



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor: Prof. Dr. Marcus R. Makowski

**Evaluation des Therapieansprechens nach Radiochemotherapie beim  
Rektumkarzinom in der Dual-Energy Computertomographie**

Antonia Leonie Theresa Kössinger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Daniela Pfeiffer
2. Priv.-Doz. Dr. Stefan Münch

Die Dissertation wurde am 07.06.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>X</b>
<b>Untersuchung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Das Rektumkarzinom .....	1
1.1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.1.2 Pathologie .....	2
1.1.1.3 Risikofaktoren .....	3
1.1.1.4 Stadieneinteilung .....	4
1.1.1.5 Metastasierung .....	6
1.1.1.6 Diagnostische Verfahren .....	7
1.1.1.6.1 Sekundärprävention: Krebsfrüherkennung .....	7
1.1.1.6.2 Klinisches Bild .....	7
1.1.1.6.3 Diagnosestellung und Staging .....	8
1.1.1.6.3.1 Lokales Staging .....	8
1.1.1.6.3.2 Untersuchung auf Fernmetastasierung .....	9
1.1.1.7 Therapie .....	10
1.1.1.7.1 Operative Therapie .....	10
1.1.1.7.2 Neoadjuvante Therapie .....	10
1.1.1.7.3 Adjuvante Therapie .....	10
1.1.1.7.4 Therapieschemaverteilung entsprechend des Tumorstadiums .....	11
1.1.1.7.5 Prognose und Nachsorge .....	12
1.1.2 Die Rolle der Magnetresonanztomographie bei Staging und Beurteilung des Therapieansprechens .....	14
1.1.2.1 Die Funktion beim Staging .....	14
1.1.2.2 Die Funktion bei Beurteilung des Therapieansprechens .....	14
1.1.2.2.1 MRT-Bildgebung in T1 und T2 Bildern .....	14
1.1.2.2.2 Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung .....	16
1.1.2.2.2.1 Prinzip der DWI .....	16
1.1.2.2.2.2 Einsatz der DWI zur Evaluation des Therapieansprechens .....	19
1.1.3 Dual-Energy Computertomographie und ihre Bedeutung bei Gewebeidentifikation und Therapieevaluation .....	21
1.1.3.1 Möglichkeiten der konventionellen Computer-tomographie .....	21
1.1.3.2 Möglichkeiten der Dual-Energy CT .....	22
1.1.3.2.1 Prinzip .....	22
1.1.3.2.2 Einsatz der DE-CT zur Evaluation des Therapieansprechens .....	25

<b>1.2</b>	<b>Zielsetzung der Untersuchung .....</b>	<b>27</b>
1.2.1	Zielsetzung der vorbereitenden Studie .....	27
1.2.2	Zielsetzung der Hauptstudie.....	28
<b>1.3</b>	<b>Vorbereitende Studie .....</b>	<b>29</b>
1.3.1	Zielsetzung der vorbereitenden Studie .....	29
1.3.2	Material und Methoden der Phantomstudien .....	30
1.3.2.1	Durchführung .....	30
1.3.2.2	Technische Informationen zu den DE-CT Aufnahmen.....	33
1.3.2.3	Bildanalyse .....	34
1.3.2.4	Statistische Analyse.....	36
1.3.3	Ergebnisse.....	37
1.3.3.1	Korrelation.....	37
1.3.3.2	Fehleranalyse .....	41
1.3.3.2.1	Messfehler in Bezug zu einzelnen Messstäben.....	42
1.3.3.2.2	Messfehler in Bezug zum Absorptionskoeffizienten des Jodbads.....	46
1.3.3.3	Signifikanz der Unterschiede zwischen Messwerten und eingesetzten Werten.....	49
1.3.4	Diskussion .....	50
1.3.4.1	Bewertung der Korrelation.....	51
1.3.4.2	Bewertung der Messabweichung .....	52
1.3.5	Zusammenfassung .....	54
<b>1.4</b>	<b>Hauptstudie .....</b>	<b>56</b>
1.4.1	Zielsetzung der Hauptstudie.....	56
1.4.2	Material und Methoden.....	56
1.4.2.1	Genehmigung .....	56
1.4.2.2	Patientenkollektiv .....	57
1.4.2.2.1	Patientenkollektiv der Hauptstudie 1 .....	57
1.4.2.2.1.1	Geschlecht .....	58
1.4.2.2.1.2	Alter.....	58
1.4.2.2.1.3	Body-Mass-Index.....	59
1.4.2.2.1.4	Initiales Tumorstadium.....	59
1.4.2.2.2	Patientenkollektiv der Hauptstudie 2.....	60
1.4.2.2.2.1	Geschlecht .....	61
1.4.2.2.2.2	Alter.....	61
1.4.2.2.2.3	Body-Mass-Index .....	62
1.4.2.2.2.4	Initiales Tumorstadium.....	62
1.4.2.2.3	Durchführung der Radiochemotherapie .....	63
1.4.2.3	Bildgebende Methodik .....	63
1.4.2.3.1	Untersuchung mit der DL-CT .....	63
1.4.2.3.1.1	Untersuchung mit der MRT.....	64

1.4.2.3.2	Bildanalyse mit Messung der Parameter im Tumor .....	64
1.4.2.3.2.1	Spezielle Bildanalyse bei der DL-CT Untersuchung .....	66
1.4.2.3.2.2	Spezielle Bildanalyse bei der MRT Untersuchung .....	67
1.4.2.3.3	Statistische Analyse .....	68
1.4.3	Ergebnisse .....	70
1.4.3.1	Hauptstudie 1 - Untersuchung der Veränderung der mit DL-CT gemessenen Parameter nach Radiochemotherapie .....	70
1.4.3.1.1	Veränderung der Jodkonzentration .....	70
1.4.3.1.2	Veränderung des Absorptionskoeffizienten .....	73
1.4.3.1.3	Veränderung von Z-effective .....	75
1.4.3.1.4	Vergleich der Abnahme der einzelnen DL-CT Parameter .....	78
1.4.3.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Hauptstudie 1 .....	82
1.4.3.2	Hauptstudie 2 – DL-CT Parameter in Bezug zu den mit MRT gemessenen ADC Werten .....	83
1.4.3.2.1	Veränderung der mit DL-CT gemessenen Parameter nach Radiochemotherapie .....	83
1.4.3.2.1.1	Veränderung der Jodkonzentration .....	83
1.4.3.2.1.2	Veränderung des Absorptionskoeffizienten .....	86
1.4.3.2.1.3	Veränderung von Z-effective .....	88
1.4.3.2.1.4	Zusammenfassung der Veränderung von den mit DL-CT gemessenen Parametern .....	90
1.4.3.2.2	Veränderung des mit MRT gemessenen Parameters nach Radiochemotherapie .....	92
1.4.3.2.3	Vergleich der DL-CT Parameter mit den ADC Werten .....	96
1.4.3.2.3.1	Jodkonzentration zu ADC .....	97
1.4.3.2.3.2	Absorptionskoeffizient zu ADC .....	102
1.4.3.2.3.3	Z-effective zu ADC .....	109
1.4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Hauptstudie 2 .....	115
1.4.4	Diskussion .....	117
1.4.4.1	Relevanz dieser Studie und Vergleich mit der aktuellen Studienlage .....	117
1.4.4.2	Bewertung der Ergebnisse .....	119
1.4.5	Limitationen .....	123
<b>1.5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>125</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XIII</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>XXVI</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient
AIV	individueller Aortawert
ARV	Aortenreferenzwert
BMI	Body-Mass-Index
CEA	carcinoembryonales Antigen
CNR	contrast-to-noise Verhältnis
CR	complete response
CRC	Kolorektales Karzinom
CRM	chirurgischer zirkumferentieller Resektionsrand
CT	Computertomographie
CTDI <sub>vol</sub>	volume-based CT dose index
DE-CT	dual-energy CT
DL-CT	dual-layer CT
DS-CT	dual-source CT
DLP	Dosis Längen Produkt
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
FOV	Field-of-view
HU	Hounsfield Units
HDI	Human Development Index
IC	Jodkonzentration
i.v.	intravenös
MRT	Magnetresonanztomographie
PD	progressive disease
p.o.	per os
PR	partielle Remission
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
ROI	region of interest
SA	Standardabweichung
SD	stable disease
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
UICC	<i>Union internationale contre le Cancer</i>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Karzinogenese nach Fearon und Vogelstein mit jeweiligen Mutationseignissen. <sup>19</sup> .....	2
Abbildung 2: Diagramm der Therapieschemaverteilung beim Rektumkarzinom nach Tumorstadium in Prozent. <sup>31</sup> .....	12
Abbildung 3: Diffusion von Wassermolekülen in a) Gewebe mit hoher Zellularität und b) Gewebe mit niedriger Zellularität <sup>86</sup> .....	17
Abbildung 4: Vereinfachte schematische Darstellung der Messung von Wassermoleküldiffusion <sup>86</sup> .....	18
Abbildung 5: Graph der Absorptionskoeffizienten von Knochen und Jod in Abhängigkeit der Energie <sup>99</sup> .....	23
Abbildung 6: Schema der gängigsten unterschiedlichen DE-CT Techniken <sup>106</sup> .....	24
Abbildung 7: Verwendete Jodmessstäbe in den Phantomstudien (dunkel).....	30
Abbildung 8: Versuchsaufbau Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe am Jodbad, Vorstudie 1.....	31
Abbildung 9: Versuchsaufbau Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe innerhalb des Jodbades, Vorstudie 2. ....	31
Abbildung 10: Beispielaufnahme der Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe am Jodbad, Vorstudie 1. ....	35
Abbildung 11: Beispiel einer DL-CT Aufnahme der Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe innerhalb des Jodbades mit platzierter ROI in einem Messstab (orange), Vorstudie 2.....	35
Abbildung 12: Darstellung der Pearson r-Werte in Relation zu den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 1. ....	39
Abbildung 13: Darstellung der Pearson r-Werte in Relation zu den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 2. ....	39
Abbildung 14: Abbildung der mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen in Relation zu den eingesetzten Jodkonzentrationen, Vorstudie 1.....	40
Abbildung 15: Abbildung der mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen in Relation zu den eingesetzten Jodkonzentrationen, Vorstudie 2.....	41

Abbildung 16: Bland-Altman Analyse der Differenz der gemessenen Jodkonzentrationswerte und der eingesetzten Jodkonzentrationswerte, Vorstudie 1.....	43
Abbildung 17: Bland-Altman Analyse Differenz der gemessenen Jodkonzentrationswerte und der eingesetzten Jodkonzentrationswerte, Vorstudie 2.....	44
Abbildung 18: Relativer Messfehler in Bezug auf die Jodkonzentration der Messstäbe, Vorstudie 1.....	45
Abbildung 19: Relativer Messfehler in Bezug auf die Jodkonzentration der Messstäbe, Vorstudie 2.....	45
Abbildung 20: Einzelne Messfehler in Bezug auf die Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 1.....	48
Abbildung 21: Einzelne Messfehler in Bezug auf die Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 2.....	49
Abbildung 22: Flowchart mit Selektions- und Exklusionskriterien für das finale Kollektiv von 21 Patienten (n= Anzahl), Hauptstudie 1.....	58
Abbildung 23: Flowchart mit Selektions- und Exklusionskriterien für das finale Kollektiv von 11 Patienten (n= Anzahl), Hauptstudie 2.....	61
Abbildung 24: DL-CT-Aufnahmen und MRT Aufnahmen vor und nach RCT, Hauptstudie 2.....	65
Abbildung 25: Rechnung zur Normalisierung der gemessenen Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und Z-effective (Z).....	66
Abbildung 26: Box-Whiskers-Plot der Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1. ....	72
Abbildung 27: Box-Whiskers-Plot der Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1. ....	75
Abbildung 28: Box-Whiskers-Plot der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1. ....	77
Abbildung 29: Darstellung der relativen Abnahme der Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und der Z-effective Werten nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1. ....	80
Abbildung 30: Relative Abnahme der Parameter im Vergleich zueinander, Hauptstudie 1.....	81

Abbildung 31: Box-Whiskers-Plot der Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2. ....	85
Abbildung 32: Box-Whiskers-Plot des Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2. ....	87
Abbildung 33: Box-Whiskers-Plot der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2. ....	89
Abbildung 34: Darstellung der relativen Abnahme der Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und der Z-effective Werten nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	92
Abbildung 35: Gemessene ADC-Werte im Tumor der 11 Patienten vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Standardabweichung (SA), Hauptstudie 2.....	93
Abbildung 36: Box-Whiskers-Plot der ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2. ....	95
Abbildung 37: Box-Whiskers-Plot der IC- und ADC-Werte vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2. ....	98
Abbildung 38: Regressionsanalyse: Vergleich zwischen IC und ADC, Hauptstudie 2.....	99
Abbildung 39: Absolute Messwerte der Jodkonzentration und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2. ....	100
Abbildung 40: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	102
Abbildung 41: Box-Whiskers-Plot des Absorptionskoeffizient (HU) und ADC vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2. ....	104
Abbildung 42: Regressionsanalysevergleich zwischen HU und ADC, Hauptstudie 2.....	105
Abbildung 43: Absolute Messwerte der Absorptionskoeffizient- (HU) und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2. ....	106
Abbildung 44: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Absorptionskoeffizient (HU) und ADC vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.....	108
Abbildung 45: Box-Whiskers-Plot des Z-effective und ADC vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2. ....	110

Abbildung 46: Regressionsanalysevergleich zwischen Z-effective und ADC, Hauptstudie 2.....	111
Abbildung 47: Absolute Messwerte Z-effective- und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2. ....	112
Abbildung 48: Relative Abnahme der Z-effective Werte im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.....	113
Abbildung 49: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Z-effective und ADC vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	114
Abbildung 50: Box-Whiskers-Plot der relativen Differenzen vor und nach Radiochemotherapie aller Parameter, Hauptstudie 2. ....	116

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung der Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand zur Anokutanlinie <sup>29</sup> .....	4
Tabelle 2: UICC-, TNM-, Dukes- und MAC Klassifikation des Rektumkarzinoms <sup>29, 30</sup> .....	5
Tabelle 3: Histopathologisches Grading entsprechend der Differenzierung des Tumorgewebes <sup>33</sup> .....	6
Tabelle 4: Systematische Nachsorge des Rektumkarzinoms <sup>43</sup> .....	13
Tabelle 5: Kriterien für die Evaluation des objektiven Ansprechens der Targetläsionen <sup>74</sup> .....	15
Tabelle 6: Beschreibung der Jod-Dichte Bildern, Z-effektive-Bilder und virtuelle Bildern der DE-CT <sup>107</sup> .....	25
Tabelle 7: Verwendetes Kontrastmittelvolumen, Jodkonzentration und Absorptionskoeffizient im Jodbad mit jeweiliger Standardabweichung, Vorstudie 1. ....	33
Tabelle 8: Verwendetes Kontrastmittelvolumen, Jodkonzentration und Absorptionskoeffizient im Jodbad mit jeweiliger Standardabweichung, Vorstudie 2. ....	33
Tabelle 9: Protokolleinstellung der DL-CT, Vorstudien 1 und 2.....	34
Tabelle 10: Pearson r samt Konfidenzintervall bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizient des Jodbades, Vorstudie 1.....	37
Tabelle 11: Pearson r samt Konfidenzintervall bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizient des Jodbades, Vorstudie 2.....	38
Tabelle 12: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen der einzelnen Messstäbe, Vorstudie 1.....	42
Tabelle 13: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen der einzelnen Messstäbe, Vorstudie 2.....	42
Tabelle 14: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen bei unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades, Vorstudie 1.....	46
Tabelle 15: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizienten des Jodbades, Vorstudie 2.....	47
Tabelle 16: Alter des Patientenkollektivs, Hauptstudie 1 .....	59
Tabelle 17: Initiales Tumorstaging der 21 Patienten, Hauptstudie 1 .....	60
Tabelle 18: Alter des Patientenkollektivs, Hauptstudie 2 .....	62

