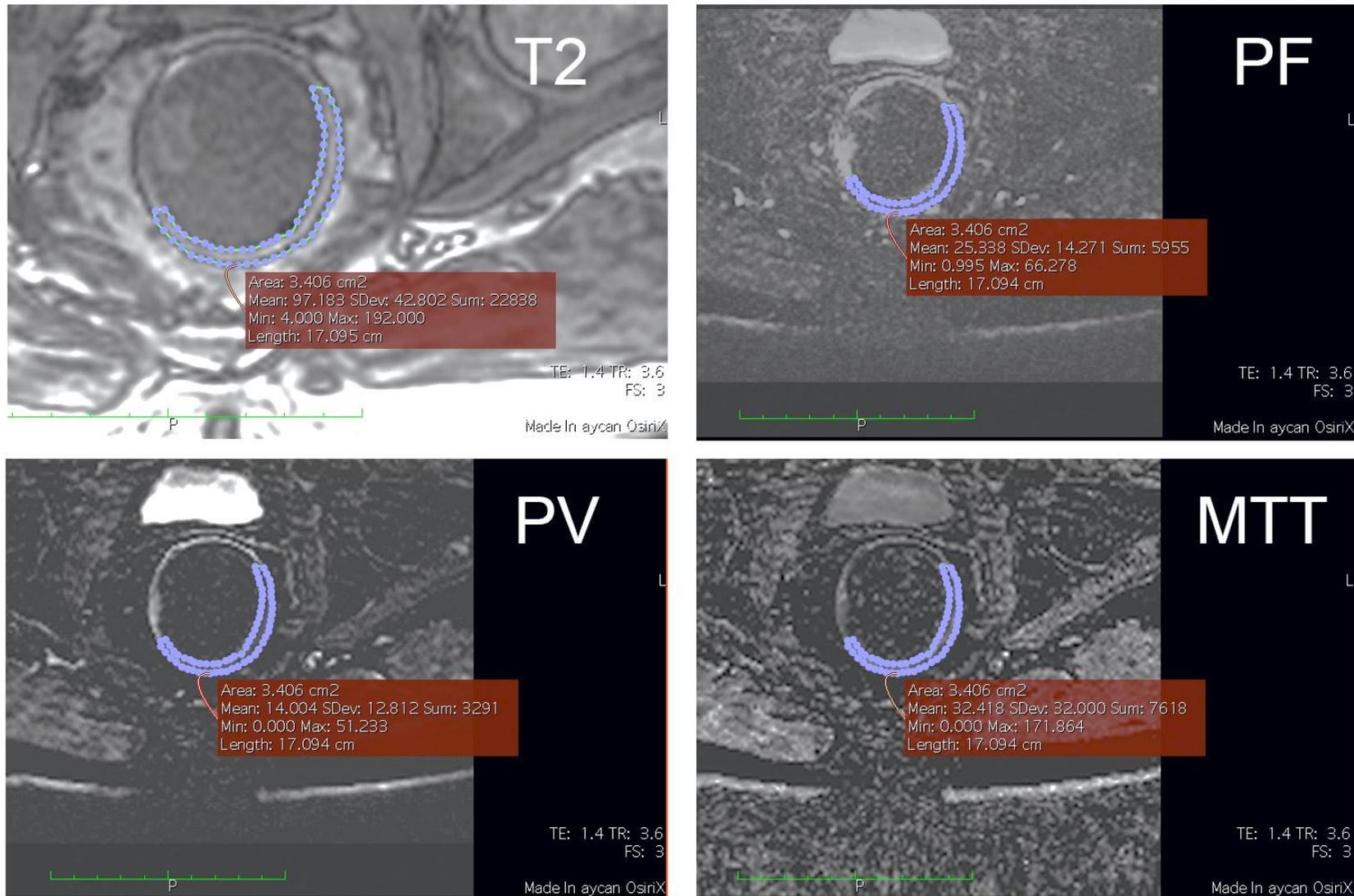


Abbildung 2.3 Auswahl der Darmwand-ROI in der MRT-Perfusion in der T2 gewichteten Sequenz und Übertrag in die Perfusionssequenzen: Berechnung des Plasmavolumens (PV), des Plasmafluss (PF) und der mittleren Durchflusszeit (MTT).

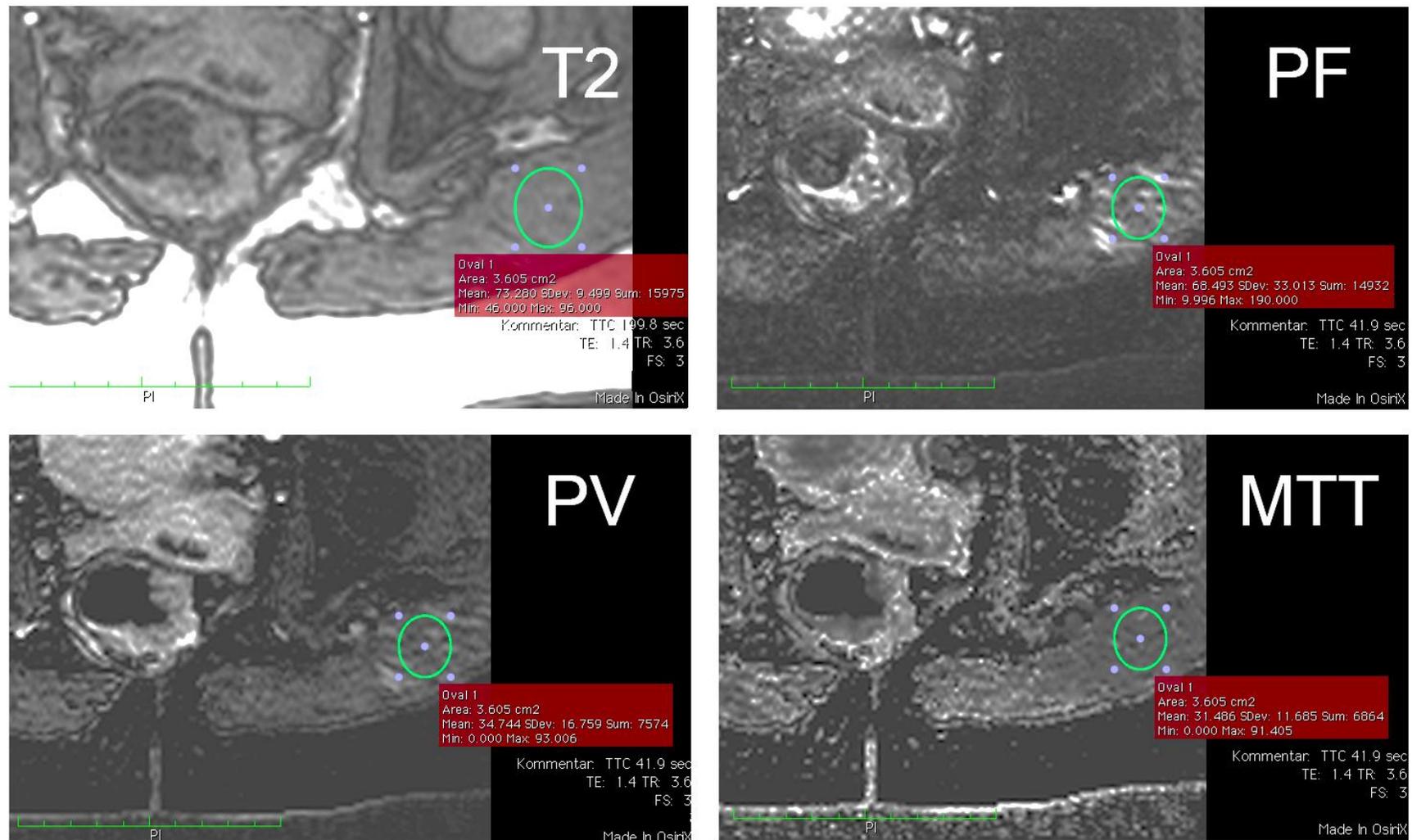


Abbildung 2.4 Auswahl der Muskel-ROI in der MRT-Perfusion in der T2 gewichteten Sequenz und Übertrag in die Perfusionssequenzen: Berechnung des Plasmavolumens (PV), des Plasmafluss (PF) und der mittleren Durchflusszeit (MTT).

Anschließend wurde in einer geeigneten Schicht eine ROI in ein repräsentatives Areal der unauffälligen Rektumwand distant des Tumors mit möglichst großer Ausdehnung gelegt. Es wurde vor allem darauf geachtet, keine suspekte Darmwand, oder umliegendes Gewebe bzw. Darmlumen mit einzuschließen (siehe Abbildung 2.3). Hier wurden ebenfalls die Perfusionsparameter MTT, PV und PF ermittelt, abgelesen und ausgewertet.

Zuletzt wurde eine Perfusionsmessung im Muskel durchgeführt. Hierfür wurde eine kreisrunde ROI mit einer Größe von ca.  $2\text{cm}^2$ - $4\text{cm}^2$  in den Musculus gluteus maximus gelegt (siehe Abbildung 2.4). Analog wurde die ROI in die Perfusionssequenzen übertragen, die Perfusionsparameter abgelesen und ausgewertet.

#### 2.4 CT-Perfusion

Die CT-Perfusion wurde ebenso wie das klinisch indizierte Staging-CT an einem 2 x 192 Zeilen Dual-Source-Computertomographen (Somatom Force, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Dosis-Längen-Produkt (DLP) der gesamten Untersuchung wurde erhoben, um die Strahlenbelastung der Patienten nachvollziehen zu können. Die Untersuchung umfasste eine arterielle Thorax-Untersuchung und eine biphasische Abdomen-Untersuchung mit einer arteriellen und portalvenösen Akquisition des Oberbauchs und einer portalvenösen Akquisition des Beckens. Anschließend wurde die studienbedingte dynamische Volumen-Perfusions-Computertomographie (dVPCT) auf Grundlage der erfolgten Abdomen-CT-Bilder über der Tumorregion geplant. Bezüglich der zu erwartenden Strahlenbelastung wurde das CT-Untersuchungsprotokoll nach den Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz vom 22. Juni 2010<sup>114</sup> entworfen. Als Referenz wurde die Summe der DLPs für eine Standard-CT-Thorax-Untersuchung und einer biphasischen CT-Abdomen-Untersuchung gewählt.

Die Patienten wurden analog zur MRT des Beckens zur besseren Vergleichbarkeit der Perfusions-Sequenzen vorbereitend mit 100ml Ultraschallgel rektal gefüllt. Auch das war eine studienbedingte Maßnahme. Je nach Körperfülle der Patienten im Zielbereich wurde die Perfusionssequenz mit 80, 90 oder 100 kVp Röhrenspannung durchgeführt. Zuerst wurde das konventionelle Staging des Thorax und Abdomens durchgeführt. Anhand des Abdomen-CT wurde dann die Perfusionsuntersuchung geplant. Dieser Scan erfolgte nach einer Wartezeit von 15 Minuten, da sich zum Zeitpunkt der Perfusionsanalyse keine Kontrastmittelreste im Zielgewebe befinden durften. Andernfalls wäre es zu Messungenauigkeiten beim Kontrastmittelverhalten des Zielgewebes in der Perfusionsanalyse gekommen. Es wurden 50 ml Kontrastmittel (Imeron, Bracco Imaging, Deutschland) mit einer Flussgeschwindigkeit von 5 ml/s i.v. appliziert, gefolgt von einem Kochsalzbolus derselben Flussgeschwindigkeit.

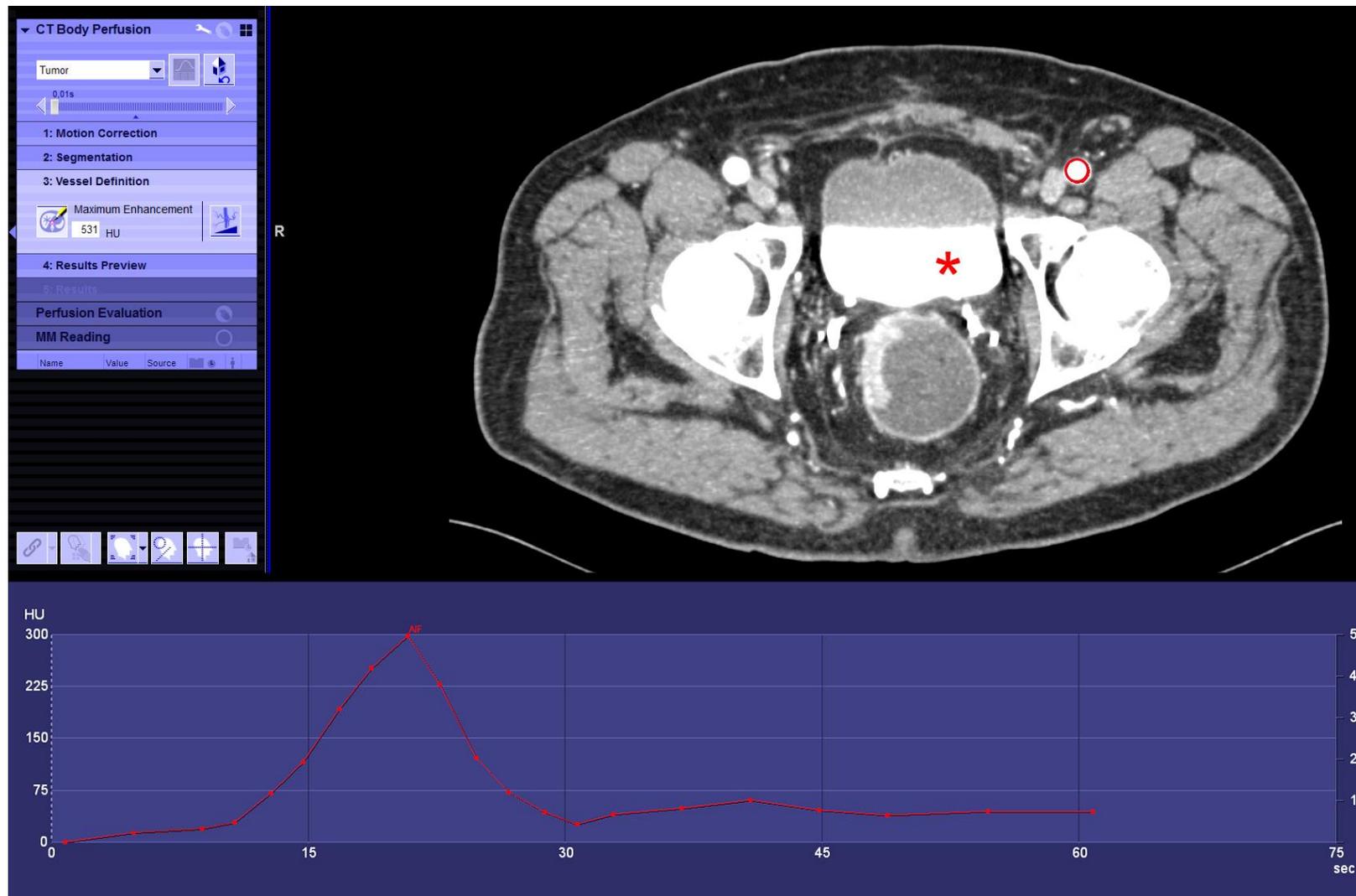
Zu Beginn der Perfusionsmessung war eine hohe zeitliche Auflösung nötig, um die detaillierte Kontrastmittelaufnahme und den Beginn der Auswaschphase zu dokumentieren. Daher wurden nach zwei Akquisitionen im 3s Takt zehn Akquisitionen mit einem Abstand von 1,5s gefahren. Um die Strahlenbelastung zu reduzieren, wurden die anschließenden Volumina mit einem Abstand von 4,5s und 9s akquiriert. Das vollständige CT-Protokoll ist in Tabelle 2.1 dargestellt.

**Tabelle 2.1: Untersuchungsparameter der CT-Perfusionsmessung**

Untersuchungsbereich	Becken
Untersuchungsmethode	dVPCT
Untersuchungsvolumen (z-Achse)	11,4 mm
Röhrenspannung	80 – 100 kVp
Röhrenstrom-Zeit-Produkt	150 – 220mAs
Rotationszeit	330 ms
Akquisitionsfrequenz	2 x 3s; 10 x 1,5s; 3 x 4,5s; 4 x 9s
Untersuchungsdauer	64s
Kollimation	48 x 1,2mm
Schichtdicke	1,5 mm
Jodkonzentration im Kontrastmittel	400 mg/ml
Kontrastmittel-Volumen	50 ml + 50ml Kochsalz
Kontrastmittel-Flussrate	5 ml/s
Start des Scans	5s nach Start der Kontrastmittelgabe

#### 2.4.1 Bildrekonstruktion

Die Auswertung erfolgte mit dezidiert Software (Siemens Syngo.via, CT Body Perfusion VA30, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Das Programm enthielt einen Algorithmus für die Motion Correction (engl. Bewegungskorrektur) und die Noise Reduction (engl. Rauschreduktion). Für die AIF wurde jedem Patienten, seitengleich zur MRT-Perfusionsauswertung, eine ROI in die A. iliaca externa gelegt (Abbildung 2.5). In einem Diagramm wurden die Dichtewerte innerhalb der ROI im zeitlichen Verlauf dargestellt, um die KM-Anflutung und das anschließende Auswaschen beurteilen zu können. Zusätzlich konnte man auf diese Werte in Form einer Wertetabelle zugreifen. Nach Bestätigung der AIF berechnete das Programm mittels Deconvolution-Methode die Perfusionsdatensätze.



**Abbildung 2.5: Wahl der AIF-ROI in der CT-Perfusion mit AIF-Dichte-Zeitkurve und Auswahlkonsole in Syngo.via:** Hier sind die Dichtewerte innerhalb der ROI im zeitlichen Verlauf aufgetragen. Man erkennt einen Anstieg der Dichtewerte aufgrund der Bolusgabe von KM. Diese fällt ab, sobald das KM ausgewaschen wird. Das KM in der Blase (markiert mit\*) resultiert aus der zuvor durchgeführten Staginguntersuchung mit der ersten Kontrastmittelgabe.