Tabelle 19: Initiales Tumorstaging der 11 Patienten, Hauptstudie 2 .....	62
Tabelle 20: Verteilung der Untersuchungen auf 4 verschiedenen 1,5 T und 3 T MRT Systeme, Hauptstudie 2. ....	64
Tabelle 21: Einstellungsparameter in den genutzten Magnetresonanztomographie Systemen, Hauptstudie 2. ....	64
Tabelle 22: Auswertung der gemessenen Jodkonzentrationswerte am Patientenbeispiel .....	67
Tabelle 23: Normalisierte mittlere Jodkonzentrationen vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 1. ....	71
Tabelle 24: Deskriptive Statistik der Jodkonzentrationsmessung (IC) vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1. ....	72
Tabelle 25: Normalisierte Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 1. ....	73
Tabelle 26: Deskriptive Statistik der Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1. ....	74
Tabelle 27: Normalisierte mittlere Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit Differenz, Hauptstudie 1.....	76
Tabelle 28: Deskriptive Statistik der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), HS 1. ....	77
Tabelle 29: Relative Abnahme der normalisierten mittleren Jodkonzentration, Dichte und Z-effective, Hauptstudie 1.....	78
Tabelle 30: Übersicht relative Abnahme der DL-CT Parameter nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1. ....	79
Tabelle 31: Normalisierte Mittelwerte der Jodkonzentrationen vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2. ....	84
Tabelle 32: Deskriptive Statistik der Jodkonzentration (IC) vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	85
Tabelle 33: Normalisierte HU-Mittelwerte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 2. ....	86
Tabelle 34: Deskriptive Statistik der Absorptionskoeffizienten vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	87
Tabelle 35: Normalisierte Z-effective Mittelwerte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 2. ....	88

Tabelle 36: Deskriptive Statistik der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	89
Tabelle 37: Relative Abnahme der normalisierten mittleren Jodkonzentration, Dichte und Z-effective, Hauptstudie 2.....	90
Tabelle 38: Übersicht relative Abnahme der DL-CT Parameter nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	91
Tabelle 39: Übersicht MRT Parameter vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.....	93
Tabelle 40: ADC vor und nach Radiochemotherapie mit absoluter und relativer Zunahme, Hauptstudie 2.....	94
Tabelle 41: Übersicht über die absolute und relative Zunahme der ADC Werte nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2. ....	94
Tabelle 42: Absolute und relative Veränderung von IC-, HU-, Z-effective- und ADC-Werten, Hauptstudie 2.....	96
Tabelle 43: Absolute Messwerte Jodkonzentration (IC) im Vergleich zu ADC-Werten, Hauptstudie 2.....	97
Tabelle 44: Relative Abnahme der Jodkonzentration im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.....	101
Tabelle 45: Absolute Veränderungen des Korrelationskoeffizienten und der ADC-Werte, Hauptstudie 2.....	103
Tabelle 46: Relative Abnahme des Absorptionskoeffizienten im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.....	107
Tabelle 47: Absolute Veränderungen der Z-effective Werte und der ADC-Werte, Hauptstudie 2.....	109

# **Untersuchung**

## **1.1 Einleitung**

### **1.1.1 Das Rektumkarzinom**

#### **1.1.1.1 Epidemiologie**

Das kolorektale Karzinom beläuft sich auf eine jährliche Neuerkrankungszahl von 25.990 bei Frauen und 32.300 bei Männern.<sup>1</sup> Damit stellt es eine der häufigsten malignen Neoplasien dar.<sup>1</sup> Bei Frauen ist das kolorektale Karzinom der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in Deutschland. Es ist die dritthäufigste Ursache malignombedingten Versterbens.<sup>2, 3</sup>

Das Rektumkarzinom stellt eine häufige maligne Tumorlokalisation im Dickdarm dar.<sup>4, 5</sup> Die Inzidenz des Rektumkarzinoms liegt in Deutschland bei etwa 10 - 30 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner.<sup>6</sup>

In Deutschland, sowie in anderen Ländern mit den höchsten Human Development Indices (HDI) sind die Inzidenz- sowie Mortalitätsraten des kolorektalen Karzinoms in den letzten Jahren gesunken. Die Inzidenzraten haben sich seit 15 Jahren jährlich um durchschnittlich 2,1 % bei Frauen und 1,9 % bei Männern reduziert. Die Mortalität ist im gleichen Zeitraum bei Männern um 2,7 % und bei Frauen um 3,1 % pro Jahr zurückgegangen.<sup>7</sup> In Ländern mit durchschnittlichen bis hohen HDI, wie beispielsweise in Asien und Osteuropa, wurde ein starker Anstieg der Inzidenz und Mortalität beobachtet.<sup>8, 9</sup>

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Fallzahlen des kolorektalen Karzinoms bis 2030 um 60 %, also 2,2 Millionen, erhöhen werden. Dies entspräche einer voraussichtlichen Verursachung von 1,1 Millionen Sterbefällen.<sup>9, 10</sup> Das Auftreten des Rektumkarzinoms nimmt unter den Dickdarmkarzinomen in den Altersgruppen 0 bis 49 Jahre verglichen mit dem proximalen und distalen Kolon mit einer Rate von 1,8 % am stärksten zu.<sup>4, 11</sup>

Kolon -, Rektum- und Analkarzinome werden in der Routineauswertung der Krebsregister üblicherweise zusammengeführt (ICD-10: C18-C21). Das Lebenszeitrisko am kolorektalen Karzinom zu erkranken beträgt 4,7 bis 6 %.<sup>4, 12</sup>

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 76 Jahre und bei Männern 72 Jahre. Das relative 5-Jahresüberleben liegt bei Frauen und Männern bei 63 % bzw. 62%.<sup>12</sup>

### 1.1.1.2 Pathologie

Über 90 % aller kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome, während 5 bis 10 % als muzinöse Adenokarzinome und etwa 1 % als Siegelringkarzinome erscheinen. Plattenepithelkarzinome sind selten. Diese wachsen beim Rektumkarzinom meist aus dem Analbereich nach proximal. Weitere seltene Tumore sind kleinzellige und undifferenzierte Karzinome, adenosquamöse Karzinome, Karzinoide, maligne Lymphome und Bindegewebstumore.<sup>5</sup>

Die überwiegende Zahl der kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus benignen intraepithelialen Tumoren, den Adenomen.<sup>13, 14</sup> Es spielen dabei prädisponierende Faktoren, primäre Mutationen im APC-Tumorsuppressor Gen, molekulare Mechanismen und chromosomale Instabilitäten eine Rolle.<sup>15-17</sup> Der Entartungsprozess dieser Adenome, die Adenom-Karzinom-Sequenz kann über mehrere Jahre verlaufen und unterliegt einer multiple-hit-Hypothese. Hier kommt es nach dem Modell von Fearon und Vogelstein durch Aneinanderreihung von sporadischen Mutationen schrittweise über Dysplasien und Adenome zum Karzinom und schließlich zur Metastasierung.<sup>18</sup>

Das Modell und die jeweiligen Mutationsereignisse sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

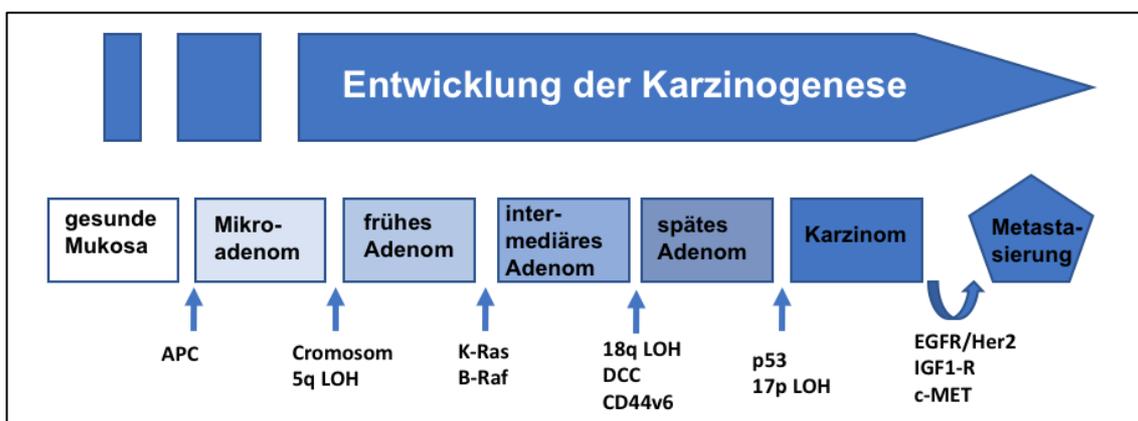


Abbildung 1: Karzinogenese nach Fearon und Vogelstein mit jeweiligen Mutationsereignissen.<sup>19</sup>  
Abbildung adaptiert nach Morán A, Ortega P, de Juan C, et al. 2010.

In 20 bis 30 % der Fälle entwickeln sich die kolorektalen Karzinome auch über den serratierten Karzinogeneseweg, welchem initiale Mutationen der Protoonkogene B-Raf und K-Ras zugrunde liegen.<sup>5</sup>

Die kolorektalen Karzinome sind durch anhaltenden Wachstumssignale, verminderter Wachstumsunterdrückung und Umgehung selbstinduzierter Apoptose zum invasiven Wachstum und Metastasierung befähigt.<sup>20</sup> Von diagnostischer Relevanz für die vorliegende Untersuchung ist insbesondere die frühe Einleitung einer Angiogenese und erhöhte Gefäßvaskularisation des Tumors.<sup>21</sup>

### **1.1.1.3 Risikofaktoren**

Faktoren, die das relative Risiko steigern, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, sind vor allem genetische Veranlagung, aber auch modifizierbare Lebensstilfaktoren.

Genetische Risikofaktoren sind beispielsweise das Auftreten des kolorektalen Karzinoms bei einem Verwandten ersten Grades, familiäre Polyposis-Syndrome, wie familiäre adenomatöse Polyposis oder das Peutz-Jeghers-Syndrom, und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom-Syndrom. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa besteht ebenfalls ein erhöhtes Entartungsrisiko.<sup>22-27</sup>

Nikotinabusus, unzureichende körperliche Aktivität, hoher Konsum an rotem bzw. verarbeiteten Fleisch, hoher Alkoholkonsum und eine ballaststoffarme Diät stellen weitere Risikofaktoren dar.<sup>22-27</sup>

### 1.1.1.4 Stadieneinteilung

Als Rektumkarzinome gelten nach dem internationalen Dokumentationssystem Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop maximal 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind.<sup>28</sup> Entsprechend dem Abstand von der Anokutanlinie teilt die *Union internationale contre le Cancer*, UICC (2003), die Rektumkarzinome danach in Karzinome des oberen Drittels (12 bis 16 cm), des mittleren Drittels ( 6 bis <12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm Abstand) ein.<sup>2, 29</sup> Diese Klassifikation der UICC ist in Tabelle 1 aufgeführt.

<b>Klassifikation (UICC)</b>	<b>Abstand zur Anokutanlinie</b>
Unteres Rektumdrittel	< 6 cm
Mittleres Rektumdrittel	6 bis < 12 cm
Oberes Rektumdrittel	12 bis 16 cm

*Tabelle 1: Einteilung der Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand zur Anokutanlinie<sup>29</sup>*

Eine weitere Klassifikation des Rektumkarzinoms stellt die TNM Klassifikation dar. Hierbei wird das Rektumkarzinom in Bezug auf die Tumorausbreitung, Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung eingeteilt. Die Stadieneinteilung erfolgt entweder durch die UICC, die Dukes Klassifikation oder die modified Astler-Coller Klassifikation (MAC). Eine Übersicht über die verschiedenen Einteilungen ist in Tabelle 2 veranschaulicht.<sup>29, 30</sup>

UICC	Primärtumor (T)* und Tumor- infiltrationstiefe	Lymph- knotenstatus (N)*	Fernme- tastasen (M)*	Dukes Klassi- fikation	MAC Klassi- fikation
<b>0</b>	Tis Carcinoma in situ	N0	M0	-	
<b>I</b>	T1 Submukosa	N0	M0	A	A
	T2 Muscularis propria	N0	M0	A	B1
<b>II A</b>	T3 Subserosa oder nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe	N0	M0	B	B2
<b>II B</b>	T4 Andere Organe oder Strukturen und/oder Perforation des viszeralen Peritoneums	N0	M0	B	B3
<b>III A</b>	T1-T2	N1 (Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten)	M0	C	C1
<b>III B</b>	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
<b>III C</b>	Jedes T	N2 (Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten)	M0	C	C1/C2/ C3
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1 (Fernme- tastasen)	D	D

Tabelle 2: UICC-, TNM-, Dukes- und MAC Klassifikation des Rektumkarzinoms<sup>29, 30</sup>

In der vorliegenden Untersuchung wird die UICC Stadieneinteilung verwendet. In Stadium 0 besteht ein Carcinoma in situ, welches beim kolorektalen Karzinom intraepitheliale intramukosale Tumoren beschreibt. Die Muscularis mucosae und die Submukosa sind hierbei nicht infiltriert. Stadium I schließt alle Tumoren bis T2 ohne Lymphknoten und Fernmetastasen ein. Bei Tumorstadium T2 besteht eine Infiltration der Muscularis propria. Die Klassifikation Stadium II wird bei Tumoren ab Tumorstadium T3 mit weiterhin keiner Metastasierung vorgenommen. Bei Tumorstadium T3 besteht Infiltration des perirektalen Fettgewebes. In Stadium III besteht TNM Stadium N1, welches die

Metastasierung von regionären Lymphknoten beschreibt. In Stadium IV existieren Fernmetastasen mit TNM Stadium M1.<sup>29, 30</sup>

Die statistische Stadienverteilung des kolorektalen Karzinoms setzt sich folgendermaßen zusammen: 20 % der Tumore werden in Stadium I, 22 % in Stadium II, 23 % in Stadium III und 20 % in Stadium IV festgestellt. Die restlichen 15% der Fälle sind nicht zuzuordnen oder nicht klassifiziert.<sup>31</sup>

Daneben erfolgt das histopathologische Grading aufgrund des Differenzierungsgrades des Tumorgewebes.<sup>32</sup> Adenokarzinome werden zusätzlich nach ihrer glandulären Differenzierung klassifiziert. Das Grading wird mit der am geringsten differenzierten Tumorkomponente vorgenommen. Das muzinöse Adenokarzinom und das Siegelringzellkarzinom werden als G3-Karzinome klassifiziert.<sup>32, 33</sup>

Tabelle 3 zeigt das histopathologische Grading G1 bis G4 entsprechend der glandulären Differenzierung des Tumorgewebes. Low grade Tumore sind dabei Tumore mit gut differenzierten (G1) oder mäßig differenzierten (G2) Gewebe. High grade beschreibt schlecht differenziertes (G3) oder nicht differenziertes (G4) Tumorgewebe.<sup>33</sup>

Grading	Differenzierung	
G1	gut differenziert (>95% glandulär)	low grade
G2	mäßig differenziert (>50% 95% glandulär)	
G3	schlecht differenziert (>5% 50% glandulär)	high grade
G4	nicht differenziert (50% glandulär)	

Tabelle 3: Histopathologisches Grading entsprechend der Differenzierung des Tumorgewebes<sup>33</sup>

### 1.1.1.5 Metastasierung

Das Rektumkarzinom kann sich direkt in das perirektale Fettgewebe oder per continuitatem entlang der Darmwand ausbreiten. Weiter metastasiert das Rektumkarzinom lymphogen und hämatogen. Da das Rektum relativ wenige Lymphgefäße führt, geht eine lymphogene Metastasierung in der Regel erst mit Infiltration der Tumorzellen in die Muscularis mucosae und Submucosa einher.

Beim Rektumkarzinom befinden sich die Mehrzahl der befallenen Lymphknoten im Mesorektum. Analog zur arteriellen Versorgung sind beim Rektum drei Hauptvenen zu finden. Die Vena rectalis superior drainiert in die Pfortader, somit

erfolgt bei Rektumkarzinomen im oberen und mittleren Drittel eine hämatogene Metastasierung in die Leber. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen leiten die Venae rectalis inferior über die Vena iliaca interna ins Cavastromgebiet und somit ist eine direkte Ausbreitung in die Lunge möglich.