#### 2.4.2 Perfusionsanalyse in der CT

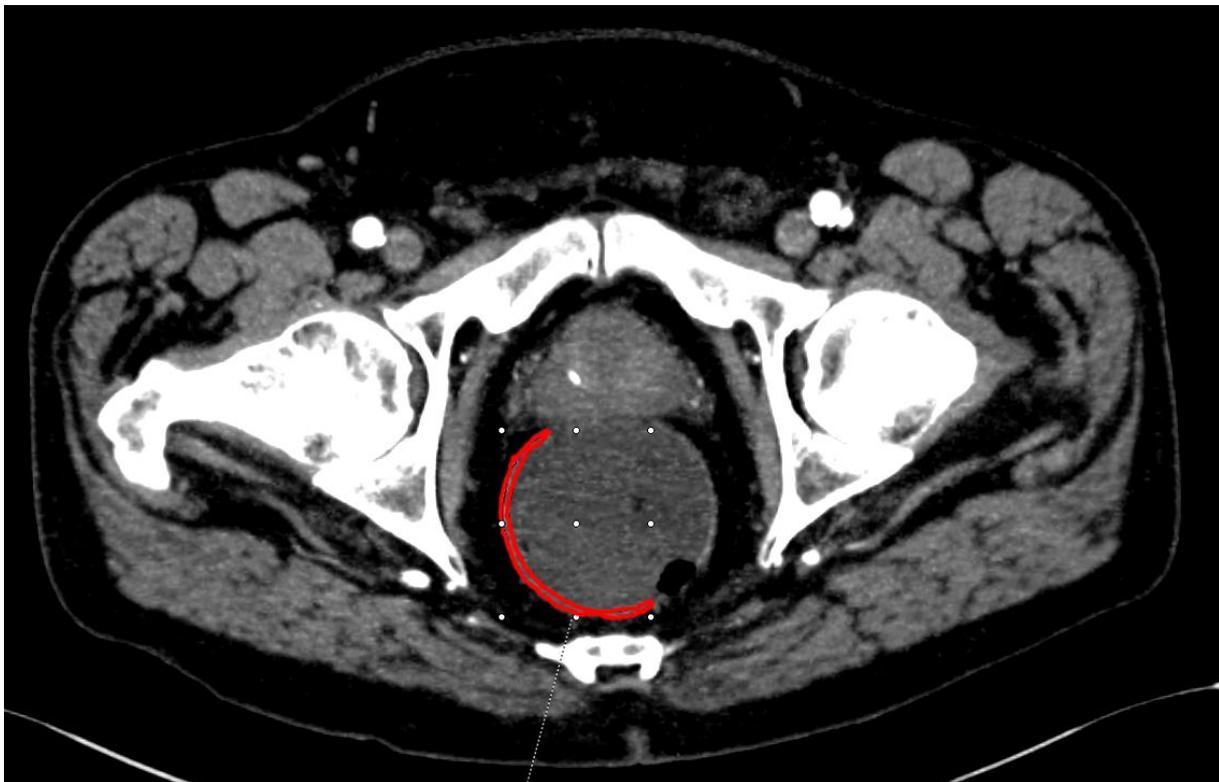
Analog zur Perfusionsanalyse in der MRT wurden die Messungen von einem Radiologen (T.H.) mit 7 Jahren Erfahrung in abdominaler CT und MRT durchgeführt. In einem Abstand von mindestens 2 Wochen wurden die Messungen am selben Patienten vom selben Radiologen ein zweites Mal durchgeführt.

Der MRT-Datensatz der T2 gewichteten Sequenz, auf Basis derer die Tumorfläche zur Perfusionsmessung festgelegt wurde besteht nicht aus isotropen Voxeln und lässt sich daher nicht beliebig rotieren und kippen. Dies ist jedoch mit dem 3D-Datensatz aus der CT-Untersuchung möglich. Daher richtete sich die Wahl der Positionierung der ROI im Tumorgewebe und den Referenzgeweben für die CT-Perfusionsmessung nach den zuvor ausgewerteten MRT-Sequenzen, deren Angulierung auf den Tumor bzw. die übrigen Gewebe und deren ROIs. Der 3D-CT-Datensatz wurde so rotiert und gekippt, dass sich eine Ebene ergab, die der vorausgegangenen MRT-Messung bestmöglich entsprach. Auf dieser Ebene wurde der Tumor analog zur MRT manuell markiert, um die ROI zu definieren. Als Beispiel dienen hier Abbildung 2.2 und Abbildung 2.6. Es wurde darauf geachtet, kein umliegendes Gewebe oder Rektumlumen einzuschließen. Anschließend wurde auf der Schicht der Tumor-ROI zusätzlich eine kreisförmige ROI von ca.  $2\text{cm}^2$  in den rechten M. gluteus maximus gelegt (Abbildung 2.6). Eine weitere ROI wurde in einen unauffälligen Abschnitt der Darmwand gelegt. Dies erfolgte häufig nicht auf derselben Schicht, da mit der Wahl des Wandabschnittes distant des Tumors die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöht werden konnte, tatsächlich nicht infiltrierte Darmwand als Referenz zu messen (Abbildung 2.7).

Die zugehörigen Daten wie Dichtewerte, Perfusionswerte und deren Standardabweichungen und ROI-Größen wurden separat in einem Textdokument abgespeichert und anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen.



**Abbildung 2.6: Tumor-ROI und Muskel-ROI in der CT:** Die Schicht wurde analog der MRT-Messung gewählt, um möglichst vergleichbare Schichten auszumessen. Die Tumor-ROI wurde freihändig an die Tumorgröße angepasst. Die Muskel-ROI wurde so gewählt, dass sie möglichst groß ist.



**Abbildung 2.7: ROI einer gesunden Darmwand:** Es wurde auf einer Schicht mit guter Darstellung der Rektumwand, möglichst viel Darmwand in die ROI eingeschlossen.



**Abbildung 2.8: Perfusionskurven der Tumor-ROI (gelb), der Muskel-ROI (grün) und der Rektumwand-ROI (orange):** Unterhalb des Diagramms werden die Perfusionsparameter angegeben: Blutfluss (hier BFD), Blutvolumen (hier BVD), mittlere Durchflusszeit (hier MTTD) und Gefäßpermeabilität (hier FED). Der Kontrastmittelanstieg und -abfall im Tumorgewebe ist steiler und schneller, als im Muskel und der gesunden Rektumwand.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von dezidierter Software (SAS, Institute Inc. Software, Version 9.4, 2012 (Tests); Prism Version 7.03 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com); JMP, Version 13.0.0. SAS Institute Inc.; Cary, NC 1989-2007).

Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite, Varianz und Schiefe der Daten berechnet. Der D'Agostino-Pearson-Test prüft anhand von Varianz und Schiefe die Normalverteilung der Daten und ergab, dass die Variablen dieser Studie nicht normalverteilt sind. Daher wurden in dieser Studie nichtparametrische Tests verwendet.

Für paarige Daten, wie zwei Messungen desselben Gewebes vom selben Untersucher, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet, um die Abweichung zwischen den Messwerten zu berechnen.

Für unpaarige Daten, wie der Vergleich von Karzinomgewebe und gesundem Gewebe und der Vergleich der Perfusions-MRT mit der dVPCT, wurde zur Berechnung der Abweichung der Messwerte ebenfalls der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet.

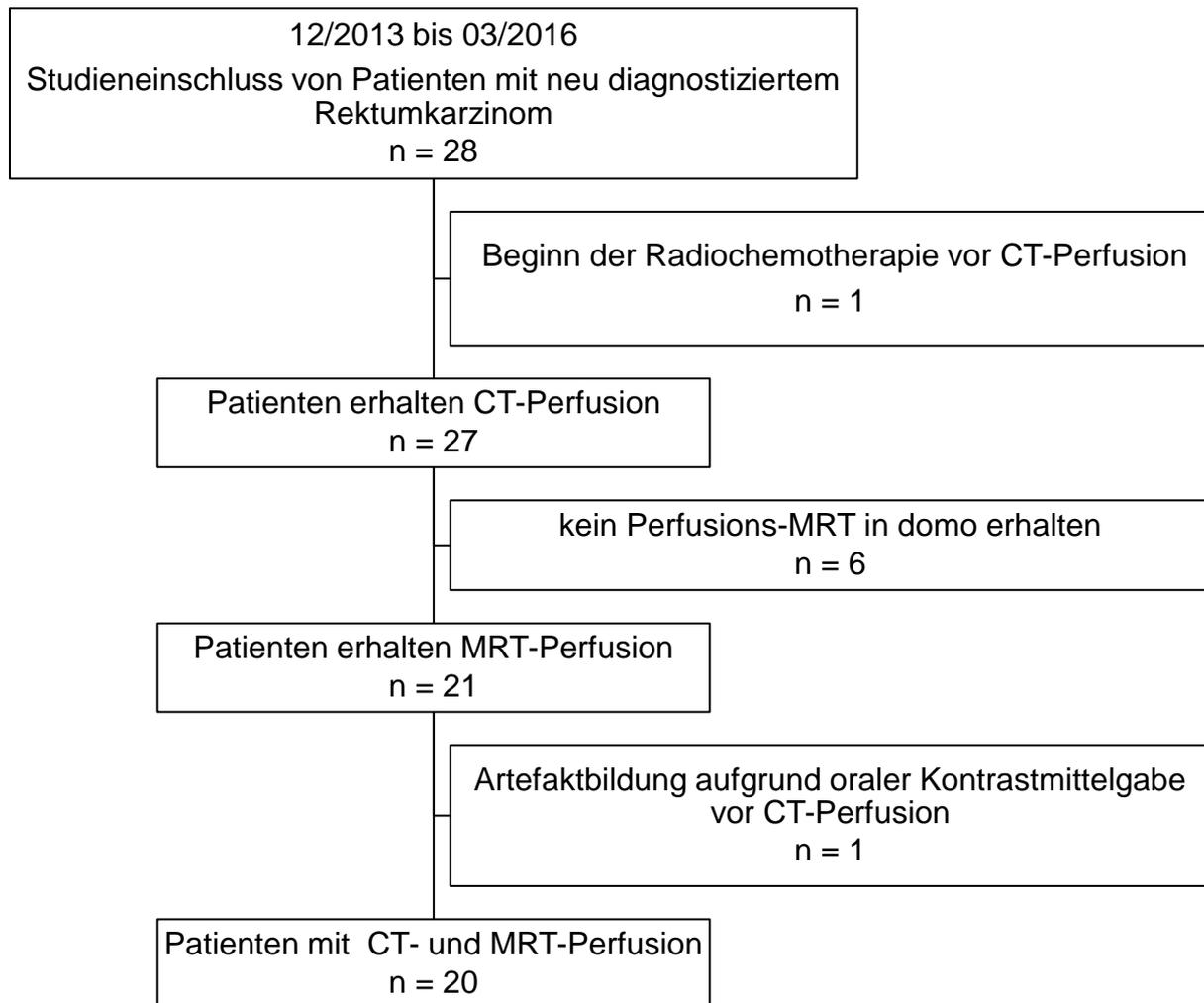
Neben dem p-Wert wurde die Abweichung der Mediane und das 95%-Konfidenzintervall verwendet, um die Variabilität der Daten zu beschreiben.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

Es konnten insgesamt 28 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Daten von 20 Patienten konnten schlussendlich in die Studiauswertung einfließen. Abbildung 3.1 zeigt die Zusammensetzung des Patientenkollektivs und die Gründe für einen a-posteriori Ausschluss von Patienten mit der jeweiligen Patientenanzahl.



**Abbildung 3.1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs:** Rechts stehen jeweils die Gründe für einen Ausschluss von Patienten mit deren Anzahl (n) aus der Studie.

Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten. Die histopathologische Bestimmung der Tumorentität erfolgte anhand einer endoskopischen Probe, oder anhand des Operationspräparates. Bei allen Studienpatienten wurde ein Adenokarzinom des Rektums diagnostiziert. Hätte sich bei einem Patienten der Karzinomverdacht histopathologisch nicht bestätigt, so hätte das ebenfalls einen a-posteriori Ausschlussgrund dargestellt. 18 Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Zwei dieser Patienten wurden anschließend

aufgrund einer kompletten Remission nicht operiert. Abbildung 3.2 gibt eine Übersicht über die Verteilung der UICC-Stadien.

**Tabelle 3.1: Patientencharakteristika der 20 Studien-Patienten:** Angegeben werden jeweils die absolute Anzahl der Patienten (n) mit Prozentsatz (%) bzw. Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Spannweite (SP).

Patienten gesamt	20
Geschlecht, n (%)	
Männlich	14 (70)
Weiblich	6 (30)
Alter [Jahre], Mittelwert $\pm$ SD (SP)	59,65 $\pm$ 13,0 (36 – 73)
Tage zwischen CT- und MRT-Untersuchung [Tage] (SP)	4,5 $\pm$ 4,1 (0 – 14)
Histologie: Adenokarzinom, n (%)	20 (100)
Neoadjuvante Radiochemotherapie, n (%)	18 (90)
Ansprechen (Größenregredienz, Remission)	16 (80)
Durchgeführte Operation, n (%)	17 (85)
Laparoskopische tiefe anteriore Rektumresektion	10 (50)
Offene tiefe anteriore Rektumresektion	7 (35)
Mit Sphinktererhalt	14 (70)
Mit Stomaanlage	5 (25)
Mit Anastomose	12 (60)
Keine Operation	3 (15)

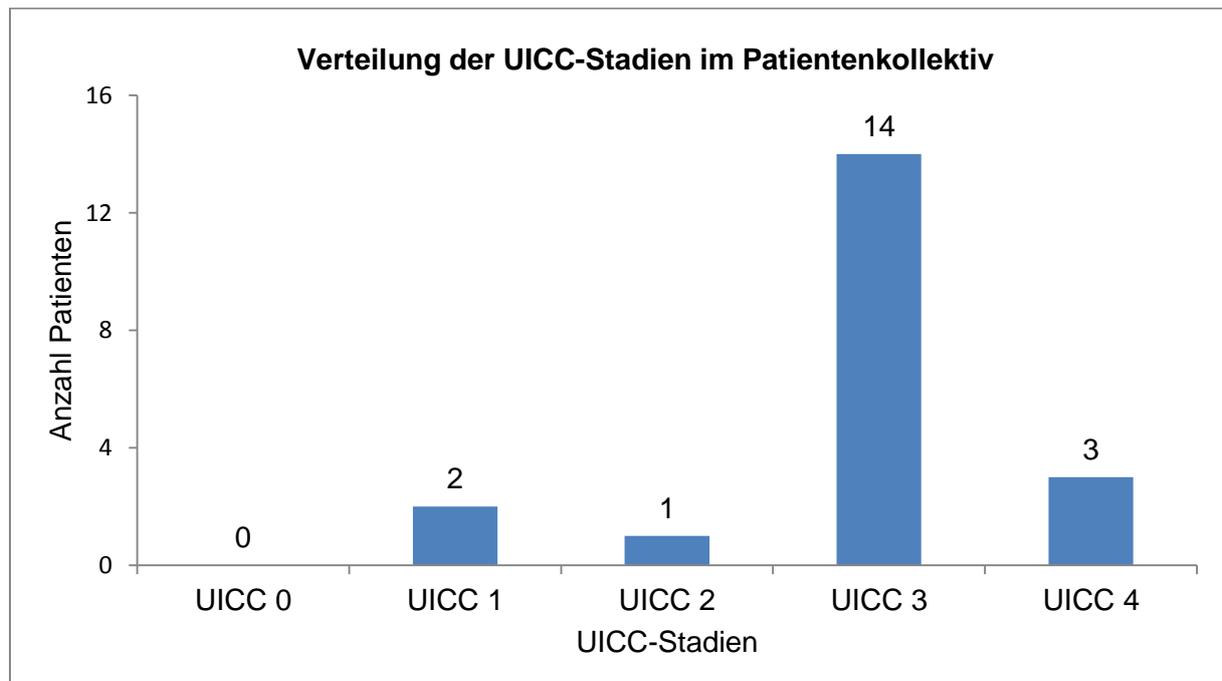


Abbildung 3.2: Verteilung der UICC-Stadien im Patientenkollektiv vor Therapie

## 3.2 Untersuchungsergebnisse der Magnetresonanztomographie

### 3.2.1 Messergebnisse der MRT-Perfusion

Im nachfolgenden Text werden folgende Begriffe verwendet: „Tumor“ als Synonym für Karzinomgewebe, „Wand“ als Synonym für unauffällige Rektumwand und „Muskel“ als Synonym für Muskelgewebe.

In Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3 werden die durchschnittlichen Ergebnisse der MRT-Perfusionsmessungen Tumor, Wand und Muskel aller Patienten dargestellt. Die Perfusionsmessung des Muskelgewebes wurde dabei im MRT lediglich einmal durchgeführt. Tabelle 3.2 zeigt die Ergebnisse der ersten Messung und Tabelle 3.3 zeigt die Ergebnisse der zweiten Messung. Es werden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung für die entsprechenden Perfusionsparameter wiedergegeben.

**Tabelle 3.2: Messung 1 Perfusionsparameter MRT:** Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung mit n=20.

Perfusionsparameter	MRT-Perfusion M1		
	Tumor	Wand	Muskel
Plasmafluss [ml/100ml/min]	43,9 ± 23,4	33,9 ± 16,3	13,2 ± 8,5
Plasmavolumen [ml/100ml]	40,9 ± 25,8	28,7 ± 17,8	15,0 ± 8,9
Mittlere Durchflusszeit [s]	60,1 ± 24,6	50,1 ± 18,2	75,4 ± 26,5

**Tabelle 3.3: Messung 2 Perfusionsparameter MRT:** Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung mit n=20.

Perfusionsparameter	MRT-Perfusion M2	
	Tumor	Wand
Plasmafluss [ml/100ml/min]	51,7 ± 24,2	34,8 ± 16,5
Plasmavolumen [ml/100ml]	48,0 ± 35,7	27,6 ± 19,2
Mittlere Durchflusszeit [s]	56,7 ± 24,3	44,0 ± 17,2

### 3.2.2 Variabilität der MRT-Messungen

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Übereinstimmung zwischen Messung M1 und Messung M2 dargestellt.