Am häufigsten finden sich bei Patienten mit metastasierten Karzinom Absiedlungen in der Leber. Die zweithäufigste Lokalisation ist die Lunge aufgrund der beschriebenen anatomischen Gefäßversorgung des Rektums. Metastasen in Knochen sowie Gehirn finden sich bei je <5 % der metastasierten Karzinome. Im fortgeschrittenem Tumorstadium ist ebenfalls eine Peritonealkarzinose möglich. Die Inzidenz einer Metastasierung des Primärtumors steigt sowohl mit abnehmender histopathologischer Differenzierung des Tumors als auch höheren T und N Stadien der TNM Klassifikation.<sup>34-36</sup>

### **1.1.1.6 Diagnostische Verfahren**

#### **1.1.1.6.1 Sekundärprävention: Krebsfrüherkennung**

Im Oktober 2002 wurde in Deutschland die Vorsorgekoloskopie eingeführt. Innerhalb von 10 Jahren stellte sich eine Reduktion der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in den Altersgruppen ab 55 Jahren um 17 bis 26 % ein.<sup>37, 38</sup> Begleitend zeigte sich in dieser Altersgruppe ein deutlicher Rückgang der kumulativen Sterberaten von 23% bei Frauen und 18 % bei Männern.<sup>38</sup>

Gemäß der Krebsfrüherkennungsrichtlinie können gesunde Frauen und Männer in Deutschland ab einem Alter von 50 Jahren im Mindestabstand von 10 Jahren eine Früherkennungskoloskopie durchführen lassen. Alternativ wird jährlich ein immunologischer Test auf okkulte Blutspuren im Stuhl, dem iFOBT, angeboten. Bei einem auffälligen Stuhltest sollte eine Abklärungskoloskopie durchgeführt werden.<sup>39</sup>

2014 und 2015 gaben etwa 57 % der Frauen und 61% der Männer ab 55 Jahren an, eine Koloskopie in den letzten 10 Jahren in Anspruch genommen zu haben.<sup>40</sup>

#### **1.1.1.6.2 Klinisches Bild**

Unabhängig von der Darmkrebsvorsorgeuntersuchung können verschiedene Symptome auftreten, die möglicherweise auf ein kolorektales Karzinom hinweisen. Das Vorhandensein von Blut im Stuhl ist lokalisationsbedingt beim

Rektumkarzinom häufig. Weitere lokale Symptome des kolorektalen Karzinoms wie abdominelle Schmerzen oder Krämpfe, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, beispielsweise Diarrhoe oder Obstipation, sowie Entwicklung eines Ileus können auftreten. Außerdem können eine ungewollte Gewichtsabnahme und Symptome einer Anämie, wie Blässe sowie eine Leistungsminderung oder Tachykardie bei geringer Belastung, Allgemeinsymptome darstellen.<sup>41, 42</sup>

#### **1.1.1.6.3 Diagnosestellung und Staging**

Bei Verdacht auf ein Rektumkarzinom sollte eine digital-rektale Untersuchung erfolgen. Es ergeben sich erste Hinweise auf die Tiefeninfiltration bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen. Außerdem erlaubt die Untersuchung eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion.<sup>43</sup>

Bei pathologischem Tastbefund oder dem Auftreten eines entsprechenden klinischen Bildes sollte eine starre Rektoskopie erfolgen. So lässt sich die Höhe, Ausdehnung und Lokalisation des Tumors erfassen.<sup>43</sup>

Als erster obligatorischer Schritt folgt eine Bildgebung im Sinne einer kompletten Koloskopie.<sup>11</sup> So kann zusätzlich eine Biopsie entnommen werden und eine histologische Sicherung erfolgen. Sofern eine komplette Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors nicht durchführbar ist, empfiehlt sich eine computertomographische Kolonographie.<sup>44, 45</sup>

Weitere Bestandteile der Ausbreitungsdiagnostik für die lokale Tumorausdehnung stellen eine rektale Endosonographie, eine Beckenschnittbildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder Computertomographie (CT) sowie die Bestimmung des carcinoembryonalen Antigens (CEA) dar.<sup>43</sup> Zur Erfassung von Fernmetastasen sollte eine Abdomensonographie und eine radiologische Abbildung des Thorax erstellt werden.<sup>43</sup>

##### **1.1.1.6.3.1 Lokales Staging**

Für das lokale Tumorstaging bietet die transrektale Sonographie bei akkurater Ausführung die höchste Präzision. Hier kann zwischen Tumoren unterschieden werden, welche entweder die Mucosa und Submucosa, die Muscularis propria oder das perirektale Fett infiltrieren.<sup>46</sup> Die transrektale Sonographie stellt jedoch

einen invasiven Eingriff dar. Sie kann daher mit vielen Komplikationen einhergehen sowie je nach Tumorstadium nicht durchführbar sein. Zudem ist die Sicht auf die Lymphknoten nur eingeschränkt möglich.

Demgegenüber ist die Magnetresonanztomographie die akkuratere nicht-invasive Bildgebung. Dies gilt insbesondere für die lokale Tumorausbreitung und die lokalen Lymphknoten.<sup>47, 48</sup>

Für das Staging und für einen möglichen chirurgischen Eingriff leistet die abdominelle oder pelvine Computertomographie eine zielführende Unterstützung. Diese Bildgebung erlaubt die Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Tumors, der Adenopathie sowie der Fernmetastasen.<sup>49</sup>

#### **1.1.1.6.3.2 Untersuchung auf Fernmetastasierung**

Eine prätherapeutische Bildgebung zur Prüfung auf Fernmetastasen sollte zusätzlich zum lokalen Tumorstaging erfolgen. Beim Rektumkarzinom beträgt die Häufigkeit von Fernmetastasen bei Erstdiagnose etwa 25%.<sup>35</sup> Obwohl bei Verdacht auf Lebermetastasen die Abdomensonographie als primäre Diagnostik eingesetzt werden sollte, sind hiermit kleine Metastasen nur eingeschränkt zu detektieren.<sup>32</sup> Zudem ist bei bestimmten Patientengruppen, beispielsweise adipösen Patienten, teilweise keine sichere sonographische Beurteilbarkeit gewährleistet.

Zugleich sollte bei verdächtigen oder auffälligen Befunden ein Mehrzeilen-CT des Abdomens durchgeführt werden.<sup>50</sup> Hierbei ist beispielsweise die Zuordnung der Lebermetastasen zu den Lebervenen sowie eine eventuelle Resektabilität dieser am besten beurteilbar. Die Mehrschicht CT zeigt neben Metastasen auch gleichzeitig die lokale Tumorausdehnung. Daher wird im klinischen Alltag die Abdomensonographie sehr regelmäßig durch eine Abdomen CT ergänzt oder gar ersetzt.<sup>32</sup>

Dadurch, dass bei Patienten mit Rektumkarzinom eine hohe Inzidenz für Lungenmetastasen besteht, sollte ebenso eine CT Schnittbildgebung oder eine Röntgenaufnahme des Thorax bei allen Patienten erfolgen.<sup>43, 51</sup>

## **1.1.1.7 Therapie**

### **1.1.1.7.1 Operative Therapie**

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms ist die totale mesorektale Exzision. Diese schließt neben der Primärtumorentfernung en bloc in der Regel die Resektion des Mesorektums sowie des regionären Lymphabflussgebiets ein.<sup>52</sup> Derzeit werden verschiedene Operationstechniken je nach Tumorlokalisierung, Tiefeninfiltration sowie Sphinkterfunktion empfohlen.

Als sogenannte radikalchirurgische Operationen sind die tiefe anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale Rektumexstirpation oder die intersphinktere Rektumresektion zueinander gleichwertig und werden je nach Lokalisation eingesetzt.<sup>28, 32, 53, 54</sup>

### **1.1.1.7.2 Neoadjuvante Therapie**

Als neoadjuvante Therapie sind Radiochemotherapie und Radiotherapie beim Rektumkarzinom etabliert. Es zeigt sich eine Senkung der Lokalrezidivrate durch neoadjuvante Therapie. Die Radiotherapie kann als Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) oder konventionell fraktioniert erfolgen. Falls ein Downsizing angestrebt wird, folgt der Kurzzeitbestrahlung innerhalb von 10 Tagen oder nach verlängertem Intervall von 4 bis 12 Wochen eine Operation.

Die konventionell fraktionierte Radiochemotherapie wird mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy, begleitet von der Gabe der Chemotherapeutika 5-Floururacil i.v. oder Capecitabin p.o., durchgeführt. Die Operation folgt meist nach 6 bis 8 Wochen.<sup>32, 55-61</sup>

### **1.1.1.7.3 Adjuvante Therapie**

Bei histopathologisch nachgewiesenen Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv kann eine adjuvante Radiochemotherapie angewandt werden. Diese beinhaltet die Gabe von infusionalem 5-Floururacil oder Capecitabin sowie eventuell zusätzlichem Oxaliplatin.<sup>32, 62, 63</sup>

Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv sind u.a. eine R1- Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, unzureichende Qualität der Exzision des

Mesorektums, Stadien pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum sowie Stadium pT3 im unteren Rektumdrittel.<sup>32, 62, 63</sup>

Auch ohne bestehende Risikofaktoren können Patienten in den UICC Stadien II und III von einer adjuvanten Therapie profitieren. Dies gilt insbesondere bei Tumorlokalisierung im oberen Drittel oder nicht erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie.<sup>32, 62, 63</sup>

#### **1.1.1.7.4 Therapieschemaverteilung entsprechend des Tumorstadiums**

Patienten mit Rektumkarzinom in Stadium I werden mehrheitlich mit einer Rektumresektion oder Proktokolektomie chirurgisch versorgt. Etwa die Hälfte dieser Patienten erhält additiv eine neoadjuvante Bestrahlung oder Chemotherapie.

In Stadium II und III werden 79 % der Patienten entweder mit Radiatio, mit Chemotherapie oder simultan behandelt. Dabei erhalten 61% der Patienten zusätzlich eine Proktektomie oder Proktokolektomie. Lediglich 16% werden ausschließlich chirurgisch versorgt.

In Stadium IV ist bei begrenzter Metastasierung eine chirurgische Intervention, meistens begleitet von Radiatio oder Chemotherapie, eine verbleibende Option. Außerdem kann eine Immuntherapie, abhängig von der molekularen Beschaffenheit des Tumors, verabreicht werden. Die meisten Patienten werden mit Radiotherapie und Chemotherapie palliativ behandelt.<sup>31</sup>

Abbildung 2 veranschaulicht diese Therapieschemaverteilung abhängig vom Tumorstadium. „RT“ ist in der Legende als Abkürzung für Radiotherapie und „Chemo“ als Abkürzung für Chemotherapie verwendet worden.

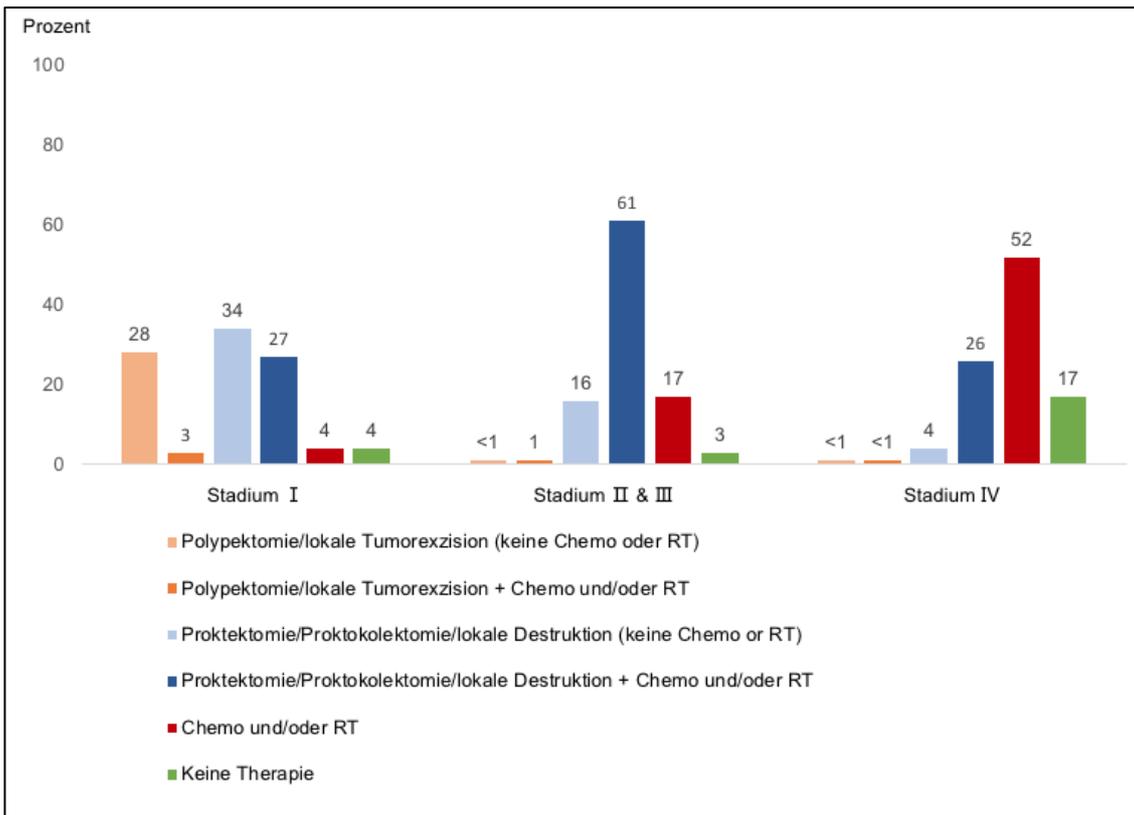


Abbildung 2: Diagramm der Therapieschemaverteilung beim Rektumkarzinom nach Tumorstadium in Prozent.<sup>31</sup> Abbildung adaptiert nach Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. 2019

### 1.1.1.7.5 Prognose und Nachsorge

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Rektumkarzinoms betrug bei Patienten in Stadium I-II 76%, in Stadium III 61 % und in Stadium IV 47 %.<sup>64</sup>

Die intensive, strukturierte Nachsorge kann zur frühzeitigen Diagnose eines Rezidivs und zu einer Verlängerung der Lebenszeit führen.<sup>65</sup> In Tabelle 4 ist die systematische Nachsorge des Rektumkarzinoms zur Übersicht dargestellt. In der Tabelle steht der Buchstabe M für Monate, der Buchstabe J für Jahre. Das Kreuz gibt an, welche Untersuchung nach welchem Zeitraum stattfinden sollte.

<b>Maßnahmen im UICC Stadium II und III des Rektumkarzinoms</b>	<b>Nach 3 M.</b>	<b>Nach 6 M.</b>	<b>Nach 1 J.</b>	<b>Nach 18 M.</b>	<b>Nach 2 J.</b>	<b>Nach 3,4 und 5 J.</b>
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA Bestimmung, Abdomensonographie		+	+	+	+	+
Koloskopie	Innerhalb von 6-12 Monaten postoperativ, danach alle 5 Jahre					
CT	+					
Ggf. Sigmoidoskopie		+	+	+	+	
Röntgen Thorax			+		+	+

*Tabelle 4: Systematische Nachsorge des Rektumkarzinoms<sup>43</sup>*

## **1.1.2 Die Rolle der Magnetresonanztomographie bei Staging und Beurteilung des Therapieansprechens**

### **1.1.2.1 Die Funktion beim Staging**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine wichtige Rolle beim Staging und Restaging des Rektumkarzinoms, welches anhand der Tiefeninfiltration sowie der involvierten benachbarten Organe erfolgt. Es werden bevorzugt T2 gewichtete MRT Bilder mit hoher räumlicher Auflösung verwendet. Hierbei stellt sich der Tumor als hypointenses Gewebe dar. Die MRT erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie, den Abstand des Tumors zum Mesorektum sowie dessen Eindringtiefe in das mesorektale Fettgewebe.<sup>66,</sup>

67

Damit ist die MRT eine präzise Methode um vorauszusagen, ob ein chirurgischer zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) mit Sicherheitsabstand möglich ist. Bei der Einschätzung des CRM sollte die Ausdehnung und mögliche Ablagerungen des Tumors, die extramurale vaskuläre Invasion sowie verdächtige Lymphknoten eingeschlossen werden. Tumore, die  $\leq 1$  mm Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand besitzen, diesen infiltrieren oder durchbrechen, zeigen bei primärer Chirurgie ein hohes Lokalrezidivrisiko.<sup>68-71</sup> Desweiteren erweist sich eine vaskuläre Invasion außerhalb der Muscularis propria als ein Prädiktor eines höheren Rezidivrisikos.<sup>72, 73</sup> Diese stellt sich in T2 gewichteten MRT Bildern als hypointense serpentin förmige Bänder des Tumors im mesorektalen Fett dar.