Diese wurde jeweils für die unterschiedlichen Gewebearten berechnet. Tabelle 3.4 stellt die Ergebnisse der Messungen des Tumors und Tabelle 3.5 für die Ergebnisse der Wand dar.

In der MRT-Perfusion des Tumors zeigen sich keine signifikanten Unterschiede für alle Perfusionsparameter. Die p-Werte liegen zwischen 0,15 und 0,60. Für den Vergleich der Messungen in der Wand können keine unterschiedlichen Ergebnisse für den Plasmafluss ( $p=0,52$ ), oder für das Plasmavolumen ( $p=0,55$ ) gemessen werden. Die Messungen der mittleren Durchflusszeit unterscheiden sich jedoch signifikant voneinander ( $p=0,02$ ).

**Tabelle 3.4: Variabilitätsanalyse für die Messung der Perfusions-MRT im Karzinomgewebe:** Messung 1 und 2, Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Perfusionsparameter	Tumor M1 vs. M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,1536	-2,2 (-10,3 – 1,7)
Plasmavolumen [ml/100ml]	0,5958	-0,5 (-4,6 – 3,6)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,1563	1,1 (-1,2 – 7,5)

**Tabelle 3.5: Variabilitätsanalyse für die Messung der Perfusion-MRT der unauffälligen Rektumwand:** Messung 1 und 2, Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Perfusionsparameter	Wand M1 vs. M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,5156	-0,15 (-4,1 – 1,6)
Plasmavolumen [ml/100ml]	0,5459	2,5 (-4,0 – 8,0)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,0215*	6,1 (1,6 – 11,3)

### 3.2.3 Karzinomperfusion im Vergleich mit Wand- und Muskelperfusion

In diesem Abschnitt sind die Vergleiche zwischen den Perfusionen der unauffälligen Gewebe und des Tumors dargestellt.

Dies erfolgte für die Wand in den Messungen M1 und M2. Der Vergleich zum Muskelgewebe erfolgte mit der einzelnen Messung M1.

Tabelle 3.6 stellt den Vergleich zwischen Tumor und Wand dar. Tabelle 3.7 stellt den Vergleich zwischen Tumor und Muskel dar.

Es zeigt sich, dass sich der Tumor in seinen Perfusionseigenschaften in zwei (M1) bzw. drei (M2) von drei Perfusionsparametern signifikant von der Wand unterscheiden lässt.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede für die Perfusionsparameter Plasmavolumen mit einem p-Wert von 0,002 bzw. 0,003 und für den Plasmafluss mit p-Werten von 0,04 bzw. 0,01. Die mittlere Durchflusszeit unterscheidet sich in der ersten Messung nicht signifikant (p-Wert 0,07). Allerdings kann in der zweiten Messung ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,03 festgestellt werden.

Der Muskel kann in zwei von drei Perfusionsparametern signifikant vom Tumor abgegrenzt werden.

Es ergeben sich für die Perfusionsparameter Plasmafluss und Plasmavolumen signifikante Unterschiede. Alle p-Werte liegen hier unter 0,0001. Auch in diesen Messungen unterscheidet sich die mittlere Durchflusszeit nicht zwischen Karzinomgewebe und Muskelgewebe, der p-Wert liegt hier bei 0,07.

**Tabelle 3.6: Perfusion von Karzinomgewebe vs. unauffällige Rektumwand im MRT:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor vs. Wand			
		M1		M2
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,0400*	7,9 (2,3 – 15,8)	0,0107*	11,1 (-0,3 – 26,3)
Plasmavolumen [ml/100ml]	0,0020*	10,5 (8,6 – 19,3)	0,0028*	13,6 (3,9 – 28,4)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,0696	11,1 (-0,3 – 22,3)	0,0266*	7,8 (6,0 – 23,7)

**Tabelle 3.7: Perfusion von Karzinomgewebe vs. Muskelgewebe im MRT:** Angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor vs. Muskel	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	<0,0001*	26,7 (21,19 – 40,97)
Plasmavolumen [ml/100ml]	<0,0001*	21,99 (9,68 – 31,03)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,0696	-11,67 (-21,3 – 1,61)

### 3.3 Untersuchungsergebnisse in der Computertomographie

#### 3.3.1 Messergebnisse der dVPCT

In Tabelle 3.8 und Tabelle 3.9 werden die gemittelten Ergebnisse der dVPCT von Tumor, Wand und Muskel aller Patienten dargestellt.

Tabelle 3.8 zeigt die Ergebnisse von M1, Tabelle 3.9 zeigt die Ergebnisse von M2.

**Tabelle 3.8: Ergebnisse der ersten Messung der dVPCT:** Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung mit n=20.

Perfusionsparameter	dVPCT M1		
	Tumor	Wand	Muskel
Blutfluss [ml/100ml/min]	78,4 ± 23,0	28,3 ± 10,4	16,9 ± 7,5
Blutvolumen [ml/100ml]	6,0 ± 1,7	2,2 ± 0,7	1,2 ± 0,5
Mittlere Durchflusszeit [s]	5,4 ± 1,4	5,3 ± 0,8	4,9 ± 0,5
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	24,1 ± 7,6	8,3 ± 3,2	5,3 ± 2,6

**Tabelle 3.9: Ergebnisse der zweiten Messung der dVPCT:** Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung mit n=20.

Perfusionsparameter	dVPCT M2		
	Tumor	Wand	Muskel
Blutfluss [ml/100ml/min]	80,2 ± 23,5	27,9 ± 9	16,2 ± 5,3
Blutvolumen [ml/100ml]	6,1 ± 1,7	2,2 ± 0,7	1,2 ± 0,4
Mittlere Durchflusszeit [s]	5,3 ± 1,2	5,5 ± 0,8	4,9 ± 0,6
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	25,0 ± 6,9	9,0 ± 3,5	5 ± 2,4

### 3.3.2 Variabilität der CT-Messungen

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Übereinstimmung zwischen Messung M1 und Messung M2 dargestellt.

Diese wurde jeweils für die unterschiedlichen Gewebearten berechnet. Tabelle 3.10 stellt die Ergebnisse der Messungen des Tumors, Tabelle 3.11 der Wand und Tabelle 3.12 des Muskels dar.

Die Variabilitätsanalyse zwischen M1 und M2 ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies zeigt sich jeweils für alle Perfusionsparameter des Tumors mit p-Werten zwischen 0,35 und 1,00, der Wand mit p-Werten zwischen 0,33 und 0,96 und des Muskels mit p-Werten zwischen 0,50 und 0,82.

**Tabelle 3.10: Variabilitätsanalyse für die Messungen der dVPCT im Karzinomgewebe:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor M1 vs. M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Blutfluss [ml/100ml/min]	0,8695	-0,4 (3,8 – 5,0)
Blutvolumen [ml/100ml]	0,3346	-0,2 (-0,4 – 0,2)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,8911	0,02 (-0,3 – 0,2)
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	>0,9999	0,1 (-1,9 – 2,3)

**Tabelle 3.11: Variabilitätsanalyse für die Messungen der dVPCT der unauffälligen Rektumwand:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Wand M1 vs. M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Blutfluss [ml/100ml/min]	0,9563	0,2 (-3,0 – 6,2)
Blutvolumen [ml/100ml]	0,5039	-0,2 (-0,5 – 0,2)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,3163	-0,1 (-0,7 – 0,3)
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	0,4091	-0,5 (-2,0 – 0,8)

**Tabelle 3.12: Variabilitätsanalyse für die Messungen der dVPCT im Muskelgewebe:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane. \* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Muskel M1 vs. M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Blutfluss [ml/100ml/min]	0,4918	0,4 (-1,8 – 3,5)
Blutvolumen [ml/100ml]	0,6280	0,03 (-0,2 – 0,1)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,8195	-0,1 (-0,3 – 0,3)
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	0,5039	0,3 (-0,6 – 0,7)

### 3.3.3 Karzinomperfusion im Vergleich mit Wand- und Muskelperfusion

In diesem Abschnitt wurden die Messergebnisse des Tumors mit denen der Wand und des Muskels verglichen. Die Berechnung erfolgte jeweils für M1 und M2. Tabelle 3.13 stellt den Vergleich zwischen Tumor und Wand dar.

Tabelle 3.14 stellt den Vergleich zwischen Tumor und Muskel dar.

Es zeigt sich, dass sich der Tumor in seinen Perfusionseigenschaften in drei von vier Perfusionsparametern signifikant von der Wand und vom Muskel unterscheiden lässt.

Im Vergleich zur Wand ergeben sich in beiden Messungen signifikante Unterschiede für die Perfusionsparameter Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität, mit einem p-Wert von jeweils  $<0,0001$ . Bei der mittleren Durchflusszeit besteht kein Unterschied, die p-Werte liegen hier bei 0,93 und 0,39.

Im Vergleich zum Muskel ergeben sich in beiden Messungen ebenfalls signifikante Unterschiede in den Perfusionsparametern Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität (alle p-Werte  $<0,0001$ ). Auch hier unterscheidet sich die mittlere Durchflusszeit nicht zwischen Tumor- und Muskel, die p-Werte sind hier 0,15 und 0,27.

**Tabelle 3.13: Perfusion von Karzinomgewebe vs. unauffällige Rektumwand in der dVPCT:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor vs. Wand			
	M1		M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Blutfluss [ml/100ml/min]	<0,0001*	45,8 (30,6 – 60,7)	<0,0001*	53,7 (32,6 – 65,8)
Blutvolumen [ml/100ml]	<0,0001*	3,5 (2,9 – 4,0)	<0,0001*	3,8 (2,5 – 4,9)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,9273	-0,13 (-0,6 – 0,5)	0,3884	-0,4 (-0,9 – 0,3)
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	<0,0001*	14,0 (10,8 – 18,3)	<0,0001*	17,3 (9,6 – 21,3)

**Tabelle 3.14: Perfusion von Karzinomgewebe vs. Muskelgewebe in der dVPCT:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor vs. Muskel			
	M1		M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Blutfluss [ml/100ml/min]	<0,0001*	55,8 (45,1 – 73,3)	<0,0001*	62,8 (52,6 – 72,2)
Blutvolumen [ml/100ml]	<0,0001*	4,3 (3,7 – 5,5)	<0,0001*	4,4 (3,8 – 5,7)
Mittlere Durchflusszeit [s]	0,1512	0,2 (-0,33 – 1,0)	0,2650	0,3 (-0,3 – 0,5)
Gefäßpermeabilität [ml/100ml/min]	<0,0001*	17,8 (12,4 – 22,9)	<0,0001*	19,9 (15,6 – 24,5)

### 3.4 Vergleich von dVPCT- und MRT-Perfusion

In diesem Abschnitt wurden die absoluten Messwerte der dVPCT und der MRT-Perfusion der drei Gewebearten miteinander verglichen.

Tabelle 3.15 stellt den Vergleich der Messerwerte des Muskels dar. Tabelle 3.16 stellt den Vergleich des Tumors, jeweils für M1 und M2, dar. Tabelle 3.17 stellt den Vergleich der Wand, jeweils für M1 und M2, dar.

Es ist zu beobachten, dass sich die absoluten Messwerte der dVPCT und MRT-Perfusion deutlich voneinander unterscheiden. Alle absoluten Messwerte des Tumors unterscheiden sich signifikant zwischen CT- und MRT (p-Werte zwischen  $<0,0001$  und  $0,0023$ ).

Im Vergleich der Wandmessungen unterscheiden sich die Absolutwerte für Plasmavolumen und mittlere Durchflusszeit zwischen CT- und MRT signifikant (alle p-Werte  $<0,0001$ ), die Absolutwerte beim Plasmafluss unterscheiden sich nicht signifikant (p-Werte  $0,2162$  und  $0,3633$ )

Ähnlich stellt sich der Vergleich der Muskelmessungen dar: die Absolutwerte für Plasmavolumen und mittlere Durchflusszeit unterscheiden sich zwischen CT und MRT (alle p-Werte  $<0,0001$ ), die Absolutwerte beim Plasmafluss unterscheiden sich nicht signifikant (p-Wert  $0,29$ ).

**Tabelle 3.15: Vergleich der Messergebnisse des Muskelgewebes aus dVPCT und MRT-Perfusion,** angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane. \* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Muskel dVPCT vs. Muskel MRT-Perfusion	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,2943	-3,4 (-9,2 – 7,2)
Plasmavolumen [ml/100ml]	$<0,0001^*$	11,1 (7,1 – 19,3)
Mittlere Durchflusszeit [s]	$<0,0001^*$	68,1 (57,6 – 79,7)

**Tabelle 3.16: Vergleich der Messergebnisse des Karzinomgewebes aus der dVPCT und MRT-Perfusion:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Tumor dVPCT vs. Tumor MRT-Perfusion			
	M1		M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,0003*	-34,5 (-53,6 – (-19,6))	0,0023*	-27,0 (-56,2 – (-20,0))
Plasmavolumen [ml/100ml]	<0,0001*	30,5 (20,4 – 41,5)	<0,0001*	29,1 (24,2 – 50,0)
Mittlere Durchflusszeit [s]	<0,0001*	49,5 (39,8 – 69,2)	<0,0001*	51,0 (37,2 – 59,3)

**Tabelle 3.17: Vergleich der Messergebnisse unauffälligen Rektumwand aus der dVPCT und der MRT-Perfusion:** Messung 1 und 2, angegeben werden der p-Wert und die geschätzte Abweichung der Mediane.\* zeigt statistische Signifikanz an.

Perfusionsparameter	Wand dVPCT vs. Wand MRT-Perfusion			
	M1		M2	
	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	Abweichung der Mediane (95%-Konfidenzintervall)
Plasmafluss [ml/100ml/min]	0,2162	8,2 (-6,0 – 13,2)	0,3633	-0,9 (-5,3 – 18,9)
Plasmavolumen [ml/100ml]	<0,0001*	23,4 (15,6 – 34,9)	<0,0001*	17,0 (11,9 – 32,6)
Mittlere Durchflusszeit [s]	<0,0001*	40,1 (36,9 – 51,2)	<0,0001*	36,1 (23,6 – 48,8)

### 3.5 Strahlenbelastung der Computertomographie

Die Dosiswerte der CT-Untersuchung wurden separat für die dVPCT-Sequenz sowie für die gesamte CT-Untersuchung bestimmt und sind in Tabelle 3.18 aufgeführt. Die Dosiswerte werden als Dosislängenprodukt (DLP) in mGycm angegeben. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von Dezember 2013 bis März 2016 untersucht. Daher galten bei Einschluss der Patienten für diese Studie die diagnostischen Referenzwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz aus dem Jahr 2010<sup>114</sup>.

Aus Tabelle 3.18 ist zu entnehmen, dass die Dosiswerte der gesamten CT-Untersuchung, also das konventionelle Staging-Protokoll am high-end CT Scanner unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Dosisersparstechniken inklusive dem Perfusionsscan im Mittel bei ca.  $2.243 \pm 451$  mGycm lagen. Damit liegen die Dosiswerte ca. 400 mGycm über den empfohlenen Referenzwerten von 1.750 mGycm für ein CT Thorax und ein biphasisches CT Abdomen inklusive Becken. Die Perfusionsuntersuchung hat im Mittel einen Anteil von 70% am gesamten Dosislängenprodukt.

Wenige Monate nach Abschluss der Studie wurden neue diagnostische Referenzwerte veröffentlicht. Diese sind vollständigshalber in der Tabelle mit aufgeführt<sup>115</sup>. Die Dosiswerte dieser Studie liegen deutlich über den neuen diagnostischen Referenzwerten von 2016 (1150 mGycm).

Es gibt nach wie vor keine diagnostischen Referenzwerte für Perfusionssequenzen.

**Tabelle 3.18: Dosiswerte der dVPCT einzeln und der gesamten CT-Untersuchung inklusive der dVPCT**  
(Thx = Thorax, Obb = Oberbauch, Abd = Abdomen)

	dVPCT	Gesamte CT-Untersuchung
Spannbreite DLP [mGycm]	1011 bis 2389	1489 – 3476
Mittelwert DLP [mGycm]	$1569 \pm 367$	$2243 \pm 451$
Diagnostische Referenzwerte 06/2010 [mGycm]	Keine Referenzwerte	1750 (Thx 400 + Obb 450 + Abd 900)
Diagnostische Referenzwerte 07/2016 [mGycm]	Keine Referenzwerte	1150 (Thx & Obb 450 + Abd 700)

## 4 DISKUSSION

In dieser Studie wurden die quantitativen Parameter des neuen Bildgebungsverfahrens dVPCT mit der etablierten Methode der MRT-Perfusion, bei neu diagnostiziertem Rektumkarzinom verglichen.

Die Perfusionsbildgebung in der CT wird jetzt ethisch vertretbar, weil die generelle Strahlenbelastung der CT durch neue Scannergenerationen und Bildnachverarbeitungstechniken drastisch gesenkt werden konnte, sodass CT-Perfusionssequenzen unter der Prämisse des diagnostischen und oder prognostischen Informationszugewinnes für den Patienten zumutbar sind, im Sinne einer rechtfertigenden Indikationsstellung durch den Radiologen.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, inwieweit die dVPCT zur Bildgebung des Rektumkarzinoms im Hinblick auf einen diagnostischen Informationszugewinn geeignet ist und ob die quantitativen Perfusionsparameter mit denen der MRT-Perfusion vergleichbar sind. Besonderer Wert wurde aber auch auf die Reproduzierbarkeit der CT-Perfusionsparameter an und für sich gelegt und darauf, inwieweit sich mit Hilfe der CT-Perfusion Karzinomgewebe und gesundes Gewebe voneinander unterscheiden lassen.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die absolut berechneten quantitativen Perfusionsparameter von MRT und CT nicht vergleichbar sind, auch wenn identische Regionen von Interesse (ROI) in den Geweben untersucht wurden und die Perfusionsberechnung in der MRT und in der CT unter Annahme des gleichen pharmakokinetischen Perfusionsmodelles, nämlich der Fast-Deconvolution-Methode, erfolgte.

Wichtig in der onkologischen Bildgebung ist die Abgrenzung von Karzinomgewebe zu gesundem Gewebe. Mit der dVPCT lassen die Perfusionsparameter Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität eine Unterscheidung zwischen Karzinomgewebe und normaler Darmwand sowie Muskelgewebe zu. Ebenso wie in der Perfusions-MRT konnte das Karzinomgewebe mittels der Parameter PV und PF konstant von der gesunden Darmwand und dem Muskelgewebe abgegrenzt werden. Die mittlere Durchflusszeit ist jedoch in beiden Modalitäten zur Beantwortung dieser Fragestellung ein ungeeigneter Perfusionsparameter.

Alle in der dVPCT erhobenen Perfusionsparameter sind mit einer geringeren Variabilität reproduzierbar, als die Perfusionsparameter der Perfusions-MRT. In beiden Modalitäten weisen fast alle Perfusionsparameter zwischen der ersten und der zweiten Messung im selben Gewebe keine signifikanten Unterschiede auf, lediglich für die mittlere Durchflusszeit in der Perfusions-MRT der gesunden Darmwand ist das nicht der Fall.

## 4.2 Allgemeine Studienlimitationen

Diese Studie wurde mit einer kleinen Patientenkohorte von nur 20 Patienten durchgeführt. Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, sind weitere Studien mit größeren Patientenkohorten nötig.

Viele Autoren untersuchten bereits den diagnostischen und prognostischen Wert der CT-Perfusion. Dies geschah mit Blick auf die Histologie, Vorhandensein von Fernmetastasen, therapeutisches Ansprechen auf eine Radiochemotherapie und das Gesamtüberleben der Patienten<sup>116-118</sup>. Diese Punkte sind nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Der Fokus dieser Studie lag auf den absoluten Messergebnissen der Perfusionsparameter.

Ebenfalls nicht Bestandteil dieser Arbeit war die Beurteilung der subjektiven oder objektiven Bildqualität der MRT- und der CT-Perfusion.

Andere Autoren konnten bereits zeigen, dass die semi-quantitative Analyse der pharmakokinetischen Kurven der MRT-Perfusionsdaten als valider Parameter zur Prognose der Aggressivität und Ansprechen eines Rektumkarzinoms dienen kann<sup>119</sup>. Eine solche semi-quantitative Analyse der Perfusionsdaten war jedoch nicht Teil des Umfangs dieser Arbeit.

Weiterhin erschwerend kommt hinzu, dass es kein einheitliches Bildverarbeitungsprogramm für beide Modalitäten gibt. Um die Perfusionen möglichst gut vergleichen zu können, wurde die CT-Schichtführung in der Nachbearbeitung der Schichtführung der nicht-isotropen MRT-Datensätze angepasst. Trotzdem ist es vor allem im kleinen Becken schwierig ähnliche anatomische Datensätze zu erhalten, da sich je nach Blasenfüllung, der Füllung des Rektums mit Ultraschallgel aber auch Stuhl-und/oder Blutresten und Darmmotilität die Karzinome unterschiedlich deformiert darstellen.

### 4.3 Analyse der MRT-Perfusion

#### 4.3.1 Diskussion und Vergleich mit Daten der aktuellen Literatur

Die MRT-Perfusion wird für die onkologische Bildgebung routiniert eingesetzt und ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken<sup>120</sup>. Mutmaßlich korrelieren Perfusionsparameter mit der Aktivität der Angiogenese eines Tumors<sup>121, 122</sup>. Vor allem bei der Beurteilung des Ansprechens einer (Radio-) Chemotherapie werden damit Erfolge erzielt<sup>123-125</sup>.

Speziell für die Perfusions-MRT des Rektumkarzinoms gibt es bereits eine Reihe von Autoren, die ihren Nutzen überprüften und bestätigen konnten<sup>126, 127</sup>. Daher dient sie in dieser Studie als Referenzverfahren.

Attenberger et al. verwendeten dasselbe MRT-Protokoll, mit dem auch unsere Patienten untersucht wurden und führten die Perfusionsanalyse mit derselben Software ebenfalls auf Basis der Fast-Deconvolution-Methode durch<sup>128</sup>. Sie werteten retrospektiv die Ergebnisse von 54 Patienten aus. Lediglich der Kontrastmittelfluss unterschied sich, er betrug 2,5 ml/s bei Attenberger et al., wohingegen in der vorliegenden Arbeit ein Fluss von 1,5 ml/s verwendet wurde. Es findet sich anders als bei unserer Studie keine Angabe darüber, in welche Gefäße die AIF jeweils gelegt wurde.

Attenberger et al. erhielten für den Plasmafluss der Karzinomgewebe mediane absolute Werte für die verschiedenen Subgruppen der T-Stadien, zwischen 107,7 und 229,0 ml/100ml/min. Unsere Werte für den Plasmafluss liegen hingegen in der ersten Messung bei  $43,9 \pm 23,4$  ml/100ml/min und in der zweiten Messung bei  $51,7 \pm 24,2$  ml/100ml/min. Diese Ergebnisse divergieren deutlich.

Die Kollegen erhielten für die mittlere Durchflusszeit der Karzinomgewebe mediane absolute Werte für die Subgruppen der T-Stadien, zwischen 57,8 und 70,0 s. Unsere Werte für die mittlere Durchflusszeit liegen in der ersten Messung bei  $60,1 \pm 24,6$  s und in der zweiten Messung bei  $56,7 \pm 24,3$  s. Diese Ergebnisse wiederum ähneln sich sehr.

Attenberger et al. untersuchten den Parameter Plasmavolumen der Karzinomgewebe nicht.

Bis auf die unterschiedliche Flussrate des Kontrastmittels ist die Studie von Attenberger et al. unserer Studie sehr ähnlich. Daraus lässt sich schließen, dass man die absoluten Messwerte unterschiedlicher Perfusions-MRT Studien nicht ohne weiteres miteinander vergleichen kann. Gaa et al konnten bereits zeigen, dass Messwerte in der Perfusions-MRT, je nach Gerät, Kontrastmittel und Untersuchungsprotokoll, sehr schwanken können<sup>129</sup>.

Innerhalb der Perfusions-MRT wurde ermittelt, inwieweit sich die zwei Messungen voneinander unterscheiden. Messung 1 und Messung 2 aller Perfusionsparameter des Karzinomgewebes divergieren in der vorliegenden Studie diskret. Eine bessere Übereinstimmung der Ergebnisse erhielten Attenberger et al. für die Perfusionsparameter Plasmafluss und mittlere Durchflusszeit<sup>128</sup>.

Auch in der Studie von Hotker et al. konnten gute bis sehr gute Übereinstimmungen zwischen den Messungen gezeigt werden. Sie untersuchten sowohl die Intra-reader-Variabilität, als auch die Inter-reader-Variabilität <sup>130</sup>.

Choi et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die Erfahrung des Readers. Sie konnten keine relevanten Unterschiede zwischen einem Radiologen mit 17 Jahren Erfahrung, einem mit 6 Jahren Erfahrung und einem Anfänger feststellen. <sup>131</sup>

Die Analyse des Vergleichs mehrerer Messungen der Perfusions-MRT am Rektumkarzinom ergab, dass sich die Ergebnisse reproduzieren lassen. Keiner der Autoren konnte signifikante Unterschiede zwischen zwei Messungen präsentieren. Nach den Ergebnissen dieser Autoren lässt sich sagen, dass die Auswertung der Perfusions-MRT eine stabile Methode mit hoher Reproduzierbarkeit ist. Dies deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Fragestellung, inwieweit sich in der Perfusions-MRT gesundes Gewebe von Karzinomgewebe abgrenzen lässt. Als Vergleichsgewebe wurden die unauffällige Rektumwand und die Glutealmuskulatur gewählt.

Die Perfusionsparameter Plasmavolumen und Plasmafluss stellten sich als geeignete Parameter heraus, um unauffällige Rektumwand und Muskulatur von Karzinomgewebe zu unterscheiden. Die mittlere Durchflusszeit hingegen scheint für diese Fragestellung ungeeignet.

Zhang et al. untersuchten die gleiche Fragestellung an 38 Patienten mit gesichertem Rektumkarzinom. Allerdings verwendeten sie Zeit-Intensitäts-Kurven, um die Perfusion der Glutealmuskulatur, der gesunden Rektumwand und des Karzinomgewebes zu beurteilen. Sie konnten für alle Parameter (Zeit bis zum ersten KM-Anstieg, Zeit bis zum KM-Maximum, Signalintensität bei KM-Maximum und KM-Aufnahme-Rate) signifikante Unterschiede zwischen gesundem Gewebe und Karzinomgewebe feststellen. Daraus folgerten sie, dass die Perfusions-MRT ein geeignetes Verfahren ist, um zwischen malignem und gesundem Gewebe zu unterscheiden <sup>122</sup>.

Auch Kim et al. verglichen die Perfusion von Rektumkarzinomen und unauffälliger Rektumwand an 63 Patienten. Sie konnten für einen Perfusionsparameter einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Geweben feststellen <sup>121</sup>.

#### 4.3.2 Limitationen der MRT-Perfusion

Der Vergleich mit weiteren Studien gestaltet sich aufgrund unterschiedlich moderner MRT-Geräte und damit abweichenden Untersuchungsprotokollen und Kontrastmitteln in den Vergleichsstudien schwierig. Zudem arbeiteten viele Autoren mit anderen pharmakokinetischen Methoden und erhielten Perfusionsparameter, die mit denen von uns gemessenen Parametern nicht vergleichbar sind<sup>89, 129</sup>. Gaa et al. konnten zeigen, dass die Wahl der pharmakokinetischen Methode signifikante Unterschiede in den Ergebnissen hervorrufen kann und dass die Fast-Deconvolution-Methode, welche auch in unserer Studie zur Anwendung kam, eine gute Alternative zum häufig verwendeten Tofts-Modell ist<sup>129, 132</sup>. Auch gibt es noch keine standardisierten Softwareprogramme zur Auswertung<sup>82</sup>, was die Vergleichbarkeit weiter erschwert.

Ebenfalls wichtig ist die Lage und Größe der ROI des Karzinoms und der AIF. Einige Studien deuten an, dass vor allem die Wahl der AIF einen großen Einfluss auf die Perfusionsparameter hat<sup>133, 134</sup>.

Die Auswahl der AIF ist innerhalb der Perfusions-MRT Studien sehr unterschiedlich: Tong et al wählten ihre AIF in der Nähe des Tumors<sup>135</sup>. Eine weitere Möglichkeit ist die Wahl der AIF durch das verwendete Softwareprogramm, also eine automatisierte Lageauswahl<sup>131, 136</sup>. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Autoren in ihren Studien nicht erwähnen wo und wie die AIF gewählt wurde<sup>121, 124, 128, 130</sup>.

Einige Autoren haben die Tumor-ROI in einzelne Segmente des Tumors gelegt<sup>127</sup>. Eine Studie hat einen volumenbasierten Ansatz gewählt und die Perfusion für das gesamte Tumor-Volumen berechnet<sup>137</sup>. Weiterhin wurde der Tumor einer Schicht, wie in dieser Studie, komplett in die ROI eingeschlossen<sup>128, 138</sup>. Leach et al. formulierten Empfehlungen für das Einzeichnen der ROI bei der Auswertung der Perfusions-MRT. Sie empfehlen die ROI der Größe der Läsion anzupassen und gleichzeitig Nekrosen und Gefäße auszuschließen<sup>139</sup>. In einer aktuellen Studie konnten die Autoren keinen Unterschied zwischen einschichtigen ROIs und solchen ROIs, die das gesamte Volumen eines Tumors umfassen, feststellen. Bei einschichtigen ROIs wurde darauf geachtet, eine Schicht zu wählen, in welcher der Tumor möglichst groß abgebildet ist. Die ROI wurde entlang der Außenkante des Tumors eingezeichnet<sup>131</sup>. Daraus lässt sich schließen, dass es ausreichend ist, die Perfusion eines Tumors so zu messen, wie es von Leach et al. empfohlen wurde.

Aus diesen Gründen ist es bisher nicht möglich, die absoluten Ergebnisse verschiedener Studien unkompliziert untereinander zu vergleichen.

#### 4.4 Analyse der CT-Perfusion

##### 4.4.1 Diskussion und Vergleich mit bisherigen Studien

Die CT-Perfusion ist ein verhältnismäßig junges Anwendungsgebiet der Computertomographie. In der klinischen Routine hat sich bisher die Beurteilung der Hirnperfusion, bei Verdacht auf einen ischämischen Hirninfarkt, etabliert. Gegenstand derzeitiger Forschung ist die Anwendung zur Beurteilung der Nierenfunktion, einer Leberzirrhose und bei onkologischen Fragestellungen<sup>95</sup>.

Garcia-Figueiras et al. konnten zeigen, dass die CT-Perfusion in Zukunft ein nützliches Verfahren für die onkologische Bildgebung sein kann. Es soll unter anderem Fragestellungen in Bezug auf die genauere Charakterisierung von Läsionen, das Ansprechen auf verschiedene Therapien, oder die Evaluation von Rezidiven beantworten<sup>81</sup>.

Viele Autoren haben bereits in ihren Forschungsarbeiten die Perfusions-CT am Rektumkarzinom angewendet.

Früh konnte gezeigt werden, dass die Perfusions-CT eine weitere und sichere Methode ist, um zwischen Divertikulitis und einem Kolorektalem Karzinom zu unterscheiden<sup>109</sup>. Mehrere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es möglich ist mit dieser Methode das therapeutische Ansprechen einer Radiochemotherapie zu beurteilen<sup>117, 140, 141</sup>. Hayano et al. konnten zeigen, dass es Zusammenhänge zwischen den Perfusionsparametern und der Prognose des Patienten, der Wandinfiltration des Tumors, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen gibt<sup>142</sup>. Ähnlich konnten Kim et al. eine Korrelation zwischen Perfusionsparametern und gut bzw. schlecht differenzierten Rektumkarzinomen aufzeigen<sup>143</sup>.

Allerdings wird die Perfusions-CT am Rektumkarzinom zum jetzigen Zeitpunkt klinisch nicht routinemäßig eingesetzt.

Die ersten CT-Perfusionsmessungen am Rektumkarzinom unternahm 2005 Sahani et al. an 15 Patienten. Sie verwendeten einen Vier-Zeilen-Multidetektor-CT, mit dem sie das zuvor gewählte Tumolvolumen von 2 cm Scanlänge abdeckten. Sie verwendeten ein Kontrastmittel (KM) welches 300mg Iod pro Milliliter enthält. Zehn Sekunden nach KM-Injektion begannen sie im Ein-Sekunden-Takt für 45 Sekunden mit 100-120kVp und 200-240 mA zu scannen. Für die Berechnung der Perfusionsparameter legten sie die AIF in die rechte Arteria iliaca externa. Sie verwendeten als Berechnungsgrundlage die Kompartimentanalyse nach Johnson und Wilson.<sup>141</sup>

Trotzdem sind ihre Ergebnisse den Ergebnissen dieser Studie ähnlich. So erhielten sie für die Perfusionsparameter Blutfluss ( $60,3 \pm 29,1$ ), Blutvolumen ( $3,78 \pm 1,0$ ), mittlere Durchflusszeit ( $9,51 \pm 4,4$ ) und Gefäßpermeabilität ( $17,4 \pm 4,6$ ) vergleichbare Ergebnisse.

Ebenfalls im Jahr 2005 untersuchten Goh et al. die Auswirkung des Scanzeitpunktes auf die Perfusionsparameter<sup>144</sup>. Mit einem Vier-Zeilen-Multidetektor-CT untersuchten sie 10 Patienten mit 120kV und 180 mA und unterschiedlich langen Scanzeiten von 45s bis 130s. Fünf Sekunden nach intravenöser Gabe von 100ml Iopamidol starteten sie den Scan im Ein-Sekunden-Takt über 2cm des Tumors. Sie legten die AIF in die Iliakal- oder Femoralarterie. Wie in dieser Studie verwendeten sie zur Berechnung die Fast-Deconvolution-Methode. Am ehesten vergleichbar sind die Ergebnisse der 45s-Messung. Sie erhielten für die Perfusionsparameter Blutfluss ( $80,0 \pm 30,1$ ), Blutvolumen ( $5,8 \pm 2,1$ ), mittlere Durchflusszeit ( $8,1 \pm 3,3$ ) und Gefäßpermeabilität ( $10,9 \pm 3,2$ ) ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie.

Bellomi et al. prüften 2007 erstmalig den Einsatz der CT-Perfusion, zur Beurteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie<sup>140</sup>. 25 Patienten erhielten ihre Perfusionsuntersuchung in einem 16-Zeilen-Multidetektor-CT mit einer Scanlänge von 2 cm. Das intravenös applizierte Kontrastmittel enthält 370 mg Iod pro Milliliter. Direkt nach KM-Injektion begannen sie im Ein-Sekunden-Takt für 50 Sekunden mit 120 kVp und 300 mA zu scannen. Als AIF verwendeten sie die linke Arteria iliaca externa. Sie erhielten für die Perfusionsparameter Blutfluss (65,4), Blutvolumen (5,9), mittlere Durchflusszeit (8,6) und Gefäßpermeabilität (12,8) ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie.

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind dies die einzigen Autoren, welche die absoluten Werte ihrer Studie veröffentlicht haben. Es fällt auf, dass die Autoren eine ähnliche Auswahl der ROI wie in dieser Studie bevorzugen. Trotz unterschiedlicher CT-Geräte (Vier-Zeiler, 16-Zeiler und 2x 192-Zeiler) und unterschiedlicher Kontrastmittel ähneln sich die Ergebnisse der Studien. Die AIF wurde als Berechnungsgrundlage in unterschiedliche Arterien im Scanbereich gelegt. Neben dieser Studie verwendeten lediglich Goh et al. die Fast-Deconvolution-Methode zur Berechnung der Perfusionsparameter.

Trotz der vielen Variablen ist es erstaunlich, dass die absoluten Messergebnisse nicht relevant divergieren. Dies unterstreicht im Vergleich mit der MRT die höhere Robustheit und Reproduzierbarkeit der Perfusionsanalyse mittels CT über die Scanner-Generationen, Untersuchungs- und KM-Protokolle hinaus.