Falls bei der MRT Schnittbildgebung die Lokalisation oder Ausdehnung des Primärtumors auf einen möglichen unzureichenden Therapieerfolg bei alleiniger chirurgischen Therapie hinweist, ist es oft notwendig, eine perioperative Therapie mit Radiochemotherapie durchzuführen.<sup>66</sup>

### **1.1.2.2 Die Funktion bei Beurteilung des Therapieansprechens**

#### **1.1.2.2.1 MRT-Bildgebung in T1 und T2 Bildern**

Das Therapieansprechen von soliden Tumoren lässt sich durch die Größenveränderung des Tumors anhand der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)* klassifizieren.<sup>74, 75</sup>

*RECIST1.1* kategorisiert die international anerkannten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren. Dabei wird das Tumolvolumen vor und nach Radiochemotherapie auf axialen, T2 gewichteten MR Bildern mit hoher räumlicher Auflösung gemessen. Hierbei werden die Querschnittsflächen des Tumors aus den Messungen summiert.<sup>76, 77</sup> Die Tumorgrößenregredienz korreliert mit einer pathologischen Remission.<sup>78</sup> Tabelle 5 schildert die Kriterien für die Evaluation des objektiven Ansprechens der Zielläsionen, sogenannter Targetläsionen. Hierbei lassen sich die Veränderungen des Tumors in komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung und Progression einteilen.

<b>Komplette Remission (complete response/remission, CR)</b>	Alle Zielläsionen sind verschwunden, alle pathologischen Lymphknoten (target oder non-target) müssen eine Remission der kurzen Achse bis <10 mm erreichen
<b>Partielle Remission (partial response, PR)</b>	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 30% gesunken (verglichen mit dem Basiswert)
<b>Stabile Erkrankung (stable disease, SD)</b>	Weder PR, noch PD (die geringsten Durchmesser werden als Referenz benutzt)
<b>Progression (progressive disease, PD)</b>	Die Summe der längsten Durchmesser ist um mindestens 20% gestiegen (verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert), bzw. es haben sich neue Läsionen gebildet

Tabelle 5: Kriterien für die Evaluation des objektiven Ansprechens der Targetläsionen<sup>74</sup>

Es kann nicht immer zwischen dem Residualtumor und dem durch die Therapie veränderten Gewebe unterschieden werden. Außerdem korreliert das Behandlungsergebnis des Patienten nicht eindeutig mit der Größenregredienz. Daher ist die zusätzliche Evaluation der Veränderungen von morphologischen Komponenten des Tumors geboten. Morphologische Komponenten umfassen zum Beispiel Fibrosierungen mit und ohne Entzündung, Nekrosen und muzinöse Veränderungen.<sup>79</sup>

Eine Fibrosierung mit minimalen, entzündlichen Infiltraten und die Absenz von Oberflächenulzerationen sind morphologische Komponenten, die signifikant mit einer höheren 5-Jahres Rezidivrate korrelieren.<sup>79</sup> Fibrosierungen bilden sich auf T2 gewichteten MRT Bildern indirekt als eine Kombination aus Größenregredienz

und reduzierter Signalintensität ab. Diese ähneln in ihrer Signalintensität der Muscularis propria.<sup>77</sup> In kontrastmittelverstärkten MRT Bildern zeigen fibrosierende Strukturen eine geringere Aufnahme des Kontrastmittels. Die Fibrose sollte vom Tumorgewebe unterschieden werden, um eine fehlerhafte Annahme einer Größenprogredienz und ein Overstaging zu vermeiden.<sup>77, 80</sup>

Das *MR-modified Mandard Grading System (mrTRG)* kann zur Identifizierung von Fibrosierungen und des Residualtumors dienen. Mit diesem System werden Patienten entsprechend der qualitativen Veränderungen im Tumor in Gruppen eingeteilt, die mit dem Tumortyp und dem Outcome korrelieren.<sup>80, 81</sup> Diese 5 Gruppen werden auf T2 Bildern makroskopisch nach Fibrosierung und der Signalintensität in der Tumorlokalisierung eingeteilt.<sup>82, 83</sup>

### **1.1.2.2.2 Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung**

#### **1.1.2.2.2.1 Prinzip der DWI**

Neben den T1 und T2 Bildern lässt sich zusätzlich ein Bildkontrast durch die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung herstellen. Die diffusionsgewichtete MRT (DWI) beruht auf der Messung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Körpergewebe und stellt diese räumlich aufgelöst dar. In einem unbeschränkten Raum besteht eine regellose Bewegung von Wassermolekülen, der sogenannten Brown'sche Molekularbewegung. In Körpergewebe ist diese Diffusion nicht regellos. Begrenzungen der Molekularbewegung sind beispielsweise Makromoleküle, Zellmembranen oder eingeschränkter Extrazellularraum.<sup>84, 85</sup>

Abbildung 3 veranschaulicht die unterschiedliche Diffusion der Wassermoleküle in Gewebe mit hoher zellulärer Dichte und in Gewebe mit niedrigerer zellulärer Dichte. Die Pfeile veranschaulichen das Ausmaß der Bewegungsmöglichkeit der Wassermoleküle, die als schwarze Kreise abgebildet sind.

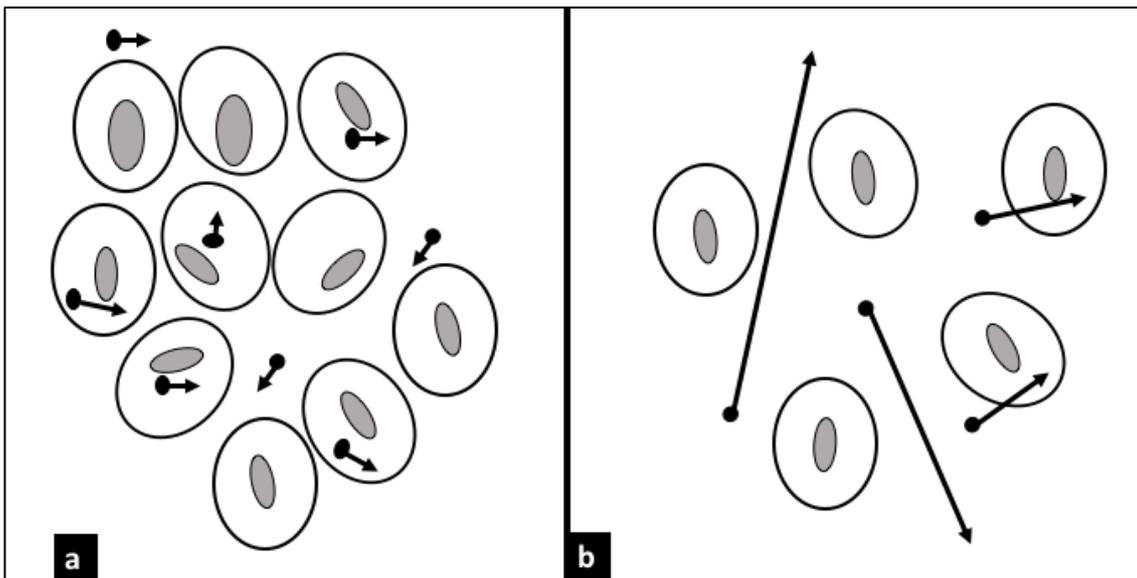


Abbildung 3: Diffusion von Wassermolekülen in a) Gewebe mit hoher Zellularität und b) Gewebe mit niedriger Zellularität<sup>86</sup>. Abbildung adaptiert nach Koh DM, Collins DJ et al. 200.

Pathologisch verändertes Gewebe, wie z.B. bei Ischämien oder Neoplasien, weisen eine veränderte Zellintegrität und Struktur auf. Dadurch ist eine veränderte Wasserdiffusion im Vergleich zu gesundem Gewebe messbar<sup>84, 85</sup>. Bei Gewebe mit niedrigerer Dichte, wie z.B. Nekrosen oder Abszesse, besteht eine weniger eingeschränkte Diffusion. Geschädigte Zellmembranen erlauben zusätzlich eine Bewegung der Wassermoleküle über die Zellmembranen hinaus. Dagegen besteht bei Gewebe mit hoher Zellularität, wie beispielsweise in vielen Tumoren, eine geringere Wasserdiffusion. Durch den Zellreichtum ergibt sich ein kleinerer Extrazellularraum sowie eine höhere Dichte an Zellmembranen. Die lipophilen Zellmembranen schränken dabei die Bewegungsfreiheit des Wassers vor allem im Extrazellularraum, aber auch im Intrazellularraum ein. Dadurch ist in solchem Gewebe die Diffusion niedriger.<sup>85, 86</sup>

Standardmäßig genutzte Sequenzen der klinischen DWI sind die T2-gewichteten Spin-Echo Sequenzen mit mindestens zwei Diffusionsgradienten. Die Sequenzen der DWI basieren auf sehr schneller Echo-planar-imaging (EPI)-Technik, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Die T2-gewichtete Sequenz besteht dabei aus einem 90°-Hochfrequenzimpuls, gefolgt von einem 180°-Hochfrequenz-Refokussierungsimpuls. Durch die Anwendung eines Dephasierungsgradienten vor und einem symmetrischen Rephasierungsgradienten nach dem 180° Hochfrequenzimpuls entsteht ein Diffusionskontrast. Bei statischen Molekülen wird die Signalintensität vom ersten Diffusionsgradienten erfasst und durch den zweiten Diffusionsgradienten

nochmals erfasst, ohne dass dabei ein erheblicher Unterschied der Signalintensität entsteht. Bei Gewebe mit hoher Diffusion der Wassermoleküle kann eine vollständige Rephasierung durch den zweiten Gradienten nicht erreicht werden. Die Wassermoleküle können sich im Zeitraum zwischen Dephasierung und Rephasierung im Raum bewegen. Dadurch entsteht ein Verlust der Signalintensität. Die Bewegung der Wassermoleküle ist dabei direkt proportional zur Dämpfung.<sup>86, 87</sup> Diese Methode ist als Schema in Abbildung 4 veranschaulicht.

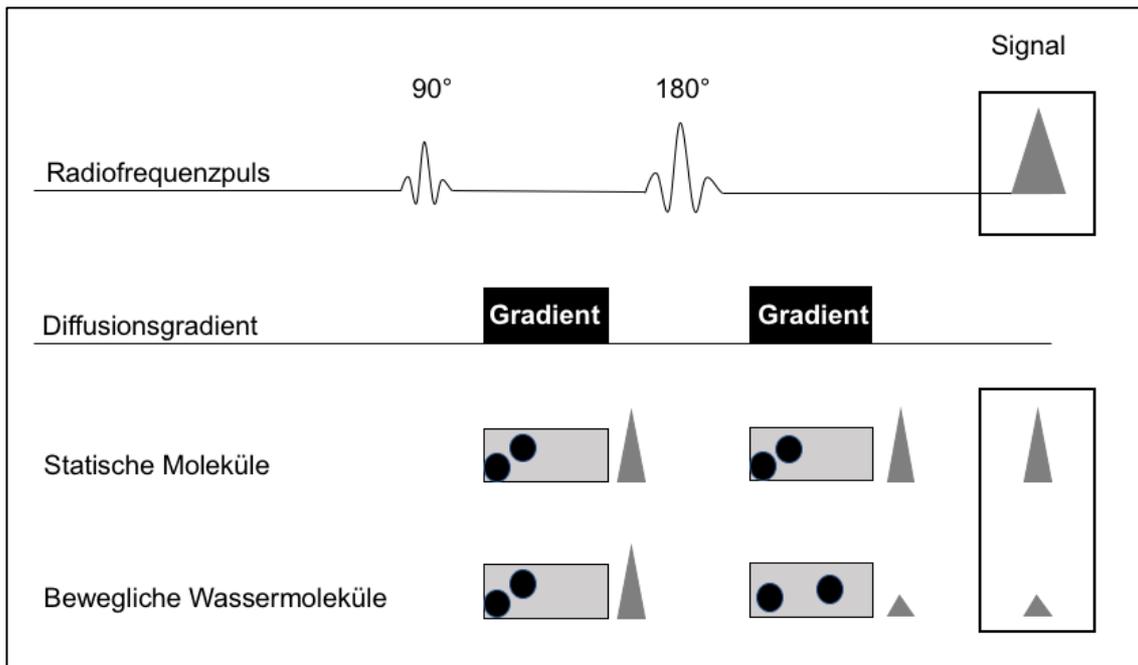


Abbildung 4: Vereinfachte schematische Darstellung der Messung von Wassermoleküldiffusion<sup>86</sup>. Abbildung adaptiert nach Koh DM, Collins DJ. Et al 2007

Die Sensitivität der DWI kann durch den b-Faktor moduliert werden. Der b-Faktor ist ein einstellbarer Sequenzparameter, der mit der Einheit  $\text{s}/\text{mm}^2$  definiert ist. Er ist proportional zu der Gradientenamplitude, dem Zeitintervall zwischen den Gradientenpaaren und der Dauer des angewandten Gradienten. Diese drei Faktoren beeinflussen die Empfindlichkeit für Diffusionseffekte.<sup>85, 88</sup> Der b-faktor korreliert somit mit dem Diffusionskontrast. Je höher der b-Faktor, desto höher ist der Signalkontrast zwischen Gewebe mit niedriger Zelldiffusion und Gewebe mit hoher Zelldiffusion. Bei sehr hohen b-Faktoren erscheint ausschließlich Gewebe mit hoher zellulärer Dichte signalreich.<sup>89, 90</sup>

Es werden meist mehrere b-Faktoren verwendet, um die Diffusion zu quantifizieren. Dies ist durch den scheinbaren Diffusionskoeffizienten, den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) möglich. Der ADC kann mit der Formel

$$ADC = \left[ \frac{1}{b_2 - b_1} \right] \ln \left( \frac{S_2}{S_1} \right)$$

berechnet werden.  $S_1$  und  $S_2$  repräsentieren hierbei Signalintensitäten bei zwei Messungen, während  $b_1$  und  $b_2$  die dabei verwendeten unterschiedlichen Gradienten darstellen.<sup>91</sup>

#### 1.1.2.2.2 Einsatz der DWI zur Evaluation des Therapieansprechens

Wie in 1.1.2.2.1 beschrieben, ist bei pathologisch verändertes Gewebe eine veränderte Wasserdiffusion im Vergleich zu gesundem Gewebe messbar.<sup>84, 85</sup> Bei Tumoren mit hoher Zellularität besteht eine geringere Wasserdiffusion. Durch den Zellreichtum ergibt sich ein kleinerer Extrazellularraum sowie eine höhere Dichte an Zellmembranen. Die lipophilen Zellmembranen schränken dabei die Bewegungsfreiheit des Wassers vor allem im Extrazellularraum, aber auch im Intrazellularraum ein.<sup>85, 86</sup>

Die DWI Bildgebung ist somit von hohem Wert für die Einschätzung krankhaften Gewebes. Die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen wird als scheinbarer Diffusionskoeffizient, ADC gemessen. Der ADC ist abhängig von Begrenzungen der Wassermolekularbewegung. Begrenzungen stellen beispielsweise Zellmembranen oder Makromoleküle dar. Somit zeigen verschiedene Kompartimente mit unterschiedlichen zellulären Strukturen differente ADC Werte.<sup>84, 86</sup> ADC Werte erlauben daher eine Beurteilung der Zelldichte eines Tumors. Geringere ADC Werte korrelieren dabei stark mit einer höheren Zellularität des Gewebes.<sup>92</sup>

DWI Sequenzen werden zunehmend genutzt, um das Therapieansprechen nach Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom zu evaluieren. Mithilfe des DWI lässt sich Residualtumorgewebe und eine partielle Remission präziser feststellen. Der hohe negative prädiktive Wert des ADC ermöglicht Responder von Nicht-Respondern zu unterscheiden.<sup>81, 93-95</sup> Ein ADC Wert zwischen  $(1,20 - 1,30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  wird als Schwellenwert in der Differenzierung zwischen complete response und non-complete response beschrieben. Dabei werden gemessene

ADC-Werte über 1,3 mm<sup>2</sup>/s einem Therapieansprechen zugeordnet, gemessene ADC Werte unter 1,2 mm<sup>2</sup>/s nicht.<sup>93, 96</sup>

## 1.1.3 Dual-Energy Computertomographie und ihre Bedeutung bei Gewebeidentifikation und Therapieevaluation

### 1.1.3.1 Möglichkeiten der konventionellen Computertomographie

Die konventionelle Computertomographie (CT) ist im klinischen Alltag zur onkologischen Diagnostik sowie zur Therapiekontrolle weit verbreitet. Jedoch kann mit der konventionellen CT das Therapieansprechen nur indirekt anhand von Faktoren wie der Größe und Dichte des Tumors oder neuer Metastasen abgeleitet werden.