In dieser Studie wurden alle CT-Perfusionsmessungen des Rektumkarzinoms, der unauffälligen Rektumwand und der Muskulatur von einem Untersucher zweifach ausgeführt und miteinander verglichen. Für alle drei Gewebearten gilt, dass sich die zwei unabhängig voneinander durchgeführten Messungen jeweils nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Goh et al. untersuchten im Jahr 2006 an 10 Patienten mit Rektumkarzinom die Reproduzierbarkeit der CT-Perfusionsmessung, im Karzinom und in der Glutealmuskulatur, mit jeweils zwei Messungen. Beide Messungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Sie erhielten für alle Perfusionsparameter gute Übereinstimmungen der zwei Messungen, jeweils für die Karzinom- und die

Muskelmessung. Die Autoren schlussfolgerten eine gute Reproduzierbarkeit der Perfusions-CT <sup>145</sup>.

Auch Bellomi et al. untersuchten die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität zwischen zwei CT-Perfusionsmessungen des Rektumkarzinoms. Sie konnten für beide Vergleiche jeweils exzellente Übereinstimmungen finden <sup>140</sup>.

Keine der Studien konnte einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Messungen präsentieren. Trotz der kleinen Kohorten lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass sich die CT-Perfusionsanalysen am Rektumkarzinom gut reproduzieren lassen.

In der vorliegenden Studie wurde weiterhin untersucht, ob sich mit der Perfusions-CT gesundes Gewebe von Karzinomgewebe differenzieren lässt. Als Vergleichsgewebe wurden wie auch in den MRT-Untersuchungen die unauffällige Rektumwand und die Glutealmuskulatur gewählt. Es wurde jeweils die erste Messung im Tumorgewebe mit der ersten Messung in der Darmwand bzw. Muskulatur und analog die zweiten Messungen verglichen. Hierbei konnten signifikante Unterschiede für die Perfusionsparameter Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität festgestellt werden. Die mittlere Durchflusszeit war in keiner der Fälle signifikant unterschiedlich. In der Studie von Sahani et al. wurden die Perfusionsparameter eines Rektumkarzinoms in 15 Patienten und die Perfusionsparameter der gesunden Rektumwand in fünf Kontrollpatienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, ermittelt und miteinander verglichen. Die Kontrollpatienten sind nicht an einem Rektumkarzinom erkrankt. Die Autoren konnten zeigen, dass der Perfusionsparameter Blutfluss in den Rektumkarzinomen signifikant höher ist als in den gesunden Darmwandkontrollen. Die mittlere Durchflusszeit ist in den Rektumkarzinomen signifikant kürzer als in den gesunden Darmwandkontrollen. Für die Parameter Blutvolumen und Gefäßpermeabilität konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede feststellen <sup>141</sup>.

Die Ergebnisse von Bellomi et al. stimmen mit der vorliegenden Studie überein. Sie verglichen die Perfusionsparameter zwischen Rektumkarzinom, gesunder Darmwand und der Glutealmuskulatur bei 25 Patienten. Der Blutfluss, das Blutvolumen und die Gefäßpermeabilität waren in den Karzinomen signifikant höher, als in der gesunden Darmwand und der Glutealmuskulatur. Sie konnten ebenfalls bei der mittleren Durchflusszeit für keines der Vergleichsgewebe eine Signifikanz feststellen <sup>140</sup>.

Khan et al. untersuchten an 30 Patienten die Durchführbarkeit der CT-Perfusionsmessung der gesunden Rektumwand. Hierfür wurden die Perfusionsparameter in verschiedenen Wandabschnitten des Kolons und Rektums ermittelt und jeweils deren Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Die Autoren schlussfolgerten, dass die CT-Perfusion der Rektumwand ein geeignetes Verfahren zur Quantifizierung der Durchblutung ist <sup>146</sup>.

In den Studien, welche die gesunde Rektumwand mit dem Rektumkarzinom verglichen, konnten für die mittlere Durchflusszeit keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Daher wird vermutet, dass die mittlere Durchflusszeit für die Unterscheidung von malignem und gesundem Gewebe ungeeignet ist. In dieser Studie und in der Studie von Bellomi et al. konnten für die anderen drei Perfusionsparameter Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität signifikante

Unterschiede festgestellt werden <sup>140</sup>. Sahani et al. konnten dies nicht nachweisen. Das lässt sich eventuell darauf zurückführen, dass die Autoren die gesunden Darmwände in Kontrollpatienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, gemessen haben. Außerdem ist die Studie von Sahani et al. eine der ersten Studien auf diesem Gebiet und wurde mit einem Vier-Zeilen-Multidetektor-CT durchgeführt <sup>141</sup>. Seither hat sich die CT-Technik grundlegend weiterentwickelt, insbesondere in Bezug auf die Rauschreduktion. Bereits Bellomi et al. verwendeten ein 16-Zeilen-Multidetektor-CT.

#### 4.4.2 Limitationen der CT-Perfusion

##### 4.4.2.1 Strahlenbelastung

Ein großer Nachteil der dVPCT bleibt die Strahlenbelastung für den Patienten. Weiterhin gibt es nach wie vor keine diagnostischen Referenzwerte für CT-Perfusionsuntersuchungen. Es sollte beim Umgang mit ionisierenden Strahlen stets nach dem ALARA-Prinzip gehandelt werden. Es besagt, dass so viel Strahlung wie nötig, aber so wenig wie möglich verwendet werden sollte. Hierbei muss die Bildqualität gegenüber dem Nutzen der Untersuchung, für den Patienten und der weiterführenden Therapie, abgewogen werden. Das ALARA-Prinzip kann auf allen Ebenen der Bildgebung angewandt werden. Hierzu gehören die korrekte Stellung einer rechtfertigenden Indikation, die Wahl der Hardware, der Software für die Bild-Nachverarbeitung und des Untersuchungsprotokolls. Letztendlich muss auch die individuelle Gesamtsituation jedes einzelnen Patienten mit bedacht werden. Die Punkte werden anschließend einzeln diskutiert. Grundsätzlich muss bei jeder CT-Untersuchung sichergestellt werden, dass die Strahlendosis der einzelnen Sequenzen dokumentiert wird <sup>86</sup>.

Letztendlich erfolgt bei jedem Patienten die Prüfung der rechtfertigenden Indikation durch den Radiologen. Wenn bei dem Patienten noch eine Strahlentherapie, bei der ohnehin weitaus höhere Strahlendosen appliziert werden, geplant ist, oder der Patient nur noch eine geringe Lebenserwartung hat, sollte eher zu Gunsten der Bildqualität abgewogen werden. Anders herum sollte bei jungen Patienten und bei Patienten mit einer langen Lebenserwartung, der Nutzen einer CT-Perfusionsuntersuchung in einem interdisziplinären Expertengremium (Tumorboard) diskutiert werden <sup>86, 101</sup>.

Die Experimental-Cancer-Medicine-Centre-Imaging-Network-Group veröffentlichte 2012 eine Arbeit mit Empfehlungen für den Umgang mit der Perfusions-CT in der Onkologie <sup>86</sup>. Brix et al. fassten 2015 in ihrer Arbeit zusammen, wie man Studien der CT-Perfusion in Bezug auf die Strahlenbelastung optimieren kann <sup>101</sup>. Ebenfalls 2015 konzentrierten sich Klotz et al. in ihrem Review auf eine Reduktion der Strahlenbelastung bei CT-Perfusionsprotokollen.

Bezüglich der Indikation sollte kritisch hinterfragt werden, ob die Untersuchung einen Zugewinn an Informationen bringt, die eventuell auch die Therapie beeinflussen können. Daraufhin sollte abgewogen werden, ob diese Informationen wichtiger sind als die zusätzliche Strahlenbelastung <sup>101</sup>. Letztendlich muss man Strahlendosis einsparen, um den Patienten zu schützen. Bei longitudinalen Studien sollte darauf geachtet werden, nicht zu häufig, sondern in sinnvollen Abständen Evaluationen durchzuführen. Es ist auch darauf zu achten, ob in dem Scangebiet noch weitere, strahlenintensive Untersuchungen oder Therapien geplant sind, um frühzeitig lokalen Nebenwirkungen von hohen Strahlenbelastungen vorzubeugen <sup>86, 101</sup>.

Die Wahl der Hardware bringt die Möglichkeit einer geringen Röhrenspannung und damit den Vorteil einer geringeren Strahlendosis, liefert aber im Umkehrschluss, vor allem bei Patienten mit höherem Gewicht, ein vermehrtes Bildrauschen. Dem kann jedoch mit modernen Bildnachverarbeitungstechniken, wie sie auch in unserer Studie angewandt wurden, entgegengewirkt werden<sup>86</sup>.

Bisher gibt es keinen fachradiologischen Konsensus hinsichtlich eines CT-Perfusions-Untersuchungsprotokolls. Es empfehlen lediglich alle Autoren die Scans nicht in kürzeren Abständen als zwei Sekunden durchzuführen<sup>86, 101, 102</sup>.

Goh et al. fanden heraus, dass die Verlängerung des zeitlichen Intervalls, von einer auf vier Sekunden, zu einer Überschätzung des Blutflusses und zu einer Unterschätzung der mittleren Transitzeit führt<sup>147</sup>. Daher sollte das zeitliche Intervall der einzelnen Scans innerhalb der CT-Perfusionssequenz unter drei Sekunden liegen. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer maximal hohen zeitlichen Auflösung von 1,5 s in der arteriellen Phase umgesetzt. Im Anschluss wurde die zeitliche Auflösung bis zum Ende des Scans bei 64s auf 9s gesenkt, um die Strahlenbelastung zu senken.

Um die tatsächliche first-pass Perfusion des Kontrastmittels abzubilden, wird ein möglichst kurzer Kontrastmittelbolus mit hoher Flussrate und ein anschließender Kochsalzbolus empfohlen. Die Einflusszeit des Kontrastmittels sollte möglichst unter zehn Sekunden betragen. So kann eine ausgeprägte AIF-Kurve mit steilem Anstieg und asymmetrischem Abfall erreicht werden<sup>102</sup>.

Unterschiedlicher Meinung sind die Autoren bei der Gesamtlänge der Scanzeit. So empfehlen Miles et al. eine Scanzeit von 45 Sekunden, während Klotz et al. anraten, die zusätzliche Strahlenbelastung einer längeren Untersuchung eher in eine höhere Frequenz der Akquisitionen zu investieren<sup>86, 102</sup>.

Obgleich der Verwendung von fortschrittlichen Technologien, welche bildverbessernde Nachverarbeitung wie Rauschreduzierung und Bewegungskorrektur enthalten, eines modernen Dual-Source CT der dritten Generation und der Verwendung einer möglichst kurzen z-Achsen-Abdeckung für den Perfusionsscan, lag das gemittelte DLP dieser Studie bei 2243 mGycm. In dieser Studie war es möglich ein Standard Staging CT Thorax bis Becken inklusive dVPCT durchzuführen und dabei im Mittel nur ca. 400 mGycm über den empfohlenen Referenzwerten von 2010 für die Untersuchung ohne die Perfusionssequenz zu liegen. Dies war möglich weil die Dosiswerte für das Standard-Staging so weit gesenkt werden konnten, dass letztlich die dVPCT im Mittel 1569 mGycm von insgesamt 2243m Gycm, oder 70% der Gesamtdosis entsprachen.

Insgesamt wurde in dieser Studie ca. das doppelte DLP (2234 mGym) der aktuell gültigen diagnostischen Referenzwerte von 2016 (1150 mGycm) benötigt. Diese Referenzwerte wurden jedoch erst nach Abschluss der Studienpatientenakquise veröffentlicht.

Um die aktuellen und die in Zukunft sehr wahrscheinlich noch weiter gesenkten Referenzwerte trotz zusätzlicher Perfusionssequenzen einhalten zu können, ist es nötig, weitere Fortschritte in der Optimierung der CT-Protokolle zur Dosisenkung zu erreichen<sup>102, 148</sup>.

#### 4.4.2.2 Wahl der AIF und der ROI

Auch in der Perfusion am Computertomographen spielt die Wahl und Lage der ROI und der AIF eine Rolle. Bisher gibt es hierzu jedoch keine einheitlichen Vorgaben<sup>86</sup>. Goh et al. untersuchten 2008 den Einfluss der ROI auf die quantitative Analyse der Perfusionsparameter beim Kolorektalen Karzinom. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine ROI, die das gesamte Karzinom auf einer Schicht erfasst, zuverlässiger ist, als mehrere kleinere ROIs in verschiedenen Teilen des Karzinoms<sup>99</sup>. Nach diesem Prinzip wurden in der Studie von Kim et al. jeweils drei ROIs in den Karzinomen platziert<sup>143</sup>. Kino et al. untersuchten die Messung in einzelnen Karzinomsegmenten, im Vergleich zur Messung im kompletten Karzinom. Dies geschah jeweils vor, während und nach der Radiochemotherapie. Sie legten die Segment-ROIs in die Teile des Karzinoms, die besonders stark durchblutet wurden. So konnten sie zeigen, dass mit dieser Methode das Ansprechen auf die Therapie besser beurteilt werden kann<sup>117</sup>. Andere Autoren empfehlen die ROI so an das Karzinom anzupassen, dass nekrotische Areale ausgespart werden. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit, das komplette Volumen eines Karzinoms zu analysieren. Garcia-Figueiras et al. vertreten die Meinung, dass dieses Verfahren am ehesten an den wahren Wert der Perfusion heranreicht<sup>81</sup>.

Bezüglich der AIF wird empfohlen, dass diese in einer zuführenden Arterie, oder in einer direkt neben dem zu untersuchendem Gewebe verlaufenden Arterie liegen sollte<sup>81</sup>. Diese Kriterien haben die meisten Autoren in der Wahl ihrer AIF befolgt<sup>117, 140-142, 146</sup>. Um systematische Fehler möglichst konstant zu halten, wurde in dieser Studie die ROI der AIF in der CT-Perfusionsmessung an die gleiche Stelle gelegt, an der sie für die MR-Perfusionsmessung gelegt wurde, nämlich in die linke oder rechte Arteria iliaca externa. Allerdings ist dies nur eine ungefähre Annäherung an die wahre AIF, da die Arteria iliaca externa nicht direkt das Rektum versorgt (siehe Abbildung 1.2). Erschwerend kommt hinzu, dass die Beckenarterien häufig stenosierende, atherosklerotische Veränderungen aufweisen, welche die Flussdynamik im Gefäß ändern und die AIF zusätzlich verfälschen können. Es gibt viele Ansätze, um die Abweichung vom wahren Wert durch die Berechnung der AIF zu minimieren. So ist es möglich, eine halbautomatisch gemittelte AIF aller Gefäße, die in der Perfusionssequenz abgebildet sind, zu verwenden<sup>133</sup>. Diese Variante der AIF-Berechnung war jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit.

#### 4.4.2.3 Relative Vergleichbarkeit

Eine weitere Limitation besteht darin, dass es bisher nur eine geringe Anzahl an Studien gibt, welche die CT-Perfusion am Rektumkarzinom untersucht haben. Außerdem sind in diesen Studien jeweils nur geringe Patientenkohorten mit 17 bis 44 Patienten untersucht worden. Da die technische Entwicklung schnell voranschreitet, wurden diese Studien mit unterschiedlich moderner Hardware und Software durchgeführt. Außerdem ist bekannt, dass die Ergebnisse einer Perfusionsanalyse

bereits zwischen verschiedenen Versionen der Perfusionssoftware variieren können, auch wenn alle anderen Variablen im Untersuchungsaufbau konstant bleiben<sup>149</sup>.

#### 4.4.2.4 Kontrastmittelbolus

Ein wichtiger Nachteil der CT-Perfusion liegt in der Notwendigkeit eines zweiten intravenösen Kontrastmittelbolus.

Diesen Nachteil haben einige Autoren umgangen, indem sie das Gebiet für die Perfusionsuntersuchung auf nativen Bildern markierten<sup>117, 140, 142, 145</sup>. Allerdings war es ein Ziel dieser Studie, den Mehrwert eines in die kontrastmittelgestützte CT-Staging-Untersuchung integrierten Perfusionsscans über die Tumorregion zu evaluieren. Darum verfolgten wir den Ansatz, eine konventionelle Kontrastmittelmenge aufzuteilen und machten uns hierbei die Möglichkeiten der Einsparung von Kontrastmittel in Standard-Staging-Untersuchungen aufgrund des exzellenten Bildkontrastes am high-end Scanner zunutze.

#### 4.5 Analyse des Vergleichs von CT- und MRT-Perfusion

Ziel dieser Studie ist es, die quantitativen Parameter der CT- und MRT-Perfusion beim Rektumkarzinom zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass die berechneten Werte (siehe Tabelle 3.15, Tabelle 3.16, Tabelle 3.17) nicht miteinander korrelieren.

Die Patienten erhielten ihre CT- und MRT-Untersuchung in einem zeitlichen Abstand von höchstens 14 Tagen. Die Untersuchungen wurden mit unterschiedlichen Kontrastmittel-Injektionsprotokollen und unterschiedlichen Scanprotokollen durchgeführt, um die Messung in der jeweiligen Modalität zu optimieren. Die ROIs wurden in identische Regionen der Tumoren gelegt. Da sich die verwendeten Kontrastmittel gleich nach extravasal verteilen<sup>102, 129</sup>, ist es möglich, in beiden Verfahren zur Berechnung der Perfusionsparameter die Fast-Deconvolution-Methode anzuwenden.

In beiden Verfahren wurden die Messungen zweifach ausgeführt. Hierbei fallen die Unterschiede in der Variabilität der Messwerte auf. Alle in der Perfusions-CT erhobenen Perfusionsparameter haben eine geringere Variabilität als die Perfusionsparameter der Perfusions-MRT. Die Parameter in der CT-Perfusion konnten jeweils in einer zweiten Messung des Karzinomgewebes, der Darmwand und des Muskelgewebes mit minimalen Unterschieden reproduziert werden. Die aufeinander folgenden Messungen im MRT weisen teilweise erhebliche Unterschiede auf.

Kierkels et al. sind die einzigen Autoren, die ebenfalls die Korrelation von Perfusionsuntersuchungen am Rektumkarzinom in MRT und CT untersuchten<sup>150</sup>. Sie verwendeten einen 40-Zeilen-Multidetektor-CT und untersuchten 15 Patienten mit gesichertem Rektumkarzinom. Sie verwendeten ein KM mit 300mg Iod pro Milliliter und eine Injektionsrate von 3 ml/s. Sie scannten mit 80 kVp und 140mAs, im Ein-Sekunden-Takt, für 100 Sekunden, 12 statische Schichten mit jeweils 2,4 mm Schichtdicke. Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3-Tesla-Gerät durchgeführt. Die Ausrichtung der Achsen wurde so gewählt, dass die Schichten mit den der vorher durchgeführten CT-Untersuchung identisch sind. Es wurden 10 Schichten mit jeweils 8 mm Schichtdicke akquiriert. Das gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurde mit einer Flussrate von 1 ml/s injiziert. Für die Berechnung der Perfusionsparameter wurden die AIF und das Karzinomvolumen (VOI) automatisch von der verwendeten Software in die rechte Arteria iliaca externa und entlang der Karzinomgrenzen gelegt. Anschließend korrigierte ein erfahrener Radiologe die AIF und die VOI. Zur Kontrolle wurden zusätzlich bei jedem Patienten eine ROI in die Glutealmuskulatur gelegt. Allerdings verwendeten sie die erweiterte Zweikompartimentanalyse nach Kety als Berechnungsgrundlage für CT- und MRT-Perfusion und erhielten dadurch andere Perfusionsparameter als in dieser Studie. Die Autoren verglichen das gesamte Volumen der Karzinome, indem sie die Perfusionsparameter für alle Voxel des Karzinoms berechneten.

Sie konnten signifikante Übereinstimmungen für einen der drei Perfusionsparameter des Karzinoms nachweisen. Im Vergleich der Glutealmuskulatur konnten keine Übereinstimmungen gefunden werden. Die Autoren schließen daraus, dass nur dieser einzige Perfusionsparameter in beiden Modalitäten vergleichbar ist und die CT-Perfusionsanalyse von Rektumkarzinomen ein geeignetes Alternativverfahren zur MRT-Perfusion ist <sup>150</sup>.

Die Autoren unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, da auch sie zu der Einschätzung gelangen, dass die CT-Perfusion eine gute Alternative zur MRT-Perfusion ist. Sie konnten sogar signifikante Übereinstimmungen zwischen beiden Verfahren nachweisen.

Im Unterschied zur vorliegenden Studie haben die Autoren das gesamte Tumorumfangen verglichen, teils eine andere AIF gewählt und verwendeten jeweils eine andere Berechnungsgrundlage und Software. Außerdem verwendeten sie stark abweichende Perfusionsprotokolle. Beide Studien konnten nur eine geringe Anzahl an Patienten einschließen.

Ähnliche Studien wurden auch an anderen Karzinomen durchgeführt. Bisdas et al. verwendeten 2008 ebenfalls die Fast-Deconvolution-Methode zur Perfusionsanalyse von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts. Sie untersuchten 17 Patienten und erhielten Ergebnisse, die sich in beiden Modalitäten nicht signifikant unterschieden. Die Autoren folgerten daraus, dass beide Verfahren austauschbar eingesetzt werden können <sup>151</sup>.

Yang et al verglichen die quantitativen Perfusionsparameter von MRT und CT am Zervixkarzinom. Bei 38 Patientinnen wurden jeweils am selben Tag beide Untersuchungen durchgeführt. Die Perfusion wurde mittels Tofts-Modell berechnet. Die quantitativ ermittelten Parameter unterschieden sich zwischen den beiden Methoden signifikant, auch wenn die Perfusionsmaps ähnliche Morphologien aufwiesen. Sie schlussfolgerten, dass die Verfahren zwar signifikant unterschiedliche Ergebnisse erhalten, aber trotzdem ähnliche physiologische Variablen bestimmen. Da es keinen festgelegten Goldstandard gibt, könne man nicht sagen, welche Perfusionsmessung die Genauere sei <sup>152</sup>.

Kim et al. untersuchten 2013 ebenfalls die Perfusionsparameter am Zervixkarzinom von 37 Patientinnen. Sie verwendeten jeweils die gleiche AIF als Berechnungsgrundlage für die MRT- und CT-Analyse und werteten die Perfusionen mittels Tofts-Modell aus. So konnten sie eine breite Übereinstimmung zwischen MRT und CT-Ergebnissen feststellen. Daher gehen sie davon aus, dass man die zwei Methoden äquivalent einsetzen kann <sup>153</sup>.

Weitere Studien zeigen, dass die Ergebnisse einer Perfusionsanalyse auch bei konstantem mathematischem Modell innerhalb einer Modalität schwanken können, sollte beispielsweise die zeitliche Auflösung, die Akquisitions-Intervalle, oder die Gesamt-Akquisitionszeit bei Verwendung des Shuttle-Modus im CT verändert werden <sup>102, 154</sup>.

Es ist deutlich zu sehen, dass die Autoren zu unterschiedlichsten Ergebnissen bei verschiedenen Tumorentitäten kommen. Die Autoren verwendeten unterschiedlichste

MRT- und CT-Geräte, Perfusionsprotokolle, Auswahlkriterien für die AIF und die ROI, sowie Modelle zur Berechnung der Perfusionsparameter. Daher sind weitere Studien mit größeren Patientenkohorten, vereinheitlichten Perfusionsprotokollen und einer einheitlichen Software zur Rekonstruktion der Perfusionsparameter nötig.

Keiner der Autoren konnte eine sehr gute Übereinstimmung aller Perfusionsparameter zwischen den Verfahren nachweisen. Trotzdem kann man davon ausgehen, dass die CT-Perfusion in der onkologischen Bildgebung eine attraktive Alternative zur MRT-Perfusion ist und daher anstelle dessen eingesetzt werden kann. Beachtet werden sollte, dass jeweils nur eines der beiden Verfahren z.B. im Verlauf einer Therapie an einem Patienten eingesetzt werden sollte, da die Ergebnisse desselben Patienten aus CT und MRT nicht vergleichbar sind.

Der wichtigste Vorteil der MRT-Perfusion ist das Fehlen der Strahlenbelastung für den Patienten. Ein weiterer Vorteil der MRT zur CT ist, dass Weichteilkontraste besser dargestellt werden. Allerdings gibt es bei der Untersuchung im MRT auch Nachteile. So hat das KM der MRT eine nicht-proportionale Beziehung zwischen der tatsächlichen Konzentration im Gewebe und der gemessenen Signalintensität <sup>101</sup>. Des Weiteren ist die MRT kostenintensiv und auf relativ lange Untersuchungszeiten angewiesen. So werden für eine Standard-Staginguntersuchung mit zusätzlicher Perfusionsuntersuchung insgesamt etwa 40 Minuten benötigt <sup>150</sup>. Hinzu kommt eine limitierte Verfügbarkeit von perfusionsfähigen Scannern in kleineren und mittelgroßen Kliniken. Insbesondere für die Perfusionsuntersuchungen im Becken bei Prostata- und Rektumkarzinomen eignen sich vor allem 3 Tesla Geräte.

Zu den relativen oder absoluten Kontraindikationen zählen bestimmte Schrittmacher- und Cochleaimplantate, Metallteile im Körper und auch Klaustrophobie. Des Weiteren darf das Gadolinium-haltige Kontrastmittel der MRT bei manifester Niereninsuffizienz aufgrund des Risikos einer Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose nicht gegeben werden.

Für die CT-Bildgebung wiederum gibt es nur wenige allgemeine Kontraindikationen. Diese liegen hauptsächlich in der Gabe des jodhaltigen Kontrastmittels. Es kann allergische Reaktionen, Nierenversagen oder eine thyreotoxische Krise auslösen. Daher ist die CT-Untersuchung für eine größere Breite der Bevölkerung zugänglich <sup>101</sup>. Außerdem hat das KM der CT-Bildgebung gegenüber der MRT-Bildgebung den Vorteil der nahezu linearen Beziehung zwischen der kontrastmittelinduziert ansteigenden Dichte und der tatsächlichen, lokalen KM-Konzentration. Die Perfusionsuntersuchung ist im CT nun als ethisch vertretbare Alternative nutzbar geworden, da sie durch technische Weiterentwicklungen mit einer deutlich geringeren Strahlenbelastung einhergeht.

Die CT-Perfusion stellt sich im Vergleich zur MRT-Perfusion auf Basis dieser Arbeit als das robustere der beiden Verfahren, mit einer geringeren Variabilität und einer ausgesprochen guten Möglichkeit der Abgrenzung von Karzinomgewebe zu gesundem Gewebe, dar. Ein weiterer klarer Vorteil ist die Kürze einer CT-Untersuchung, selbst wenn eine Perfusionssequenz inkludiert wird. So kann eine Perfusionsuntersuchung in der CT in rund fünf Minuten vollständig abgeschlossen

werden. Nach dem Prinzip des One-Stop-Shop kann, mit dieser vernachlässigbar kurzen zusätzlichen Untersuchungszeit unter Berücksichtigung der oben erwähnten Wartezeit zwischen den zwei Kontrastmittelgaben, die Perfusionsuntersuchung in eine Standard-CT-Staging Untersuchung integriert werden. Dies ist besonders dann von Vorteil, wenn die Patienten kritisch krank sind, da sie nur sehr kurze Zeit bewegungslos liegen müssen.

#### 4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die MRT-Perfusionsuntersuchung ist ein diagnostisch wertvolles Verfahren, soweit es keine Einschränkungen durch dessen Verfügbarkeit oder Kontraindikationen von Seiten des Patienten gibt.

Die in der CT-Perfusion und MRT-Perfusion erhobenen absoluten Perfusionswerte bei Rektumkarzinomen sind intermodal nicht vergleichbar. Daher ist darauf zu achten, dass innerhalb eines Patienten im Verlaufe der Erkrankung nicht zwischen den Verfahren gewechselt wird.

Die Durchführung der Perfusionsuntersuchung des Rektumkarzinoms am Computertomographen ist eine valide Alternative zu der etablierten Perfusionsuntersuchung in der Magnetresonanztomographie, insbesondere falls Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT bestehen. Zudem lässt sie eine stabilere und robustere Reproduktion mit einer geringeren Variabilität der Perfusionsparameter zu.

Bei maximaler Standardisierung der Patientenvorbereitung, identischer Lagerung des Patienten, identischem Scanprotokoll, identischen Kontrastmittelinjektionsprotokollen, sowie identischer Perfusionsauswertung können die Perfusionsergebnisse in der CT-Perfusion gut zwischen einzelnen Patienten, zwischen verschiedenen Messungen und sogar zwischen verschiedenen Zentren reproduziert werden.

Die CT-Perfusion ermöglicht mithilfe der Perfusionsparameter Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität zuverlässig zwischen gesundem und erkranktem Gewebe zu unterscheiden. In der MRT-Perfusion ist dies mithilfe der Perfusionsparameter Plasmafluss und Plasmavolumen möglich. Die mittlere Durchflusszeit ist, auf Basis der Daten dieser Studie, bei beiden Modalitäten kein hilfreicher Parameter.

Die ergänzende Durchführung der CT-Perfusionssequenz würde sich im Sinne des One-Stop-Shop-Prinzips z.B. im Rahmen des Stagings und Re-Stagings in der Neoadjuvanz-Situation zur Beurteilung des intraindividuellen Therapieansprechens mit nur gering erhöhtem zeitlichem Aufwand und ohne die Untersuchung mit einer weiteren Modalität, jedoch mit dem Nachteil einer höheren Strahlenbelastung, anbieten.

Leider gestaltet sich die Übernahme der CT-Perfusionsprotokolle in ihrer aktuellen Form in Standard-Staging-CT Untersuchungen aufgrund der geringen Verfügbarkeit von high-end Scannern und fehlenden standardisierten Protokollen als Herausforderung. Hier sind weitere Anstrengungen vonseiten der Gerätehersteller, der CT-Forschung, aber auch vonseiten der radiologischen Fachgesellschaften nötig, um die Voraussetzungen zu schaffen, dieses Anwendungsgebiet für Patienten mit Rektumkarzinom zugänglich zu machen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Wert von quantitativen Perfusionsparametern in der CT-Perfusion im Vergleich zur etablierten Methode der MRT-Perfusion, bei der initialen Diagnostik des Rektumkarzinoms zu untersuchen.

In diesem Sinne wurde die jeweilige Variabilität der absoluten quantitativen Perfusionsmesswerte, ihre Reproduzierbarkeit und die Differenzierung von gesunder Darmwand und Tumorgewebe verglichen.

Zu diesem Zweck erhielten 20 Patienten mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom zwischen Dezember 2013 und März 2016 im Rahmen der klinisch indizierten Ausbreitungsdiagnostik mit einem high-end Dual-Source-CT-Scanner der dritten Generation und Lokal-Stagings mit einem 3 Tesla MRT des Beckens jeweils eine zusätzliche CT- und MRT-Perfusionsuntersuchung.

Durch Rotation und Angulierung der CT-Datensätze war es möglich die Akquisition der Perfusionsparameter in übereinstimmenden Arealen auf identischen Schichten der CT- und MRT-Bilder durchzuführen. In der MRT-Perfusion wurden die Perfusionsparameter Plasmafluss (PF), Plasmavolumen (PV) und mittlere Durchflusszeit (MTT) für das Karzinom und die gesunde Rektumwand ermittelt. In der CT-Perfusion wurden analog die Perfusionsparameter Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV), mittlere Durchflusszeit (MTT) und Gefäßpermeabilität (P) für das Karzinom, die gesunde Rektumwand und Muskelgewebe ermittelt. Die Messungen wurden jeweils wiederholt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Perfusionsparameter PF und PV in der MRT-Perfusion und die Perfusionsparameter BF, BV und P in der CT-Perfusion geeignet sind, um sicher zwischen einem Rektumkarzinom und gesundem Gewebe zu unterscheiden. Der Perfusionsparameter MTT scheint für diese Fragestellung sowohl in der MRT-Perfusion als auch in der CT-Perfusion nicht geeignet zu sein.

Die Variabilität der einzelnen Perfusionsparameter ist in der MRT-Perfusion deutlich höher und deren Reproduzierbarkeit zwischen zwei Messungen ist deutlich geringer als in der CT-Perfusion. Weiterhin sind die Perfusionsparameter der beiden Verfahren nicht intermodal vergleichbar. Demnach sollten Verlaufskontrollen immer mit demselben Verfahren wie in der Ausgangsuntersuchung durchgeführt werden. Im Sinne des One-Stop-Shop-Prinzips bietet sich die CT-Perfusion als geeignete Alternative zu der langwierigen Untersuchung in der MRT an. Allgemein ist es wichtig, in Zukunft standardisierte Untersuchungsbedingungen zentrumsübergreifend zu schaffen. Dazu gehört die Vereinheitlichung von Untersuchungsprotokollen, Softwareprogrammen, mathematischen Modellen zur Berechnung der

Perfusionsparameter und Richtlinien für die Wahl der AIF und der Tumor-ROI bzw. VOI.

Das Dosislängenprodukt liegt für die gesamte CT-Untersuchung, also das konventionelle Staging-Protokoll am high-end CT Scanner unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Dosisersparstechniken inklusive dem Perfusionsscan, im Mittel bei ca.  $2.243 \pm 451$  mGycm. Damit war es möglich, eine Perfusionsuntersuchung in das Staging zu integrieren und dabei im Mittel nur ca. 400m Gycm über den empfohlenen Referenzwerten von 2010 für ein CT Thorax und ein biphasisches CT Abdomen inklusive Becken zu liegen.

Zusammenfassend gelangen wir zu dem Schluss, dass die CT-Perfusion bei Rektumkarzinom-Patienten mit immer weiter sinkender Strahlenbelastung durch die technischen Fortschritte der Scanner und aufgrund der guten Reproduzierbarkeit und niedrigen Variabilität eine ethisch vertretbare Alternative im Vergleich zum Referenzstandard MRT-Perfusion darstellt.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Pox, C, Aretz, S, Bischoff, SC, Graeven, U, Hass, M, Heußner, P, Hohenberger, W, Holstege, A, Hübner, J, Kolligs, F, Kreis, M, Lux, P, Ockenga, J, Porschen, R, Post, S, Rahner, N, Reinacher-Schick, A, Riemann, JF, Sauer, R, Sieg, A, Scheppach, W, Schmitt, W, Schmoll, HJ, Schulmann, K, Tannapfel, A, Schmiegel, W: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 – Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Gastroenterol*, 51: 753-854, 2013.
2. Barnes, B, Bertz, J, Buttmann-Schweiger, N, Fiebig, J, Jordan, S, Kraywinkel, K, Niemann, H, Nowossadeck, E, Poethko-Müller, C, Prütz, F, Rattay, P, Schönfeld, I, Starker, A, Wienecke, A, Wolf, U, Castell, S, Deleré, Y, Grabow, D, Kaatsch, P, Multmeier, J, Spix, C, Tenckhoff, B: *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, Berlin, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg), 2016.
3. Vignali, A, De Nardi, P: Multidisciplinary treatment of rectal cancer in 2014: where are we going? *World J Gastroenterol*, 20: 11249-11261, 2014.
4. Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. In: KREBSERKRANKUNGEN, G. B. Ü. F. V. (Ed.), 2017.
5. Stolte, M, Rüschoff, J, Kreipe, HH: Teil 2: Verdauungstrakt und Peritoneum. In: *Pathologie*. edited by KLÖPPEL, G., KREIPE, H. H., REMMELE, W., Berlin, Springer, 2013.
6. Kapiteijn, E, Marijnen, CAM, Nagtegaal, ID, Putter, H, Steup, WH, Wiggers, T, Rutten, HJT, Pahlman, L, Glimelius, B, van Krieken, JHJM, Leer, JWH, van de Velde, CJH: Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 345: 638-646, 2001.
7. Marijnen, CA, van de Velde, CJ, Putter, H, van den Brink, M, Maas, CP, Martijn, H, Rutten, HJ, Wiggers, T, Kranenbarg, EK, Leer, JW, Stiggelbout, AM: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 23: 1847-1858, 2005.
8. Peeters, KC, van de Velde, CJ, Leer, JW, Martijn, H, Junggeburst, JM, Kranenbarg, EK, Steup, WH, Wiggers, T, Rutten, HJ, Marijnen, CA: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*, 23: 6199-6206, 2005.
9. Sauer, R, Liersch, T, Merkel, S, Fietkau, R, Hohenberger, W, Hess, C, Becker, H, Raab, HR, Villanueva, MT, Witzigmann, H, Wittekind, C, Beissbarth, T, Rodel, C: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 30: 1926-1933, 2012.