Möglich ist die Differenzierung von Gewebe in der konventionellen CT durch die jeweilige unterschiedliche gewebsabhängige Absorption der Röntgenstrahlen ausgedrückt durch den Absorptionskoeffizienten  $\mu$ , der von der Massendichte des Gewebes, der effektiven Atomzahl des Gewebes und der Energie der Röntgenstrahlung bestimmt wird. Die tomographische Rekonstruktion liefert eine isotrope, dreidimensionale Distribution des Absorptionskoeffizienten. Da in der konventionellen CT ein breites Röntgenspektrum verwendet wird, handelt es sich um einen mittleren Absorptionskoeffizienten. Üblicherweise wird jeder rekonstruierte Absorptionswert eines Voxels in die sogenannte CT-Zahl umgerechnet, die diese Voxelwerte mit dem Absorptionskoeffizienten von Wasser  $\mu_{Wasser}$  in Relation setzt und für leichter zu handhabende Werte mit dem Faktor 1000 multipliziert:

$$CT\text{-Zahl} = \frac{\mu_{Gewebe} - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser}} \times 1000 \text{ HU}$$

Als Einheit der CT-Zahl dienen dabei die Hounsfield Units (HU), benannt nach Sir Godfrey Hounsfield, dem Erfinder der CT.<sup>97, 98</sup>

Die Vernachlässigung der Energieabhängigkeit des Absorptionskoeffizienten in konventioneller CT Bildgebung führt jedoch zu Limitationen der Genauigkeit in

der Gewebsdifferenzierung, da die mittleren Absorptionskoeffizienten oft ähnlich sind. So ist zum Beispiel klassischerweise der Unterschied zwischen Knochen und Weichteilgewebe klar ersichtlich in der CT, da sich die jeweiligen mittleren Absorptionskoeffizienten stark unterscheiden. Im Vergleich dazu ist die Differenzierung von Weichteilgewebe von beispielsweise grauer und weißer Substanz in konventioneller CT begrenzt, da die mittleren Absorptionskoeffizienten sich in der Regel kaum unterscheiden.

### **1.1.3.2 Möglichkeiten der Dual-Energy CT**

#### **1.1.3.2.1 Prinzip**

Die Dual-Energy CT (DE-CT) nutzt nun die Energieabhängigkeit des Absorptionskoeffizienten aus, um die Gewebsdifferenzierung zu erhöhen. So kann es zwar sein, dass verschiedenes Gewebe mit einer unterschiedlichen atomaren Komposition bei einer bestimmten Energie der Röntgenphotonen gleiche oder sehr ähnliche Absorptionswerte hat, der Verlauf der Energieabhängigkeit ist aber unterschiedlich und kann zur Unterscheidung des Gewebes verwendet werden.<sup>99</sup> Wenn man einen CT Scan mit zwei verschiedenen Röntgenspektren durchführt, kann man mittels Absorptionsdaten von hoch- und niederenergetischer Röntgenstrahlen eine Unterteilung in die zugrundeliegenden physikalischen Wechselwirkungen – hier photoelektrischer Effekt und Compton Streuung – durchführen.<sup>99, 100</sup> Ebenso kann eine beliebige andere Materialzerlegung wie beispielsweise ein Jod und ein Nicht-Jod Bild – ein sogenanntes Virtual Non-Contrast Image – gewählt werden.

Bei dem in der Röntgendiagnostik eingesetzten Energiespektrums von ca. 30 bis 140 keV ist die Absorption der Röntgenstrahlung vorrangig abhängig von dem photoelektrischen Effekt und dem Compton-Effekt. Der photoelektrische Effekt überwiegt bei geringeren Photonenenergien und zeigt starke nicht-lineare Abhängigkeit von der Ordnungszahl des wechselwirkenden Atoms und von der Energie des Röntgenphotons. Im Gegensatz dazu tritt der Compton Effekt bei vergleichsweise höheren Energien auf, zeigt kaum Energieabhängigkeit und hängt nur linear von der Ordnungszahl ab, was einer Abhängigkeit von der Elektronendichte des Materials entspricht.<sup>101</sup> Durch die DE-CT Messungen, bei denen nun anhand der Messung mit je hoher und niedriger mittlerer Energie der Anteil des Absorptionskoeffizienten an photoelektrischem und an Compton Effekt

bestimmt wird, können unterschiedliche Gewebe präziser differenziert werden.<sup>99</sup>  
<sup>100</sup> Bei der konventionellen CT sind diese aufgrund einer ähnlichen Abschwächung nur schwer zu unterscheiden.<sup>102</sup>

Den Vorteil der DE-CT bei Identifizierung eines Gewebes illustriert Abbildung 5. Der Graph stellt die Absorptionskoeffizienten für Knochen ( $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ ), Jod ( $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ ) und Jod mit geringerer Dichte ( $\rho = 0,1 \text{ g/cm}^3$ ) in Abhängigkeit der Energie in keV dar. Bei Messung mit nur einer Energie kann der Absorptionskoeffizient bei unterschiedlichem Gewebe gleich sein (langer Pfeil). Misst man hingegen zusätzlich mit einer anderen Energie, lassen sich die Materialien unterscheiden (kurzer Pfeil).<sup>99</sup>

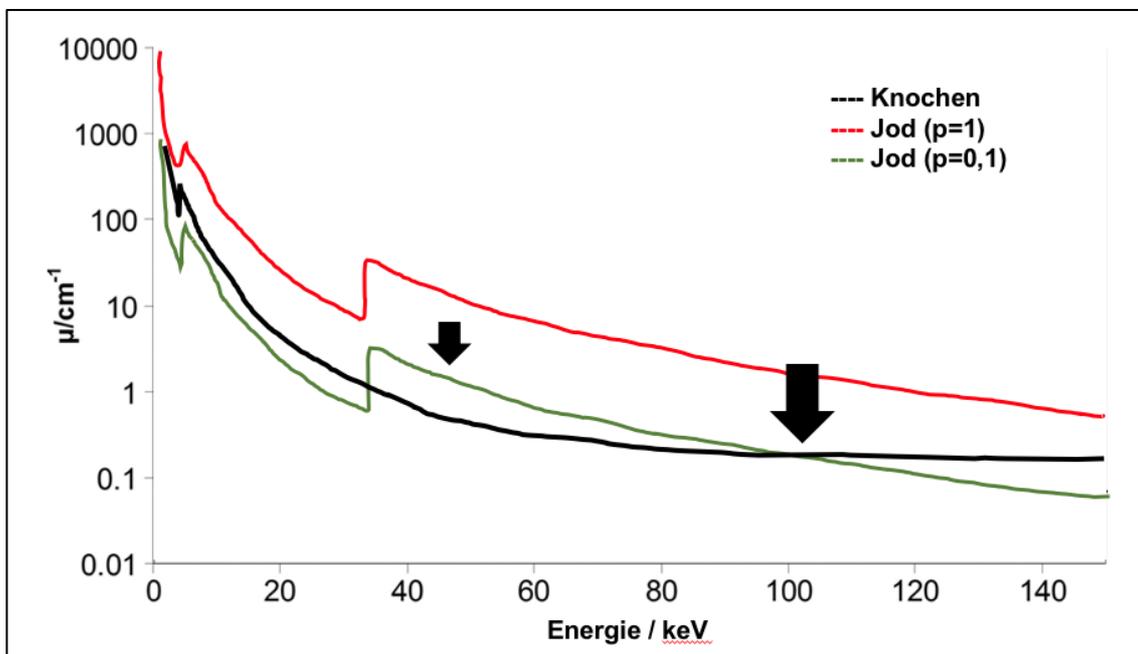


Abbildung 5: Graph der Absorptionskoeffizienten von Knochen und Jod in Abhängigkeit der Energie<sup>99</sup>.  
 Abbildung adaptiert nach McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. et al. 2015.

Für die technische Umsetzung von DE-CT existieren verschiedene Konzepte, um die Spektraldaten zu erhalten. Im Grunde wird zwischen emissions- und detektorbasierten Ansätzen zur DE-CT differenziert.

Die emissionsbasierte Technik beruht auf CT Messungen bei zwei verschiedenen Spannungen der Röntgenröhren, was zwei verschiedenen mittleren Energien entspricht. Hierbei lassen sich die Dual-Source CT (DS-CT), die Rapid kVp-Switching CT und die Twin-Beam DE-CT aufzuführen. Bei dem detektorbasierten Ansatz der DE-CT wird die Detektion der Röntgenstrahlung in zwei Energiebereiche mit hoher und niedriger Absorption unterschieden.<sup>103-105</sup>

Einen Überblick über die beschriebenen unterschiedlichen Funktionsschemata der DS-CT, der rapid kVp-Switching CT und der detektorbasierten DE-CT zeigt Abbildung 6.<sup>106</sup>

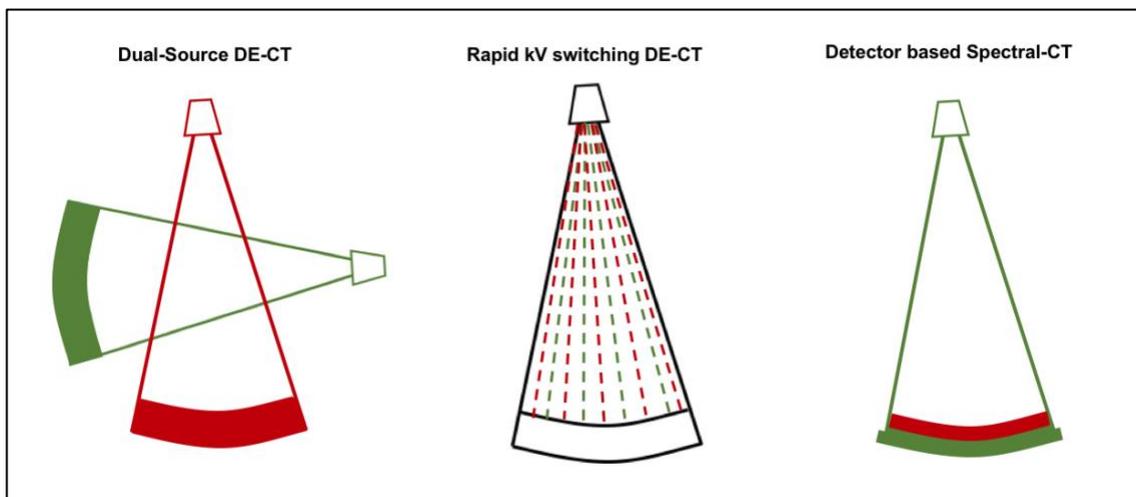


Abbildung 6: Schema der gängigsten unterschiedlichen DE-CT Techniken<sup>106</sup>. Abbildung adaptiert nach Grajo JR, Sahani DV et al. 2018.

Die in dieser Studie verwendete detektorbasierte Dual-Layer-CT (DL-CT) bestimmt die spektralen CT-Daten mit einem Detektor bestehend aus zwei Detektionsschichten, sogenannten Szintillatoren. Die obere Schicht wird von einem Yttrium-Granat Szintillator gebildet, welcher die niedrig-energetischen Photonen detektiert. Die hochenergetischen Photonen werden von der unteren Schicht aus Gadoliniumoxysulfid des Detektors gemessen. Eine Photodiode an diesen Schichten konvertiert das Licht in ein analoges elektrisches Signal, welches in digitale Signale umgewandelt wird.<sup>102</sup> Ein Vorteil von DL-CT im Vergleich zu anderen Dual-Energy Techniken ist, dass die rekonstruierten CT Daten perfekt registriert sind und die spektrale Information immer verfügbar ist.

Anschließend werden mit den beiden Signalen sogenannten Spektralbasisbilder generiert. Damit können neben konventionellen Absorptionsbildern weitere CT-Datensätze mit unterschiedlichen Kontrasten generiert werden. Dazu zählen Bilder der effektiven Ordnungszahl (Z), der Elektronendichte, virtuelle monoenergetische Bilder sowie virtuell-native Bilder, Joddichtebilder und Materialmassendichtebilder (r).<sup>99,107</sup> Diese sind in Tabelle 6 näher beschrieben.

<b>Joddichte Bilder</b>	Die Joddichte-Bilder enthalten Jodpixel mit zugeordneten Jodkonzentrationen in der Einheit mg/ml. Pixel, die kein Jod enthalten erscheinen dunkel.
<b>Z-effektiv-Bilder</b>	Die Z-effektiv-Bilder entsprechen den effektiven Ordnungszahlen Z und sind farbig kodiert.
<b>Virtuell-native Bilder</b>	Bei diesen Bildern ist der Jodanteil ausgespart und die Bilder ergeben native Bilder mit messbaren Absorptionskoeffizienten (HU) in Pixeln des Gewebes.

Tabelle 6: Beschreibung der Jod-Dichte Bildern, Z-effektive-Bilder und virtuell-native Bildern der DE-CT<sup>107</sup>.

### 1.1.3.2.2 Einsatz der DE-CT zur Evaluation des Therapieansprechens

Die Jodbilder stellen ausschließlich die Joddichte und Jodkonzentration im Gewebe dar. Mit DL-CT lässt sich die Konzentration einer bestimmten Komponente aus einer Massenzusammensetzung quantifizieren. Die Jodbilder erlauben quantitative Messungen der Jodkonzentration und enthalten dadurch Informationen über die Kontrastmittelaufnahme des Gewebes.<sup>108,109 107, 110-113</sup> Es können mit der DE-CT bereits geringe Jodkonzentrationen im Gewebe korrekt gemessen.<sup>108,109</sup> Somit kann die variierende Jodaufnahme in unterschiedlichem Gewebe präzise quantifiziert und zwischen Gewebe differenziert werden.

Wie in Abschnitt 1.1.1.2 beschrieben, spielt in der Pathologie von Karzinomen die erhöhte Gefäßproliferation eine große Rolle. Das Wachstum sowie der Erhalt von soliden Tumoren sind durch Angiogenese gekennzeichnet. Das Ausmaß der Proliferation von Kapillaren in den Tumor und der damit weiterhin gewährleisteten nutritiven Versorgung ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Die Gewebvaskularisierung des Tumors korreliert mit dem pathologischen Tumorstadium. Die Vaskularisation solider Tumoren beeinflusst zum einen die Wachstumsrate des Tumors, zum anderen begünstigt sie die Metastasierung und nimmt Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate.<sup>114-118</sup>

Die Messung der Kontrastmittelaufnahme in Tumoren ist eine wesentliche Methode um das Ansprechen einer Therapie einzuschätzen. Die Jodkonzentration kann so als ein Surrogatparameter für die Gewebvaskularisierung und Neoangiogenese maligner Tumoren gelten.

Mit DE-CT ist es möglich, die Joddichte ohne Berücksichtigung der Dichte des Gewebes zu messen. Somit ist die Messung anhand der Jodkarten sehr viel präziser als mithilfe der Dichtemessung der konventionellen CT.<sup>107, 110-113</sup> Es können bereits geringe Jodkonzentrationen im Gewebe korrekt gemessen und die Jodaufnahme in Organen quantifiziert werden.<sup>108,109</sup> Bei Verwendung von Jod als Kontrastmittel kann eine präzise Differenzierung zwischen benignen und malignen Gewebe möglich sein.<sup>119, 120</sup>

## 1.2 Zielsetzung der Untersuchung

Ziel der vorgelegten Untersuchung war eine Bewertung der DL-CT als mögliche Bildgebung zur Evaluation des Therapieansprechens von Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. Dazu wurden mit der DL-CT gewonnene Daten mit denen der MRT in Relation gesetzt.

Die MRT ist die genaueste nicht-invasive Methode, um die Tumordinfiltration des Rektumkarzinoms und lokale Lymphknoten radiologisch darzustellen.<sup>47, 81, 93</sup> Die Evaluation einer Therapie durch die MRT fußt insbesondere auf diffusionsgewichteten Bildern sowie dem resultierenden scheinbaren Diffusionskoeffizient ADC. Somit kann die MRT und die damit gemessenen ADC-Werte als Referenzstandard für nicht-invasive Aufnahmen angenommen werden.<sup>93</sup>

Mit diesem Referenzstandard wurden die in der DL-CT gemessenen Werte der Jodkonzentration, der Absorptionskoeffizienten und der Z-effektiv Bilder verglichen. Im Vordergrund stand dabei die Untersuchung der gemessenen Jodkonzentrationen. Die Jodaufnahme repräsentiert die Perfusion und damit indirekt das Ausmaß der Angiogenese des Tumors. Beim Rektumkarzinom besteht bereits in frühen Tumorstadien eine erhöhte Gefäßproliferation.<sup>21</sup> Demnach könnte durch die Quantifizierung der Jodaufnahme mit DE-CT Systemen Informationen zur Veränderung der Vitalität des Tumorgewebes durch Radiochemotherapie gewonnen werden.

### 1.2.1 Zielsetzung der vorbereitenden Studie

Wie einleitend beschrieben können in der DL-CT bereits geringe Jodkonzentrationen akkurat gemessen werden.<sup>108, 121, 122</sup> Zur Überprüfung des Genauigkeit der Jodmessungen auch unter speziellen Bedingungen wurden zwei Phantomstudien durchgeführt. Das Ziel dieser war es, die Genauigkeit der Jodquantifikation mit der DL-CT bei unterschiedlichen bekannten Jodkonzentrationen in unterschiedlichen Umgebungen zu prüfen. Dabei wurde das gleiche DL-CT Gerät verwendet, welches in der Hauptstudie genutzt wurde. Diese vorbereitende Studie ist im nachfolgenden Kapitel 1.3 dargestellt.

## **1.2.2 Zielsetzung der Hauptstudie**

Es waren zwei Ziele für die Hauptstudie definiert. Die Hauptstudie wurde in Hauptstudie 1 und Hauptstudie 2 eingeteilt. In Hauptstudie 1 bestand das Ziel, eine signifikante Veränderung der Jodkonzentration, der Absorptionskoeffizienten und der Z-effektiv-Werte im Tumor nach Radiochemotherapie mit DL-CT zu untersuchen. Nachfolgend sollte in Hauptstudie 2 diese Veränderungen mit den ADC Veränderungen der MRT als Referenzstandard in Bezug gesetzt und bewertet werden. Übergeordnetes Ziel war die Bewertung der DL-CT als vergleichbare Alternative der MRT zur Therapiekontrolle der Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. Relevanz besitzt dies insbesondere bei Patienten mit einer Kontraindikation für MRT Untersuchungen.

## **1.3 Vorbereitende Studie**

Als Teil dieser Arbeit wurden die im Folgenden eingefügten Phantomstudien zur Untersuchung der Messgenauigkeit der Dual-Layer CT (DL-CT) von Jodkonzentrationen durchgeführt.

### **1.3.1 Zielsetzung der vorbereitenden Studie**

Zielsetzung der Phantomstudien war es, die Genauigkeit der Jodquantifizierung einer Dual-Energy CT Technik, der DL-CT, in zwei unterschiedlichen Versuchsaufbauten zu untersuchen und zu bewerten.

Hierbei wurde die Jodkonzentration von 7 Messstäben mit unterschiedlichen bekannten Jodkonzentrationen mit der DL-CT gemessen. Dadurch konnten die Messwerte in Kenntnis der eingesetzten Jodkonzentrationen analysiert werden. Die Messstäbe wurden dabei einmal an und einmal innerhalb eines Jodbads platziert. Hierbei wurde die Jodkonzentration im Jodbad jeweils kontinuierlich gesteigert. Das Jodbad stellte dabei einen stark absorbierenden Bereich in unmittelbarer Umgebung der Zielregion dar. Dadurch wurde die Genauigkeit der Messungen unter zunehmender Jodkonzentration in der unmittelbaren Umgebung des Messpunktes untersucht. In der medizinischen Anwendung ist die Messgenauigkeit auch in jodreicher Umgebung von substantieller Bedeutung für die Verwendbarkeit der DL-CT in der Diagnostik.

Beide Phantomstudien wurden an demselben DL-CT Gerät durchgeführt, wie die Hauptstudie zur Evaluation des Therapieansprechens bei Patienten mit Rektumkarzinom. Entsprechend ist eine Übertragung und Verwendung der hier gefundenen Ergebnisse auf die Hauptstudie möglich. Die Hauptstudie basiert maßgeblich auf der Veränderung der Jodkonzentrationen im Tumor. Das Therapieansprechen wird auf Grundlage dieser Veränderungen qualifiziert. Folglich ist eine möglichst exakte Jodquantifikation mit der DL-CT Technik Voraussetzung der Hauptstudie.

## 1.3.2 Material und Methoden der Phantomstudien

### 1.3.2.1 Durchführung

Insgesamt wurden zwei unterschiedliche Phantomstudien durchgeführt. Diese unterschieden sich ausschließlich im Versuchsaufbau. In Vorstudie 1 wurde die Jodquantifikation bei Messstäben anliegend am Jodbad untersucht. Bei Vorstudie 2 befanden sich die Messstäbe hingegen innerhalb des Jodbades und wurden davon unmittelbar umgeben.

Gemessen wurden jeweils die Jodkonzentrationen von 7 Messstäben mit unterschiedlichen bekannten und gleichbleibenden Jodkonzentrationen. Diese Jodkonzentrationen betragen 0,5 mg/ml, 0,75 mg/ml, 1 mg/ml, 2mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, und 15 mg/ml. Diese kalibrierten Messstäbe (QRM GmbH, Moehrendorf, Deutschland) sind in Abbildung 7 (dunkelbraun) abgebildet. Im Versuchsaufbau wurden zusätzlich vier weitere Messstäbe eingebunden. Diese bilden menschliches Fett, die Leber, Wasser und Muskel nach. In der nachfolgenden Untersuchung bleiben diese vier zusätzlichen Messstäbe allerdings außer Betracht. Zur Bestimmung und Untersuchung der Genauigkeit der Jodquantifikation boten diese Messstäbe keine substantielle zusätzliche Information.



Abbildung 7: Verwendete Jodmessstäbe in den Phantomstudien (dunkel).

Der allgemeine Versuchsaufbau bestand aus zwei nach oben offenen Behältern. In ein großes Behältnis mit den Außenmaßen  $60 \times 40 \times 32 \text{ cm}^3$  wurde ein kleineres Gefäß hineingestellt. Das innere Gefäß bestand aus einem Quader und einem daran seitlich anschließenden Zylinder. Ein Schema des jeweiligen Versuchsaufbaus der Vorstudie 1 und 2 sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt. Das große rote Behältnis war mit Wasser befüllt. In dieses Wasserbad wurde das kleinere transparente Behältnis platziert. In diesem

kleineren transparenten Behältnis wurde das Jodbad eingefüllt und die Joddichte kontinuierlich gesteigert. An den blau markierten Stellen befanden sich die zusammengebundenen Messstäbe in Vorstudie 1 halbringförmig um den Zylinder und in Vorstudie 2 wie in Abbildung 8.

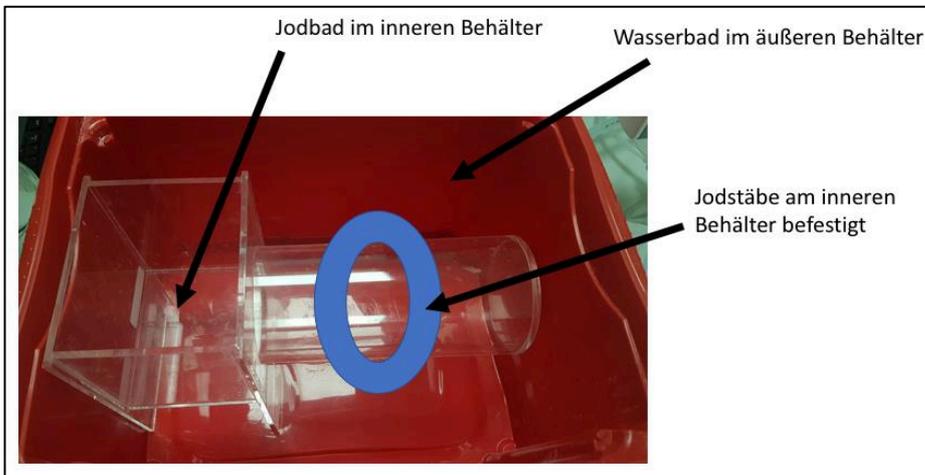


Abbildung 8: Versuchsaufbau Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe am Jodbad, Vorstudie 1.

In Vorstudie 1 wurden die Messstäbe außen um den Zylinder herum befestigt und somit am, aber nicht im Jodbad platziert. Damit stellt Vorstudie 1 die Messung von Jodkonzentrationen in sehr geringer Entfernung zu einem stark absorbierenden Bereich dar.

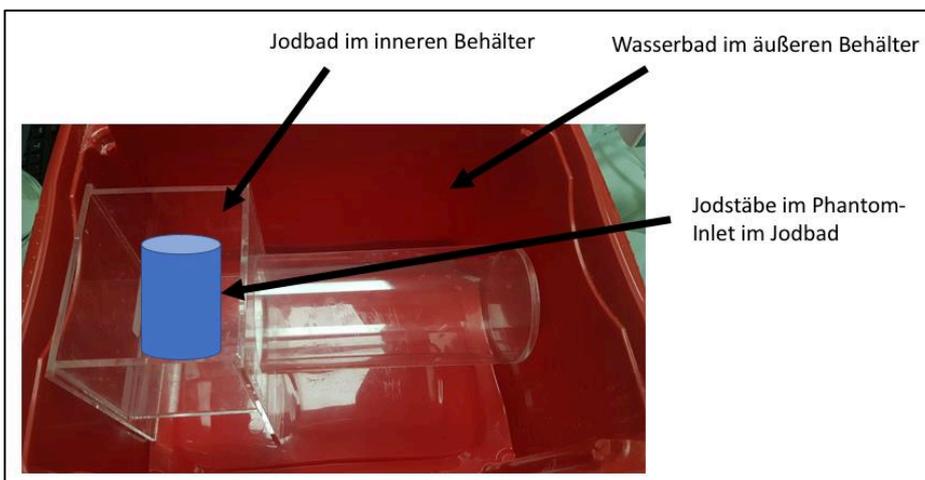


Abbildung 9: Versuchsaufbau Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe innerhalb des Jodbades, Vorstudie 2.

Demgegenüber wurden in Vorstudie 2 die Messstäbe innerhalb des kleineren Gefäßes positioniert und befanden sich dadurch unmittelbar im Jodbad. Somit fand die Jodkonzentrationsmessung in Vorstudie 2 unmittelbar innerhalb eines stark absorbierenden Bereiches statt.

Pro Messstab wurden in Vorstudie 1 8 Untersuchungen und in Vorstudie 2

9 Untersuchungen bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizienten und Konzentration des Jodbads durchgeführt. Insgesamt wurden in Vorstudie 1 56 Jodkonzentrationswerte und in Vorstudie 2 63 Jodkonzentrationswerte gemessen.

Die Herstellung des Jodbads erfolgte durch schrittweise Zugabe des Jodhaltigen Kontrastmittels Imeron 400 MCT (400 mg/ml; Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) in Wasser im transparenten, innenliegenden Gefäß. In Vorstudie 1 wurden in dieses innenliegende Gefäß dazu 3 Liter Wasser gefüllt und sukzessiv mit Jod angereichert. In Vorstudie 2 befanden sich die Jodmessstäbe innerhalb des innenliegenden Gefäßes. Somit verblieb ein geringeres Restvolumen, weshalb 2,5 Liter Wasser die Grundlage der Jodlösung bildeten. Nach jeder Zugabe von Kontrastmittel wurde das Jodbad für einen Zeitraum von etwa einer Minute verrührt, um die regelmäßige Verteilung des Jods im Wasser zu gewährleisten.

Als Richtwerte für den Absorptionskoeffizienten des Jodbads wurden 50, 100, 200, 250, 300, 350, 400 und 500 HU gewählt. Dies entsprach den Jodkonzentrationen von 2,62, 5,23, 10,47, 13,08, 15,7, 18,32, 20,93 und 26,17 mg Jod/ml. Somit wurde pro Liter Wasser schrittweise nach jedem Scan Kontrastmittel mit den Volumina 7, 13, 26, 33, 39, 46, 52 und 65 ml Imeron 400 hinzugefügt. Der tatsächliche Absorptionskoeffizient des Jodbads wurde in jedem Teilschritt des Versuchs anhand platzierter Region-of-Interests (ROIs) mit der DL-CT gemessen. Das genaue Vorgehen dieser Bildanalyse wird in Abschnitt 1.3.2.3 beschrieben. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die verwendeten Kontrastmittelvolumina sowie die unterschiedlichen Jodkonzentrationen (mg/ml) und Absorptionskoeffizienten im Jodbad (HU) jeweils mit Standardabweichung in beiden Studien.

Zugabe Imeron 400 (ml)	Inhalt von Imeron 400 im Jodbad (ml)	Jodkonzentration (mg/ml)	SA Jodkonzentration (mg/ml)	Absorptionskoeffizient (HU)	SA Absorptionskoeffizient (HU)
21	21	2,66	0,5	70	16,7
18	39	4,84	0,5	118,9	18,6
39	78	9,86	0,5	232,8	17,1
21	99	12,32	0,6	281,6	17,7
18	117	14,49	0,6	327,3	18,1
21	138	17,82	0,7	377	21
18	156	20,64	0,8	410,2	23,9
39	195	24,65	0,8	496,2	23,4

Tabelle 7: Verwendetes Kontrastmittelvolumen, Jodkonzentration und Absorptionskoeffizient im Jodbad mit jeweiliger Standardabweichung, Vorstudie 1.

Zugabe Imeron 400 (ml)	Inhalt von Imeron 400 im Jodbad (ml)	Jodkonzentration (mg/ml)	SA Jodkonzentration (mg/ml)	Absorptionskoeffizient (HU)	SA Absorptionskoeffizient (HU)
0	0	0	0,4	0,2	14,3
17,5	17,5	2,71	0,4	72,6	14,7
15	32,5	4,72	0,6	124,6	21,5
32,5	65	9,26	0,4	242,0	14,1
17,5	82,5	11,56	0,4	279,9	13,8
15	97,5	13,82	0,6	314	18,3
17,5	115	16,28	0,6	362,2	18,9
15	130	18,18	0,7	394,5	20,9
32,5	162,5	23,2	0,7	473	24,6

Tabelle 8: Verwendetes Kontrastmittelvolumen, Jodkonzentration und Absorptionskoeffizient im Jodbad mit jeweiliger Standardabweichung, Vorstudie 2.

### 1.3.2.2 Technische Informationen zu den DE-CT Aufnahmen

Die Untersuchungen erfolgten anhand der Dual-Layer Spectral CT (IQon; Philips Healthcare, Best, Niederlande) und folgten in Vorstudie 1 und Vorstudie 2 gleichermaßen einem Routineprotokoll.