10. Sebag-Montefiore, D, Stephens, RJ, Steele, R, Monson, J, Grieve, R, Khanna, S, Quirke, P, Couture, J, de Metz, C, Myint, AS, Bessell, E, Griffiths, G, Thompson, LC, Parmar, M: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 373: 811-820, 2009.
11. Roh, MS, Colangelo, LH, O'Connell, MJ, Yothers, G, Deutsch, M, Allegra, CJ, Kahlenberg, MS, Baez-Diaz, L, Ursiny, CS, Petrelli, NJ, Wolmark, N: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*, 27: 5124-5130, 2009.
12. van Gijn, W, Marijnen, CA, Nagtegaal, ID, Kranenbarg, EM, Putter, H, Wiggers, T, Rutten, HJ, Pahlman, L, Glimelius, B, van de Velde, CJ, Dutch Colorectal Cancer, G: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 12: 575-582, 2011.
13. Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, Rodel, C, Wittekind, C, Fietkau, R, Martus, P, Tschmelitsch, J, Hager, E, Hess, CF, Karstens, JH, Liersch, T, Schmidberger, H, Raab, R, German Rectal Cancer Study, G: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351: 1731-1740, 2004.
14. Wagman, R, Minsky, BD, Cohen, AM, Guillem, JG, Paty, PP: Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42: 51-57, 1998.
15. Gerard, JP, Conroy, T, Bonnetain, F, Bouche, O, Chapet, O, Closon-Dejardin, MT, Untereiner, M, Leduc, B, Francois, E, Maurel, J, Seitz, JF, Buecher, B, Mackiewicz, R, Ducreux, M, Bedenne, L: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*, 24: 4620-4625, 2006.
16. Kachnic, LA: Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol*, 33: S64-69, 2006.
17. Liu, SX, Zhou, ZR, Chen, LX, Yang, YJ, Hu, ZD, Zhang, TS: Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16: 5755-5762, 2015.
18. Bujko, K, Nowacki, MP, Nasierowska-Guttmejer, A, Michalski, W, Bebenek, M, Kryj, M: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 93: 1215-1223, 2006.
19. Ngan, SY, Burmeister, B, Fisher, RJ, Solomon, M, Goldstein, D, Joseph, D, Ackland, SP, Schache, D, McClure, B, McLachlan, SA, McKendrick, J, Leong, T, Hartoepanu, C, Zalcborg, J, Mackay, J: Randomized trial of short-course

- radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*, 30: 3827-3833, 2012.
20. Bosset, JF, Collette, L, Calais, G, Mineur, L, Maingon, P, Radosevic-Jelic, L, Daban, A, Bardet, E, Beny, A, Ollier, JC, Trial, ERG: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 355: 1114-1123, 2006.
  21. Hofheinz, RD, Wenz, F, Post, S, Matzdorff, A, Laechelt, S, Hartmann, JT, Muller, L, Link, H, Moehler, M, Kettner, E, Fritz, E, Hieber, U, Lindemann, HW, Grunewald, M, Kremers, S, Constantin, C, Hipp, M, Hartung, G, Gencer, D, Kienle, P, Burkholder, I, Hochhaus, A: Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13: 579-588, 2012.
  22. Allegra, CJ, Yothers, G, O'Connell, MJ, Beart, RW, Wozniak, TF, Pitot, HC, Shields, AF, Landry, JC, Ryan, DP, Arora, A, Evans, LS, Bahary, N, Soori, G, Eakle, JF, Robertson, JM, Moore, DF, Jr., Mullane, MR, Marchello, BT, Ward, PJ, Sharif, S, Roh, MS, Wolmark, N: Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*, 107, 2015.
  23. Gerard, JP, Azria, D, Gourgou-Bourgade, S, Martel-Lafay, I, Hennequin, C, Etienne, PL, Vendrely, V, Francois, E, de La Roche, G, Bouche, O, Mirabel, X, Denis, B, Mineur, L, Berdah, JF, Mahe, MA, Becouarn, Y, Dupuis, O, Lledo, G, Seitz, JF, Bedenne, L, Juzyna, B, Conroy, T: Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*, 30: 4558-4565, 2012.
  24. Aschele, C, Cionini, L, Lonardi, S, Pinto, C, Cordio, S, Rosati, G, Artale, S, Tagliagambe, A, Ambrosini, G, Rosetti, P, Bonetti, A, Negru, ME, Tronconi, MC, Luppi, G, Silvano, G, Corsi, DC, Bochicchio, AM, Chialon, G, Gallo, M, Boni, L: Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 29: 2773-2780, 2011.
  25. Rodel, C, Graeven, U, Fietkau, R, Hohenberger, W, Hothorn, T, Arnold, D, Hofheinz, RD, Ghadimi, M, Wolff, HA, Lang-Welzenbach, M, Raab, HR, Wittekind, C, Strobel, P, Staib, L, Wilhelm, M, Grabenbauer, GG, Hoffmanns, H, Lindemann, F, Schlenska-Lange, A, Folprecht, G, Sauer, R, Liersch, T, German Rectal Cancer Study, G: Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16: 979-989, 2015.
  26. JAMA: NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*, 264: 1444-1450, 1990.
  27. Bosset, JF, Calais, G, Mineur, L, Maingon, P, Stojanovic-Rundic, S, Bensadoun, RJ, Bardet, E, Beny, A, Ollier, JC, Bolla, M, Marchal, D, Van Laethem, JL,

- Klein, V, Giralt, J, Clavere, P, Glanzmann, C, Cellier, P, Collette, L, Group, ERO: Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*, 15: 184-190, 2014.
28. Breugom, AJ, van Gijn, W, Muller, EW, Berglund, A, van den Broek, CB, Fokstuen, T, Gelderblom, H, Kapiteijn, E, Leer, JW, Marijnen, CA, Martijn, H, Meershoek-Klein Kranenbarg, E, Nagtegaal, ID, Pahlman, L, Punt, CJ, Putter, H, Roodvoets, AG, Rutten, HJ, Steup, WH, Glimelius, B, van de Velde, CJ, Cooperative Investigators of Dutch Colorectal Cancer, G, Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy, G: Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 26: 696-701, 2015.
29. Sainato, A, Cernusco Luna Nunzia, V, Valentini, V, De Paoli, A, Maurizi, ER, Lupattelli, M, Aristei, C, Vidali, C, Conti, M, Galardi, A, Ponticelli, P, Friso, ML, Iannone, T, Osti, FM, Manfredi, B, Coppola, M, Orlandini, C, Cionini, L: No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol*, 113: 223-229, 2014.
30. Glynne-Jones, R, Counsell, N, Quirke, P, Mortensen, N, Maraveyas, A, Meadows, HM, Ledermann, J, Sebag-Montefiore, D: Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*, 25: 1356-1362, 2014.
31. Heald, RJ, Husband, EM, Ryall, RD: The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 69: 613-616, 1982.
32. Arbman, G, Nilsson, E, Hallbook, O, Sjudahl, R: Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 83: 375-379, 1996.
33. Enker, WE: Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*, 29: 127-133, 1997.
34. Heald, RJ, Karanjia, ND: Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg*, 16: 848-857, 1992.
35. Law, WL, Chu, KW: Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg*, 240: 260-268, 2004.
36. Scott, N, Jackson, P, al-Jaberi, T, Dixon, MF, Quirke, P, Finan, PJ: Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*, 82: 1031-1033, 1995.
37. Reynolds, JV, Joyce, WP, Dolan, J, Sheahan, K, Hyland, JM: Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg*, 83: 1112-1115, 1996.

38. Winde, G, Nottberg, H, Keller, R, Schmid, KW, Bunte, H: Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum*, 39: 969-976, 1996.
39. Ptok, H, Marusch, F, Meyer, F, Schubert, D, Koeckerling, F, Gastinger, I, Lippert, H, Colon/Rectal Cancer Study, G: Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg*, 142: 649-655; discussion 656, 2007.
40. Habr-Gama, A, Perez, RO, Nadalin, W, Sabbaga, J, Ribeiro, U, Jr., Silva e Sousa, AH, Jr., Campos, FG, Kiss, DR, Gama-Rodrigues, J: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 240: 711-717; discussion 717-718, 2004.
41. Maas, M, Beets-Tan, RG, Lambregts, DM, Lammering, G, Nelemans, PJ, Engelen, SM, van Dam, RM, Jansen, RL, Sosef, M, Leijtens, JW, Hulsewe, KW, Buijsen, J, Beets, GL: Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 29: 4633-4640, 2011.
42. Quirke, P, Dixon, MF: The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis*, 3: 127-131, 1988.
43. Mercury, SG: Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*, 333: 779, 2006.
44. Adam, IJ, Mohamdee, MO, Martin, IG, Scott, N, Finan, PJ, Johnston, D, Dixon, MF, Quirke, P: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*, 344: 707-711, 1994.
45. Hall, NR, Finan, PJ, al-Jaberi, T, Tsang, CS, Brown, SR, Dixon, MF, Quirke, P: Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum*, 41: 979-983, 1998.
46. Tudyka, V, Blomqvist, L, Beets-Tan, RG, Boelens, PG, Valentini, V, van de Velde, CJ, Dieguez, A, Brown, G: EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol*, 40: 469-475, 2014.
47. Vreugdenburg, TD, Ma, N, Duncan, JK, Riitano, D, Cameron, AL, Maddern, GJ: Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 31: 1739-1749, 2016.
48. Kijima, S, Sasaki, T, Nagata, K, Utano, K, Lefor, AT, Sugimoto, H: Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*, 20: 16964-16975, 2014.

49. Wiggins, MG, Shahtahmasebi, G, Aroori, S, Bowles, MJ, Jackson, SA, Stell, DA: Assessment of the value of MRI scan in addition to CT in the pre-operative staging of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Cancer*, 45: 146-153, 2014.
50. van de Velde, CJ, Boelens, PG, Borrás, JM, Coebergh, JW, Cervantes, A, Blomqvist, L, Beets-Tan, RG, van den Broek, CB, Brown, G, Van Cutsem, E, Espin, E, Haustermans, K, Glimelius, B, Iversen, LH, van Krieken, JH, Marijnen, CA, Henning, G, Gore-Booth, J, Meldolesi, E, Mroczkowski, P, Nagtegaal, I, Naredi, P, Ortiz, H, Pahlman, L, Quirke, P, Rodel, C, Roth, A, Rutten, H, Schmoll, HJ, Smith, JJ, Tanis, PJ, Taylor, C, Wibe, A, Wiggers, T, Gambacorta, MA, Aristei, C, Valentini, V: EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*, 50: 1 e1-1 e34, 2014.
51. Raman, SP, Chen, Y, Fishman, EK: Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET. *J Gastrointest Oncol*, 6: 172-184, 2015.
52. Nicholls, RJ, Mason, AY, Morson, BC, Dixon, AK, Fry, IK: The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg*, 69: 404-409, 1982.
53. Barillari, P, Ramacciato, G, De Angelis, R, Gozzo, P, Indinnimeo, M, Valabrega, S, Aurello, P, Fegiz, G: Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*, 156: 163-166, 1990.
54. Chen, HS, Sheen-Chen, SM: Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*, 43: 1093-1099, 2000.
55. Pickhardt, PJ, Choi, JR, Hwang, I, Butler, JA, Puckett, ML, Hildebrandt, HA, Wong, RK, Nugent, PA, Mysliwiec, PA, Schindler, WR: Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*, 349: 2191-2200, 2003.
56. Isbert, C, Germer, CT: [Impact of endoscopy and endosonography on local staging of rectal carcinoma]. *Chirurg*, 83: 430-438, 2012.
57. Puli, SR, Bechtold, ML, Reddy, JB, Choudhary, A, Antillon, MR, Brugge, WR: How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 16: 254-265, 2009.
58. Puli, SR, Bechtold, ML, Reddy, JB, Choudhary, A, Antillon, MR: Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*, 55: 1221-1229, 2010.
59. Li, XT, Zhang, XY, Sun, YS, Tang, L, Cao, K: Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95: e5333, 2016.

60. Marusch, F, Ptok, H, Sahm, M, Schmidt, U, Ridwelski, K, Gastinger, I, Lippert, H: Endorectal ultrasound in rectal carcinoma--do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*, 43: 425-431, 2011.
61. Puli, SR, Reddy, JB, Bechtold, ML, Choudhary, A, Antillon, MR, Brugge, WR: Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 16: 1255-1265, 2009.
62. Marone, P, de Bellis, M, D'Angelo, V, Delrio, P, Passananti, V, Di Girolamo, E, Rossi, GB, Rega, D, Tracey, MC, Tempesta, AM: Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc*, 7: 688-701, 2015.
63. Landmann, RG, Wong, WD, Hoepfl, J, Shia, J, Guillem, JG, Temple, LK, Paty, PB, Weiser, MR: Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*, 50: 1520-1525, 2007.
64. Schafer, AO: [Local imaging of rectal cancer--update 2015: MRI as imaging biomarker]. *Radiologe*, 55: 1015-1026; quiz 1027-1018, 2015.
65. Schafer, AO, Langer, M, Baumann, T: [The role of cross-sectional imaging in staging of rectal cancer]. *Chirurg*, 83: 439-447, 2012.
66. Battersby, NJ, How, P, Moran, B, Stelzner, S, West, NP, Branagan, G, Strassburg, J, Quirke, P, Tekkis, P, Pedersen, BG, Gudgeon, M, Heald, B, Brown, G, Group, MIS: Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg*, 263: 751-760, 2016.
67. Al-Sukhni, E, Milot, L, Fruitman, M, Beyene, J, Victor, JC, Schmocker, S, Brown, G, McLeod, R, Kennedy, E: Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 19: 2212-2223, 2012.
68. Park, JS, Jang, YJ, Choi, GS, Park, SY, Kim, HJ, Kang, H, Cho, SH: Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum*, 57: 32-38, 2014.
69. Iannicelli, E, Di Renzo, S, Ferri, M, Pillozzi, E, Di Girolamo, M, Saporì, A, Ziparo, V, David, V: Accuracy of high-resolution MRI with lumen distention in rectal cancer staging and circumferential margin involvement prediction. *Korean J Radiol*, 15: 37-44, 2014.
70. Schaefer, O, Oeksuez, MO, Lohrmann, C, Langer, M: Differentiation of anal sphincters with high-resolution magnetic resonance imaging using contrast-enhanced fast low-angle shot 3-dimensional sequences. *J Comput Assist Tomogr*, 28: 174-179, 2004.

71. Moreno, CC, Sullivan, PS, Mittal, PK: MRI Evaluation of Rectal Cancer: Staging and Restaging. *Curr Probl Diagn Radiol*, 46: 234-241, 2017.
72. Kalender, WA, Seissler, W, Klotz, E, Vock, P: Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*, 176: 181-183, 1990.
73. Ohnesorge, B, Flohr, T, Schaller, S, Klingenbeck-Regn, K, Becker, C, Schopf, UJ, Bruning, R, Reiser, MF: [The technical bases and uses of multi-slice CT]. *Radiologe*, 39: 923-931, 1999.
74. Flohr, TG, McCollough, CH, Bruder, H, Petersilka, M, Gruber, K, Suss, C, Grasruck, M, Stierstorfer, K, Krauss, B, Raupach, R, Primak, AN, Kuttner, A, Achenbach, S, Becker, C, Kopp, A, Ohnesorge, BM: First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*, 16: 256-268, 2006.
75. Eibel, R, Bruning, R, Schopf, UJ, Leimeister, P, Stadie, A, Reiser, MF: [Image analysis in multislice spiral CT of the lung with MPR and MIP reconstructions]. *Radiologe*, 39: 952-957, 1999.
76. Ney, DR, Fishman, EK, Magid, D, Kuhlman, JE: Interactive real-time multiplanar CT imaging. *Radiology*, 170: 275-276, 1989.
77. Wolberink, SV, Beets-Tan, RG, de Haas-Kock, DF, van de Jagt, EJ, Span, MM, Wiggers, T: Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum*, 52: 928-934, 2009.
78. Ippolito, D, Drago, SG, Franzesi, CT, Fior, D, Sironi, S: Rectal cancer staging: Multidetector-row computed tomography diagnostic accuracy in assessment of mesorectal fascia invasion. *World J Gastroenterol*, 22: 4891-4900, 2016.
79. Li, XT, Sun, YS, Tang, L, Cao, K, Zhang, XY: Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*, 17: O129-135, 2015.
80. Brown, G, Richards, CJ, Bourne, MW, Newcombe, RG, Radcliffe, AG, Dallimore, NS, Williams, GT: Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*, 227: 371-377, 2003.
81. Garcia-Figueiras, R, Goh, VJ, Padhani, AR, Baleato-Gonzalez, S, Garrido, M, Leon, L, Gomez-Caamano, A: CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR American journal of roentgenology*, 200: 8-19, 2013.
82. Zollner, FG, Gaa, T, Zimmer, F, Ong, MM, Riffel, P, Hausmann, D, Schoenberg, SO, Weis, M: [Quantitative perfusion imaging in magnetic resonance imaging]. *Radiologe*, 56: 113-123, 2016.
83. Carmeliet, P, Jain, RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407: 249-257, 2000.

84. Figueiras, RG, Padhani, AR, Goh, VJ, Vilanova, JC, Gonzalez, SB, Martin, CV, Caamano, AG, Naveira, AB, Choyke, PL: Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *Radiographics*, 31: 2059-2091, 2011.
85. Kambadakone, AR, Sahani, DV: Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am*, 47: 161-178, 2009.
86. Miles, KA, Lee, TY, Goh, V, Klotz, E, Cuenod, C, Bisdas, S, Groves, AM, Hayball, MP, Alonzi, R, Brunner, T, Experimental Cancer Medicine Centre Imaging Network, G: Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*, 22: 1430-1441, 2012.
87. Mendichovszky, IA, Cutajar, M, Gordon, I: Reproducibility of the aortic input function (AIF) derived from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) of the kidneys in a volunteer study. *Eur J Radiol*, 71: 576-581, 2009.
88. Cutajar, M, Mendichovszky, IA, Tofts, PS, Gordon, I: The importance of AIF ROI selection in DCE-MRI renography: reproducibility and variability of renal perfusion and filtration. *Eur J Radiol*, 74: e154-160, 2010.
89. Sourbron, SP, Buckley, DL: Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed*, 26: 1004-1027, 2013.
90. Sourbron, S: Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol*, 76: 304-313, 2010.
91. Sourbron, SP, Buckley, DL: Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Phys Med Biol*, 57: R1-33, 2012.
92. Zollner, FG, Weisser, G, Reich, M, Kaiser, S, Schoenberg, SO, Sourbron, SP, Schad, LR: UMMPerfusion: an open source software tool towards quantitative MRI perfusion analysis in clinical routine. *J Digit Imaging*, 26: 344-352, 2013.
93. European Society of, R: ESR Position Paper on Imaging Biobanks. *Insights Imaging*, 6: 403-410, 2015.
94. Miles, KA, Hayball, M, Dixon, AK: Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet*, 337: 643-645, 1991.
95. Götti, R, Alkadhi, H: CT-Perfusion. In: *Wie funktioniert CT?* edited by ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P., SCHEFFEL, H., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, pp 179 - 186.
96. Stiller, W: [Principles of multidetector-row computed tomography. Part 2: determinants of radiation exposure and current technical developments]. *Radiologe*, 51: 1061-1076; quiz 1077-1068, 2011.
97. Meijerink, MR, van Waesberghe, JH, van der Weide, L, van den Tol, P, Meijer, S, van Kuijk, C: Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol*, 18: 2345-2354, 2008.

98. Sudarski, S, Shi, J, Schmid-Bindert, G, Manegold, C, Pilz, LR, Zhou, C, Schoenberg, SO, Henzler, T: Dynamic volume perfusion computed tomography parameters versus RECIST for the prediction of outcome in lung cancer patients treated with conventional chemotherapy. *J Thorac Oncol*, 10: 164-171, 2015.
99. Goh, V, Halligan, S, Gharpuray, A, Wellsted, D, Sundin, J, Bartram, CI: Quantitative assessment of colorectal cancer tumor vascular parameters by using perfusion CT: influence of tumor region of interest. *Radiology*, 247: 726-732, 2008.
100. Sodickson, A: Strategies for reducing radiation exposure in multi-detector row CT. *Radiol Clin North Am*, 50: 1-14, 2012.
101. Brix, G, Lechel, U, Nekolla, E, Griebel, J, Becker, C: Radiation protection issues in dynamic contrast-enhanced (perfusion) computed tomography. *Eur J Radiol*, 84: 2347-2358, 2015.
102. Klotz, E, Haberland, U, Glatting, G, Schoenberg, SO, Fink, C, Attenberger, U, Henzler, T: Technical prerequisites and imaging protocols for CT perfusion imaging in oncology. *Eur J Radiol*, 84: 2359-2367, 2015.
103. Sahani, DV, Holalkere, NS, Mueller, PR, Zhu, AX: Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology*, 243: 736-743, 2007.
104. Kim, SH, Kamaya, A, Willmann, JK: CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology*, 272: 322-344, 2014.
105. Schraml, C, Kaufmann, S, Rempp, H, Syha, R, Ketelsen, D, Notohamiprodjo, M, Nikolaou, K: Imaging of HCC-Current State of the Art. *Diagnostics (Basel)*, 5: 513-545, 2015.
106. Shi, J, Schmid-Bindert, G, Fink, C, Sudarski, S, Apfaltrer, P, Pilz, LR, Liu, B, Haberland, U, Klotz, E, Zhou, C, Schoenberg, SO, Henzler, T: Dynamic volume perfusion CT in patients with lung cancer: baseline perfusion characteristics of different histological subtypes. *Eur J Radiol*, 82: e894-900, 2013.
107. Sitartchouk, I, Roberts, HC, Pereira, AM, Bayanati, H, Waddell, T, Roberts, TP: Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Invest Radiol*, 43: 349-358, 2008.
108. Sudarski, S, Hagelstein, C, Weis, M, Schoenberg, SO, Apfaltrer, P: Dual-energy snap-shot perfusion CT in suspect pulmonary nodules and masses and for lung cancer staging. *Eur J Radiol*, 84: 2393-2400, 2015.
109. Goh, V, Halligan, S, Taylor, SA, Burling, D, Bassett, P, Bartram, CI: Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria--initial experience. *Radiology*, 242: 456-462, 2007.

110. Yao, J, Yang, ZG, Chen, HJ, Chen, TW, Huang, J: Gastric adenocarcinoma: can perfusion CT help to noninvasively evaluate tumor angiogenesis? *Abdom Imaging*, 36: 15-21, 2011.
111. Granata, V, Fusco, R, Catalano, O, Setola, SV, de Lutio di Castelguidone, E, Piccirillo, M, Palaia, R, Grassi, R, Granata, F, Izzo, F, Petrillo, A: Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. *Infect Agent Cancer*, 11: 57, 2016.
112. Klauss, M, Stiller, W, Fritz, F, Kieser, M, Werner, J, Kauczor, HU, Grenacher, L: Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*, 36: 237-242, 2012.
113. Zhang, G, Sun, H, Xue, H, Wang, Y, Liang, J, Xu, K, Wang, M, Wang, M, Jin, Z: Feasibility Study of Low-dose Prostate CT Perfusion on Third-generation Dual-source CT. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 39: 101-106, 2017.
114. Bundesamt für Strahlenschutz, D: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen. *Bundesanzeiger*, 111: 2594, 2010.
115. Bundesamt für Strahlenschutz, D: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen vom 22. Juni 2016. *Bundesanzeiger*, 2016.
116. Sun, H, Xu, Y, Yang, Q, Wang, W: Assessment of tumor grade and angiogenesis in colorectal cancer: whole-volume perfusion CT. *Acad Radiol*, 21: 750-757, 2014.
117. Kino, A, Shaffer, J, Maturen, KE, Schmiedeskamp, H, Koong, AC, Chang, DT, Fleischmann, D, Kamaya, A: Perfusion CT measurements predict tumor response in rectal carcinoma. *Abdominal radiology (New York)*, 2016.
118. Nie, K, Shi, L, Yue, N, Jabbour, S, Kim, S, Mao, T, Qian, L, Hu, X, Sun, X, Niu, T: SU-F-R-48: Early Prediction of Pathological Response of Locally Advanced Rectal Cancer Using Perfusion CT: A Prospective Clinical Study. *Medical Physics*, 43: 3384-3384, 2016.
119. Dijkhoff, RA, Maas, M, Martens, MH, Papanikolaou, N, Lambregts, DM, Beets, GL, Beets-Tan, RG: Correlation between quantitative and semiquantitative parameters in DCE-MRI with a blood pool agent in rectal cancer: can semiquantitative parameters be used as a surrogate for quantitative parameters? *Abdominal radiology (New York)*, 2017.
120. Mazaheri, Y, Akin, O, Hricak, H: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: A review of current methods and applications. *World J Radiol*, 9: 416-425, 2017.
121. Kim, YE, Lim, JS, Choi, J, Kim, D, Myoung, S, Kim, MJ, Kim, KW: Perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with rectal cancer: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor expression. *Korean J Radiol*, 14: 878-885, 2013.

122. Zhang, XM, Yu, D, Zhang, HL, Dai, Y, Bi, D, Liu, Z, Prince, MR, Li, C: 3D dynamic contrast-enhanced MRI of rectal carcinoma at 3T: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor markers of tumor angiogenesis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 27: 1309-1316, 2008.
123. Attenberger, UI, Ong, MM, Rathmann, N, Doyon, F, Kienle, P, Hofheinz, RD, Pilz, LR, Dinter, DJ, Schoenberg, SO, Hausmann, D: mMRI at 3.0 T as an Evaluation Tool of Therapeutic Response to Neoadjuvant CRT in Patients with Advanced-stage Rectal Cancer. *Anticancer research*, 37: 215-222, 2017.
124. Gollub, MJ, Tong, T, Weiser, M, Zheng, J, Gonen, M, Zakian, KL: Limited accuracy of DCE-MRI in identification of pathological complete responders after chemoradiotherapy treatment for rectal cancer. *Eur Radiol*, 2016.
125. Fusco, R, Petrillo, M, Granata, V, Filice, S, Sansone, M, Catalano, O, Petrillo, A: Magnetic Resonance Imaging Evaluation in Neoadjuvant Therapy of Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review. *Radiol Oncol*, 51: 252-262, 2017.
126. Dijkhoff, RAP, Beets-Tan, RGH, Lambregts, DMJ, Beets, GL, Maas, M: Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review. *Eur J Radiol*, 95: 155-168, 2017.
127. Shen, FU, Lu, J, Chen, L, Wang, Z, Chen, Y: Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer and its correlation with tumor differentiation. *Mol Clin Oncol*, 4: 500-506, 2016.
128. Attenberger, UI, Pilz, LR, Morelli, JN, Hausmann, D, Doyon, F, Hofheinz, R, Kienle, P, Post, S, Michaely, HJ, Schoenberg, SO, Dinter, DJ: Multi-parametric MRI of rectal cancer - do quantitative functional MR measurements correlate with radiologic and pathologic tumor stages? *Eur J Radiol*, 83: 1036-1043, 2014.
129. Gaa, T, Neumann, W, Sudarski, S, Attenberger, UI, Schonberg, SO, Schad, LR, Zollner, FG: Comparison of perfusion models for quantitative T1 weighted DCE-MRI of rectal cancer. *Sci Rep*, 7: 12036, 2017.
130. Hotker, AM, Schmidtman, I, Oberholzer, K, Duber, C: Dynamic contrast enhanced-MRI in rectal cancer: Inter- and intraobserver reproducibility and the effect of slice selection on pharmacokinetic analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 40: 715-722, 2014.
131. Choi, MH, Oh, SN, Park, GE, Yeo, DM, Jung, SE: Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the rectum: Correlations between single-section and whole-tumor histogram analyses. *Diagn Interv Imaging*, 2018.
132. Tofts, PS, Brix, G, Buckley, DL, Evelhoch, JL, Henderson, E, Knopp, MV, Larsson, HB, Lee, TY, Mayr, NA, Parker, GJ, Port, RE, Taylor, J, Weisskoff, RM: Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 10: 223-232, 1999.

133. Gaa, T, Sudarski, S, Schad, L, Zöllner, F: Quantitative Perfusion Imaging in Rectal Cancer - Choice and Influence of the Arterial Input Funktion to Perfusion Parameters. *Proc Int Soc Magn Reson Med Honolulu, HI, USA*, 25: 4382, 2017.
134. Rata, M, Collins, DJ, Darcy, J, Messiou, C, Tunariu, N, Desouza, N, Young, H, Leach, MO, Orton, MR: Assessment of repeatability and treatment response in early phase clinical trials using DCE-MRI: comparison of parametric analysis using MR- and CT-derived arterial input functions. *Eur Radiol*, 26: 1991-1998, 2016.
135. Tong, T, Sun, Y, Gollub, MJ, Peng, W, Cai, S, Zhang, Z, Gu, Y: Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 42: 673-680, 2015.
136. Intven, M, Reerink, O, Philippens, ME: Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 41: 1646-1653, 2015.
137. Hotker, AM, Tarlinton, L, Mazaheri, Y, Woo, KM, Gonen, M, Saltz, LB, Goodman, KA, Garcia-Aguilar, J, Gollub, MJ: Multiparametric MRI in the assessment of response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: A comparison of morphological, volumetric and functional MRI parameters. *Eur Radiol*, 26: 4303-4312, 2016.
138. Sudarski, S, Henzler, T, Floss, T, Gaa, T, Meyer, M, Haubenreisser, H, Schoenberg, SO, Attenberger, UI: Variability and Reproducibility of 3(rd)-generation dual-source dynamic volume perfusion CT Parameters in Comparison to MR-perfusion Parameters in Rectal Cancer. *Sci Rep*, 8: 6868, 2018.
139. Leach, MO, Brindle, KM, Evelhoch, JL, Griffiths, JR, Horsman, MR, Jackson, A, Jayson, GC, Judson, IR, Knopp, MV, Maxwell, RJ, McIntyre, D, Padhani, AR, Price, P, Rathbone, R, Rustin, GJ, Tofts, PS, Tozer, GM, Vennart, W, Waterton, JC, Williams, SR, Workman, P, Pharmacodynamic/Pharmacokinetic Technologies Advisory Committee, DDOCRUK: The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer*, 92: 1599-1610, 2005.
140. Bellomi, M, Petralia, G, Sonzogni, A, Zampino, MG, Rocca, A: CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*, 244: 486-493, 2007.
141. Sahani, DV, Kalva, SP, Hamberg, LM, Hahn, PF, Willett, CG, Saini, S, Mueller, PR, Lee, TY: Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology*, 234: 785-792, 2005.
142. Hayano, K, Shuto, K, Koda, K, Yanagawa, N, Okazumi, S, Matsubara, H: Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing

- clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 52: 1624-1629, 2009.
143. Kim, JW, Jeong, YY, Chang, NK, Heo, SH, Shin, SS, Lee, JH, Hur, YH, Kang, HK: Perfusion CT in colorectal cancer: comparison of perfusion parameters with tumor grade and microvessel density. *Korean J Radiol*, 13 Suppl 1: S89-97, 2012.
144. Goh, V, Halligan, S, Hugill, JA, Gartner, L, Bartram, CI: Quantitative colorectal cancer perfusion measurement using dynamic contrast-enhanced multidetector-row computed tomography: effect of acquisition time and implications for protocols. *J Comput Assist Tomogr*, 29: 59-63, 2005.
145. Goh, V, Halligan, S, Hugill, JA, Bartram, CI: Quantitative assessment of tissue perfusion using MDCT: comparison of colorectal cancer and skeletal muscle measurement reproducibility. *AJR American journal of roentgenology*, 187: 164-169, 2006.
146. Khan, S, Goh, V, Tam, E, Wellsted, D, Halligan, S: Perfusion CT assessment of the colon and rectum: feasibility of quantification of bowel wall perfusion and vascularization. *Eur J Radiol*, 81: 821-824, 2012.
147. Goh, V, Liaw, J, Bartram, CI, Halligan, S: Effect of temporal interval between scan acquisitions on quantitative vascular parameters in colorectal cancer: implications for helical volumetric perfusion CT techniques. *AJR American journal of roentgenology*, 191: W288-292, 2008.
148. Kambadakone, AR, Sharma, A, Catalano, OA, Hahn, PF, Sahani, DV: Protocol modifications for CT perfusion (CTp) examinations of abdomen-pelvic tumors: impact on radiation dose and data processing time. *Eur Radiol*, 21: 1293-1300, 2011.
149. Goh, V, Shastry, M, Engledow, A, Reston, J, Wellsted, DM, Peck, J, Endozo, R, Rodriguez-Justo, M, Taylor, SA, Halligan, S, Groves, AM: Commercial software upgrades may significantly alter Perfusion CT parameter values in colorectal cancer. *Eur Radiol*, 21: 744-749, 2011.
150. Kierkels, RG, Backes, WH, Janssen, MH, Buijsen, J, Beets-Tan, RG, Lambin, P, Lammering, G, Oellers, MC, Aerts, HJ: Comparison between perfusion computed tomography and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77: 400-408, 2010.
151. Bisdas, S, Medov, L, Baghi, M, Konstantinou, GN, Wagenblast, J, Thng, CH, Vogl, TJ, Koh, TS: A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol*, 18: 843-850, 2008.
152. Yang, C, Stadler, WM, Karczmar, GS, Milosevic, M, Yeung, I, Haider, MA: Comparison of quantitative parameters in cervix cancer measured by dynamic contrast-enhanced MRI and CT. *Magn Reson Med*, 63: 1601-1609, 2010.

153. Kim, SM, Haider, MA, Milosevic, M, Yeung, IW: A comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging-derived measurements in patients with cervical cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*, 33: 150-161, 2013.
154. Kalra, MK, Small, WC, Torres, WE: A 45-second CT perfusion protocol for rectal cancers may not be adequate to infer vascular permeability--surface area products. *Radiology*, 238: 755-756; author reply 757-758, 2006.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name: Teresa Floß  
Geburtsdatum: 25. Mai 1990  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: ledig  
Vater: Dipl.-Staatswissenschaftler Holger Floß  
Mutter: Dipl.-Lehrerin Heike Ramps

### SCHULISCHER WERDEGANG

1997 – 2001 Friedrich-Schiller-Grundschule Berlin  
2001 – 2003 Coubertin-Gymnasium Berlin  
2003 – 2010 Heinrich-Hertz-Gymnasium Berlin  
25. Juni 2010 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2011 – SS 2013 Vorklinischer Studienabschnitt an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
6. September 2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
WS 2013 – SS 2016 Klinischer Studienabschnitt an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
13. Oktober 2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
November 2016 – Oktober 2017 Praktisches Jahr an der Universitätsmedizin Mannheim  
28. November 2017 Ärztliche Prüfung

## 8 DANKSAGUNG

**Professor Dr. med. Stefan Schönberg**, Direktor der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim danke ich für die ausgezeichnete Möglichkeit die vorliegende Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

**Professor Dr. med. Thomas Henzler**, Geschäftsführer und ärztlicher Leiter der Diagnostik München, Standort Planegg, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die richtigen Worte, die zur Entdeckung meiner Faszination für die Radiologie führten.

**Dr. med. Sonja Janssen**, Oberärztin und Leitung der Computertomographie der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim danke ich für die exzellente Betreuung dieser Arbeit sowie die ständige Hilfsbereitschaft, Geduld und die vielen wertvollen Ratschläge und Anregungen bei Problemen.

**Tanja Uhrig**, M.Sc. Computed Assisted Clinical Medicine der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit an dem gemeinsamen Thema, die vielen wertvollen Ratschläge, speziell bei physikalischen Fragestellungen.

Meinen lieben Eltern, **Frau Heike Ramps** und **Herrn Holger Floß**, möchte ich für alles danken was sie für mich getan haben und tun. All das reicht weit über diese Arbeit und das erfolgreich abgeschlossene Studium hinaus.

Ebenso danke ich meinem liebevollen Freund **Herrn Daniel Hiebel** für die dauerhafte und unendliche Geduld und Unterstützung während der Anfertigung und der Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.