Vor Beginn des Scans, wurde eine anterior-posterior Übersichtsaufnahme angefertigt, um den Scanbereich zu bestimmen. Die Protokolleinstellungen der Aufnahmen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

<b>Kollimatoreinstellung</b>	64 x 0,625 mm
<b>Röhrensorgung</b>	120 kV
<b>Sichtfeld (FOV)</b>	322,0 mm
<b>Strom</b>	358 mA
<b>Bildmatrix</b>	512 x 512
<b>Schichtdicke</b>	0,9 mm
<b>Intervall</b>	0,9 mm
<b>Scanzeit</b>	3,9 Sekunden
<b>Rotationsdauer</b>	0,33 Sekunden
<b>Filter</b>	Standard (B)
<b>CTDI<sub>vol</sub></b>	5,3 mGy
<b>DLP</b>	249,7 mGy/cm

*Tabelle 9: Protokolleinstellung der DL-CT, Vorstudien 1 und 2.*

Die Röhrensorgung betrug 120 kV, die Stromstärke 358 mA. Als Schichtdicke und Intervall wurden 0,9 mm gewählt. Der durchschnittliche volumenbezogene CT-Dosisindex (CTDI<sub>vol</sub>) und das Dosis-Längen-Produkt (DLP) für das Protokoll (Thorax) betrug 5,3 mGy und 240,7 mGy/cm.

Die Spectral-Basis-Aufnahmen wurden mit dem iDose<sup>4</sup> Algorithmus auf dem Spectral Level 6 (Philips Healthcare, Best, Niederlande) rekonstruiert.

### **1.3.2.3 Bildanalyse**

Die Analyse der Aufnahmen wurde anhand der kommerziell verfügbaren Software Philips IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt.

Die Bildanalyse folgte in Vorstudie 1 und Vorstudie 2 demselben Schema. Abbildung 10 zeigt dazu eine Beispielaufnahme aus Vorstudie 1.

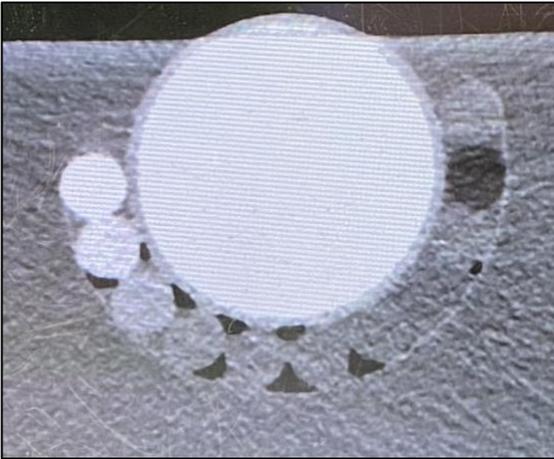


Abbildung 10: Beispielaufnahme der Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe am Jodbad, Vorstudie 1.

In den Aufnahmen wurde eine Region-of-Interest (ROI) in die jeweiligen Messstäbe zur Messung der Jodkonzentration (mg/ml) platziert. Bezogen auf Länge und Breite der Messstäbe wurden die ROIS möglichst mittig und jeweils in analoger Lokalisation platziert. Die Messungen der Jodkonzentrationen in den Messstäben wurden innerhalb der gleichen Schnittebene erhoben. Die mittlere Größe der einzelnen ROIs betrug  $27,6 \text{ mm}^2$ . Eine beispielhafter ROI eines Messtabes in Vorstudie 2 zeigt Abbildung 11.



Abbildung 11: Beispiel einer DL-CT Aufnahme der Jodkonzentrationsmessung der Messstäbe innerhalb des Jodbades mit platzierter ROI in einem Messstab (orange), Vorstudie 2.

Im Jodbad wurde zusätzlich zur Jodkonzentration die Absorptionskoeffizienten (HU) gemessen. Die Messungen am Jodbad erfolgten ebenfalls anhand platzierter ROIs. Diese ROIs wurden im Jodbad in derselben Schnittebene wie die ROIs der Messstabmessungen positioniert. In den aufeinander folgenden Untersuchungen wurden die ROIs in möglichst unveränderter Lokalisation mit vergleichbarem Abstand zu den Messstäben platziert. Die mittlere Größe der einzelnen ROIs betrug hier  $30,2 \text{ mm}^2$ .

### 1.3.2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde in beiden Vorstudien mithilfe von Microsoft Excel und GraphPad Prism ausgeführt (Microsoft Excel, Redmond, Washington, U.S.; GraphPad Software Inc., San Diego, California, U.S.).

Die statistische Auswertung basierte auf drei Säulen und erfolgte in Vorstudie 1 und Vorstudie 2 gleichermaßen. Zuerst wurde die Korrelation zwischen der mit der DL-CT gemessenen und der eingesetzten Jodwerte der Messstäbe getestet. Danach wurde eine Messfehleranalyse durchgeführt. Hier wurden die Messfehler insbesondere in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades gesetzt. Zuletzt wurde geprüft, ob sich die gemessenen und die Jodkonzentrationswerte der eingesetzten Messstäbe signifikant unterscheiden.

Die mit der DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen wurden mit den eingesetzten Jodkonzentrationen der Messstäbe in Korrelation gesetzt. Hierbei wurde die Pearson Korrelation zweiseitig geprüft. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Der Pearson Korrelationskoeffizient  $r$  kann dabei Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,0 - 0,3 bedeutet kein, von 0,3 - 0,4 ein geringer, von 0,5 - 0,7 ein mäßiger, von 0,7 - 0,9 ein hoher und von 0,9 - 1,0 ein sehr hoher Zusammenhang. Eine Pearson Korrelation mit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Die mittleren Fehler der Jodquantifikation der unterschiedlichen Jodkonzentrationen wurden mithilfe der Bland-Altman Analyse bestimmt. Dabei wurden Standardabweichung und Streuung der Fehler erfasst. Hier wurden die mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationswerte der Messstäbe als A und die eingesetzten Jodkonzentrationswerte der Messstäbe als B definiert. Dabei wurden zum einen die Differenzen der Jodkonzentrationswerte (A-B) und zum anderen das Verhältnis (A/B) gegen den Mittelwert  $((A+B)/2)$  bestimmt und dargestellt. Anschließend wurden die Messfehler in Bezug zu den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades gesetzt und somit geprüft, ob eine Zunahme- oder Abnahmetendenz der Messfehler bei Veränderung der Absorptionskoeffizienten im Jodbad besteht.

Schließlich wurde die Hypothese überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den mit DL-CT gemessenen und den eingesetzten Jodkonzentrationswerten der Messstäbe festgestellt werden kann. Die Überprüfung erfolgte anhand eines ungepaarten t-Tests.  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

### 1.3.3 Ergebnisse

#### 1.3.3.1 Korrelation

Die mit der DL-CT gemessenen Jodkonzentrationswerte korrelierten in beiden Studien sehr hoch und positiv mit der eingesetzten Jodkonzentration der einzelnen Messstäbe. Zusätzlich bestand durchgehend eine sehr hohe Signifikanz ( $p < 0,0001$ ).

In Vorstudie 1 ergab sich ein mittlerer Pearson Korrelationskoeffizient von  $r = 0,9995$  ( $p < 0,0001$ ). In Vorstudie 2 wurde ein mittlerer Pearson Korrelationskoeffizient von  $r = 0,9997$  ( $p < 0,0001$ ) festgestellt.

Die Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen gemessenen und eingesetzten Jodkonzentrationen wurden jeweils für die Untersuchungen bei unterschiedlicher Absorptionskoeffizienten des Jodbades bestimmt. Die einzelnen Pearson  $r$  Werte samt Konfidenzintervall und Signifikanz in Bezug auf die unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades sind in Tabelle 10 für Vorstudie 1 und in Tabelle 11 für Vorstudie 2 dargestellt.

Absorptionskoeffizient des Jodbades (HU)	Pearson $r$	95% Konfidenzintervall	Signifikanz ( $p$ )
70	0,9993	0,9952 – 0,9999	<0,0001
118,9	0,9993	0,9949 – 0,9999	<0,0001
232,8	0,9999	0,9993 – 1,0000	<0,0001
281,6	0,9998	0,9984 – 1,0000	<0,0001
327,3	0,9998	0,9986 – 1,0000	<0,0001
377	0,9997	0,9976 – 1,0000	<0,0001
410,2	0,9986	0,9902 – 0,9998	<0,0001
496,2	0,9998	0,9984 – 1,0000	<0,0001

Tabelle 10: Pearson  $r$  samt Konfidenzintervall bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizient des Jodbades, Vorstudie 1.

In Vorstudie 1 wurde die niedrigste Korrelation mit  $r = 0,9986$  bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbades von 410,2 HU gemessen. Die höchste Korrelation mit  $r = 0,9999$  ergab sich bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbades von 232,8 HU. Die einzelnen Korrelationen waren ohne Ausnahme jeweils mit  $p < 0,0001$  signifikant.

Absorptionskoeffizient des Jodbades (HU)	Pearson r	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (p)
0,2	0,9999	0,9993 – 1,0000	<0,0001
72,6	0,9994	0,9959 – 0,9999	<0,0001
124,6	0,9997	0,9978 – 1,0000	<0,0001
242	0,9998	0,9988 – 1,0000	<0,0001
279,9	0,9999	0,9991 – 1,0000	<0,0001
314	0,9997	0,9980 – 1,0000	<0,0001
362,2	0,9995	0,9968 – 0,9999	<0,0001
394,5	0,9997	0,9977 – 1,0000	<0,0001
473	0,9997	0,9977 – 1,0000	<0,0001

Tabelle 11: Pearson r samt Konfidenzintervall bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizient des Jodbades, Vorstudie 2.

In Vorstudie 2 wurde die niedrigste Korrelation mit  $r = 0,9994$  bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbades von 72,6 HU gemessen. Die höchste Korrelation mit  $r = 0,9999$  ergab sich bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbades von 0,2 HU und 279,9 HU. Die Signifikanz war ebenfalls stets hoch ( $p < 0,0001$ ).

In beiden Studien ist damit kein direkter oder indirekter proportionaler Einfluss des Absorptionskoeffizienten des Jodbades auf den Korrelationskoeffizienten  $r$  festzustellen. Dies ist für Vorstudie 1 in Abbildung 12 und für Vorstudie 2 in Abbildung 13 veranschaulicht.

Hier ist auf der x-Achse die Dichte des Jodbades mit dem Absorptionskoeffizient in HU angegeben. Die y-Achse zeigt den Pearson Korrelationskoeffizient  $r$ . Als Folge der durchgehend als sehr hoch zu klassifizierenden Korrelationskoeffizienten wurde zur Differenzierung der einzelnen Werte in Abbildung 12 ausschließlich der Abschnitt 0,985 – 1 und in Abbildung 13 der Abschnitt 0,995 – 1 abgebildet. Die Datenpunkte beschreiben die Korrelationskoeffizienten bei den jeweilig vorliegenden Jodbadkonzentrationen. Die vertikalen Datenabschnitte veranschaulichen das jeweilige 95%

Konfidenzintervall. Weiter ist als horizontale Linie der Mittelwert der einzelnen Korrelationskoeffizienten abgebildet.

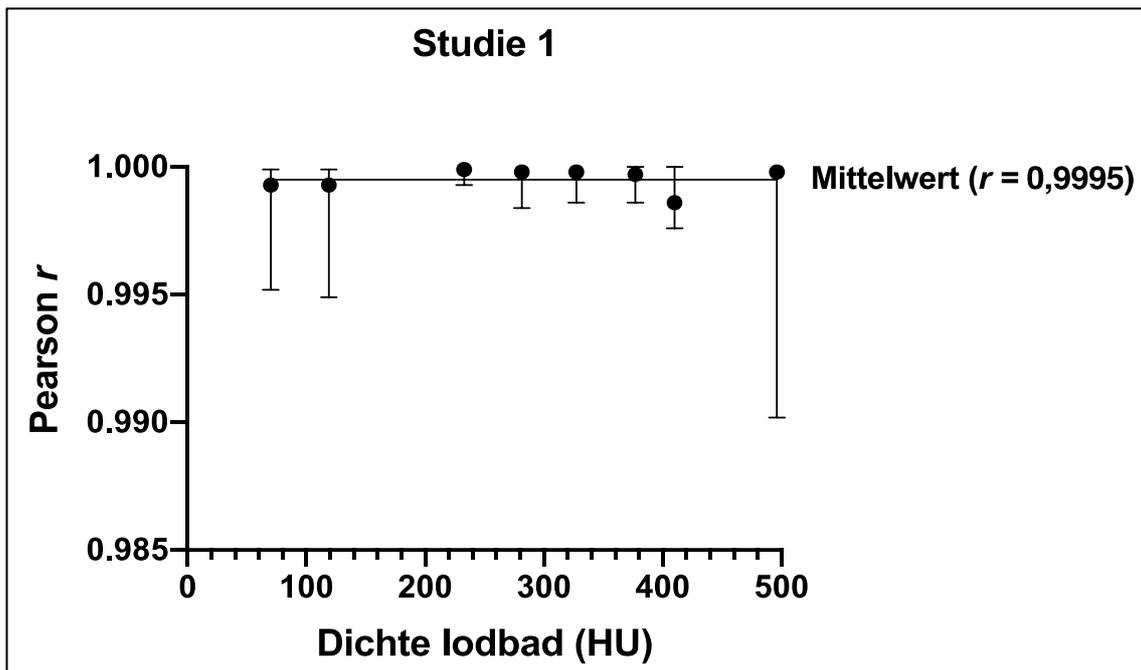


Abbildung 12: Darstellung der Pearson  $r$ -Werte in Relation zu den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 1.

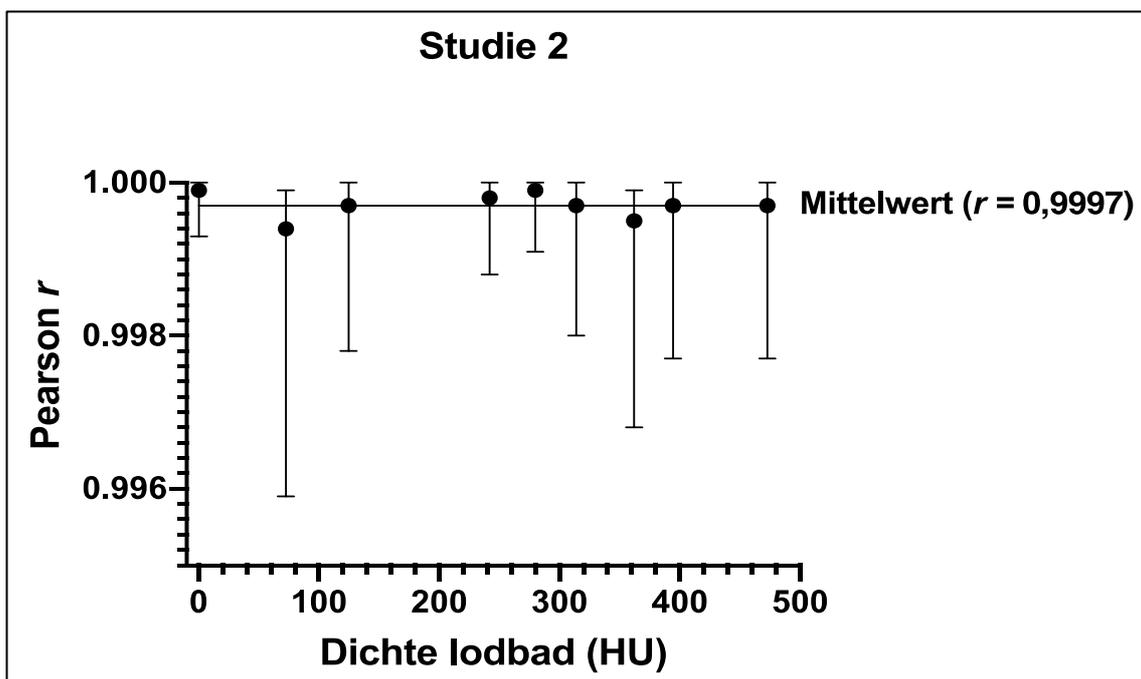


Abbildung 13: Darstellung der Pearson  $r$ -Werte in Relation zu den unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 2.

Insgesamt konnten in den einzelnen Untersuchungen mit unterschiedlichen Absorptionskoeffizient nur minimale Unterschiede zwischen den Korrelationskoeffizienten beobachtet werden. Es bestand sowohl bei niedrigen

als auch bei hohen Absorptionskoeffizienten des Jodbads eine sehr hohe positive Korrelation zwischen gemessenen und eingesetzten Jodkonzentrationswerten.

Die statistisch festgestellte sehr hohe Korrelation lässt sich zudem graphisch darstellen. In den folgenden Abbildung 14 und Abbildung 15 sind die gemessenen Jodkonzentrationen in Bezug zu den eingesetzten Jodkonzentrationen der Messstäbe in beiden Studien abgebildet. Die eingesetzten Jodkonzentrationswerte (0,5; 0,75; 1; 2; 5; 10; 15) in mg/ml sind auf der x-Achse dargestellt. Die y-Achse zeigt die mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationswerte ebenfalls in mg/ml. Pro Messstab sind in Vorstudie 1 acht und in Vorstudie 2 neun Messpunkte abgebildet. Diese beruhen auf den unterschiedlichen Jodbadkonzentrationen zwischen denen hier nicht unterschieden wird. Die einzelnen Standardabweichungen der gemessenen Jodkonzentrationen sind mittels gestrichelter Linien veranschaulicht. Die rote Linie beschreibt die theoretisch fehlerfreie Messung der Jodkonzentration.

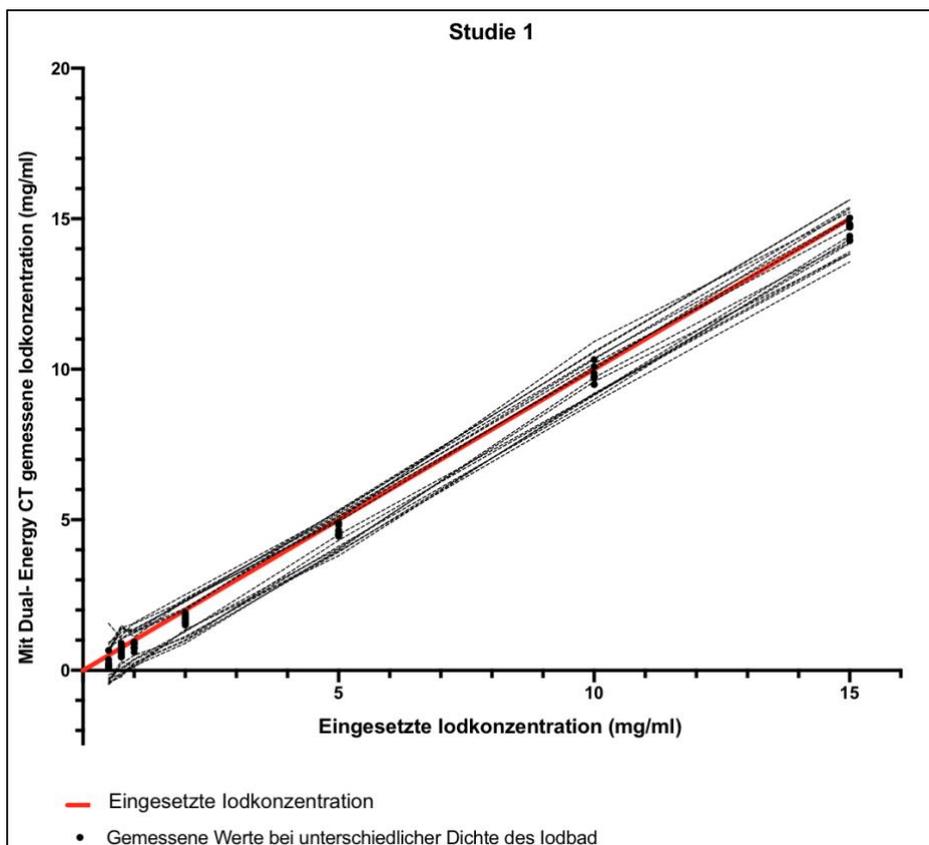


Abbildung 14: Abbildung der mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen in Relation zu den eingesetzten Jodkonzentrationen, Vorstudie 1.

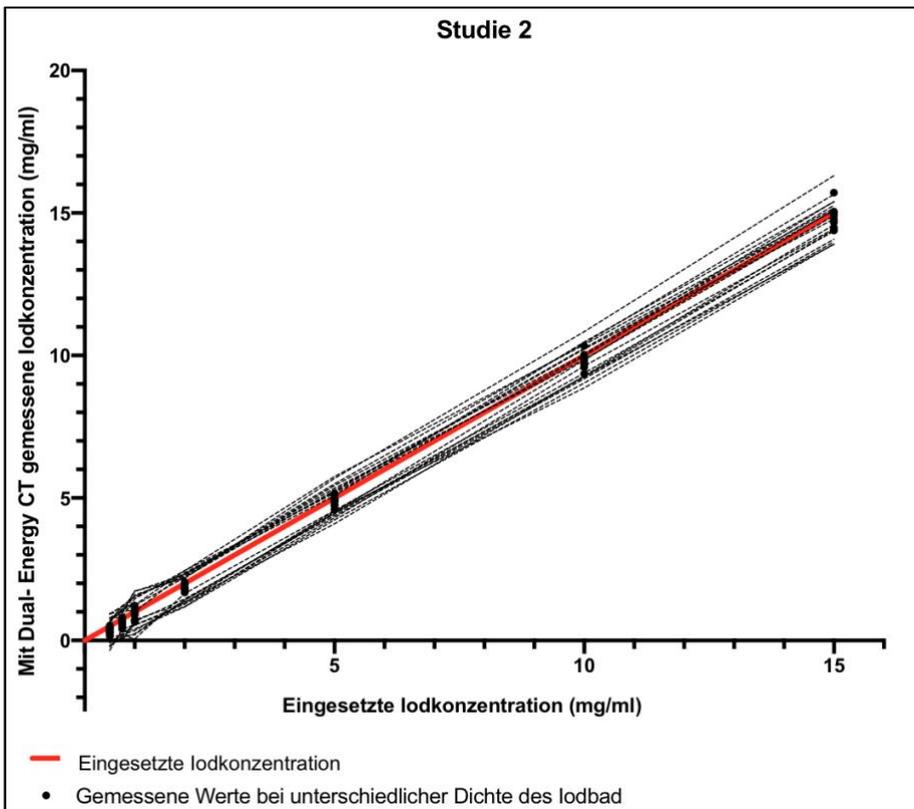


Abbildung 15: Abbildung der mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen in Relation zu den eingesetzten Jodkonzentrationen, Vorstudie 2.

### 1.3.3.2 Fehleranalyse

In beiden Studien konnte weitestgehend ein leichter negativer Messfehler in Bezug auf die Jodkonzentration festgestellt werden. In Vorstudie 1 ergab sich ein absoluter mittlerer Messfehler von  $-0,26$  mg/ml bei einer Standardabweichung von  $0,21$  mg/ml. Das 95% Konfidenzintervall war  $-0,67 - 0,15$  mg/ml. In Vorstudie 2 lag der etwas niedrigere mittlere absolute Messfehler bei  $-0,15$  mg/ml mit einer Standardabweichung von  $0,22$  mg/ml und einem 95% Konfidenzintervall von  $-0,58 - 0,29$  mg/ml.

Der relative Messfehler fiel in Vorstudie 1 ebenfalls etwas höher aus. Hier wurden im Mittel ein Anteil von  $0,84$  der eingesetzten Jodkonzentration gemessen. Die Standardabweichung betrug  $0,23$  und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen  $0,39 - 1,29$ . Vorstudie 2 zeigt im Mittelwert eine Ratio von  $0,90$  mit einer Standardabweichung von  $0,17$ . Das 95% Konfidenzintervall belief sich auf  $0,57 - 1,23$ .

Die Messfehler werden im Folgenden zunächst in Bezug zu den einzelnen Messstäben absolut und relativ beschrieben. Danach folgt eine Darstellung in

Bezug zum jeweiligen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbads in der Untersuchung.

### 1.3.3.2.1 Messfehler in Bezug zu einzelnen Messstäben

Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen für Vorstudie 1 und 2 die einzelnen absoluten und relativen Messabweichungen mit jeweiliger Standardabweichung in Bezug auf die Jodkonzentration der Messstäbe.

Jodkonzentration der Messstäbe (mg/ml)	Bland-Altman Differenz (A-B) (mg/ml)	SA (mg/ml)	Bland-Altman Ratio (A/B)	SA
0,5	-0,26	0,19	0,48	0,38
0,75	-0,11	0,16	0,85	0,22
1	-0,2	0,12	0,8	0,12
2	-0,3	0,14	0,85	0,07
5	-0,38	0,16	0,92	0,03
10	-0,19	0,28	0,98	0,03
15	-0,37	0,27	0,98	0,02

Tabelle 12: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen der einzelnen Messstäbe, Vorstudie 1.

Jodkonzentration der Messstäbe (mg/ml)	Bland-Altman Differenz (A-B) (mg/ml)	SA (mg/ml)	Bland-Altman Ratio (A/B)	SA
0,5	-0,16	0,12	0,68	0,24
0,75	-0,14	0,12	0,82	0,16
1	-0,07	0,2	0,93	0,2
2	-0,17	0,11	0,92	0,05
5	-0,11	0,18	0,98	0,04
10	-0,21	0,29	0,98	0,03
15	-0,18	0,41	0,99	0,03

Tabelle 13: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen der einzelnen Messstäbe, Vorstudie 2.

Bezüglich der absoluten Messabweichung kann in beiden Vorstudien kein indirekt oder direkt proportionaler Zusammenhang zur Jodkonzentration der Messstäbe festgestellt werden. Entsprechend folgt daraus, dass die relative Messabweichung bei zunehmender Jodkonzentration der Messstäbe abnimmt.

Die Bland-Altman Plots in Abbildung 16 und Abbildung 17 bilden die Streuung der Messabweichungen in Bezug zur jeweiligen Jodkonzentration der Messstäbe für Vorstudie 1 und 2 ab. Die durchgezogene Linie veranschaulicht dabei den

mittleren Messfehler. Die gestrichelten Linien grenzen das 95% Konfidenzintervall ab.

Die Abbildungen zeigen dabei erneut, dass zwar eine Streuung der einzelnen Messfehler vorliegt, diese jedoch in keinem Verhältnis zur Jodkonzentration der Messstäbe steht. Nur wenige Messergebnisse liegen dabei außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls des mittleren absoluten Messfehlers.

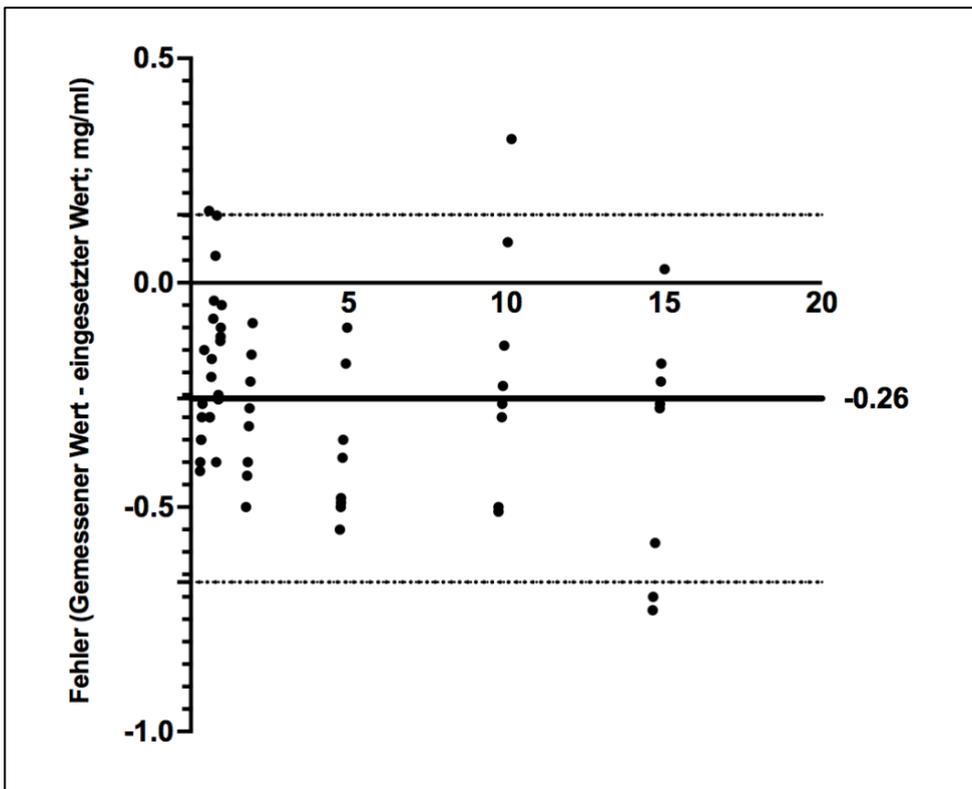


Abbildung 16: Bland-Altman Analyse der Differenz der gemessenen Jodkonzentrationswerte und der eingesetzten Jodkonzentrationswerte, Vorstudie 1.

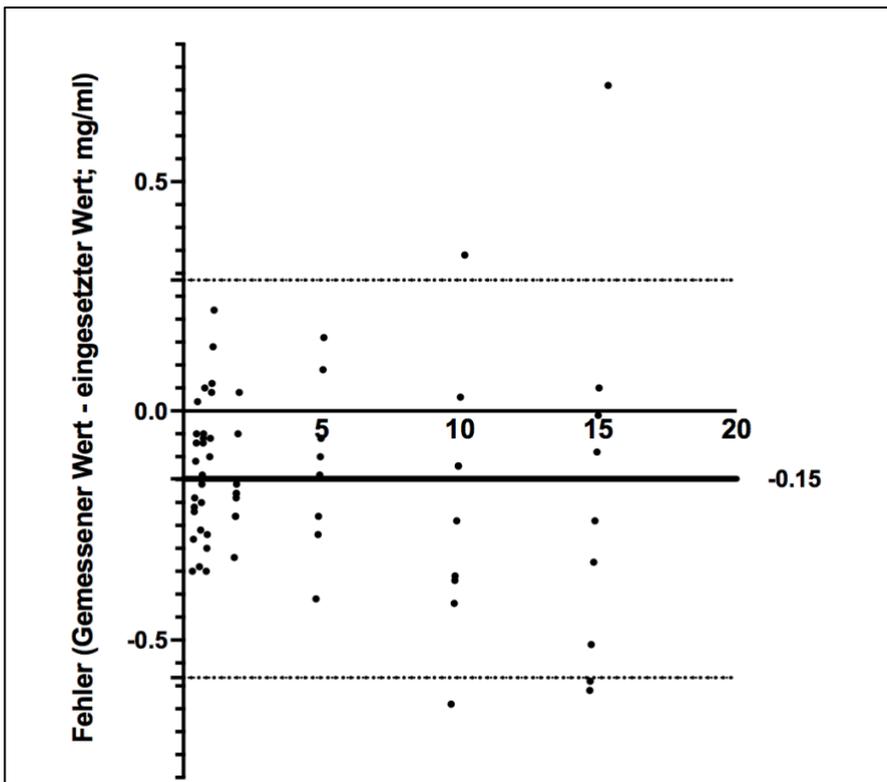


Abbildung 17: Bland-Altman Analyse Differenz der gemessenen Jodkonzentrationswerte und der eingesetzten Jodkonzentrationswerte, Vorstudie 2.

Abbildung 18 und Abbildung 19 veranschaulichen die relativen Messabweichungen in Vorstudie 1 und 2. Auf der y-Achse ist die gemessene Jodkonzentration als Ratio zur eingesetzten Jodkonzentration abgebildet. Der Wert 1 bei der Ratio bedeutet eine vollkommene Übereinstimmung von gemessener und eingesetzter Jodkonzentration. Wie bereits erwähnt und bei Betrachtung der absoluten Messabweichungen folgerichtig, nähert sich der relative Messwertfehler in beiden Studien asymptotisch einem Wert von 1 an.

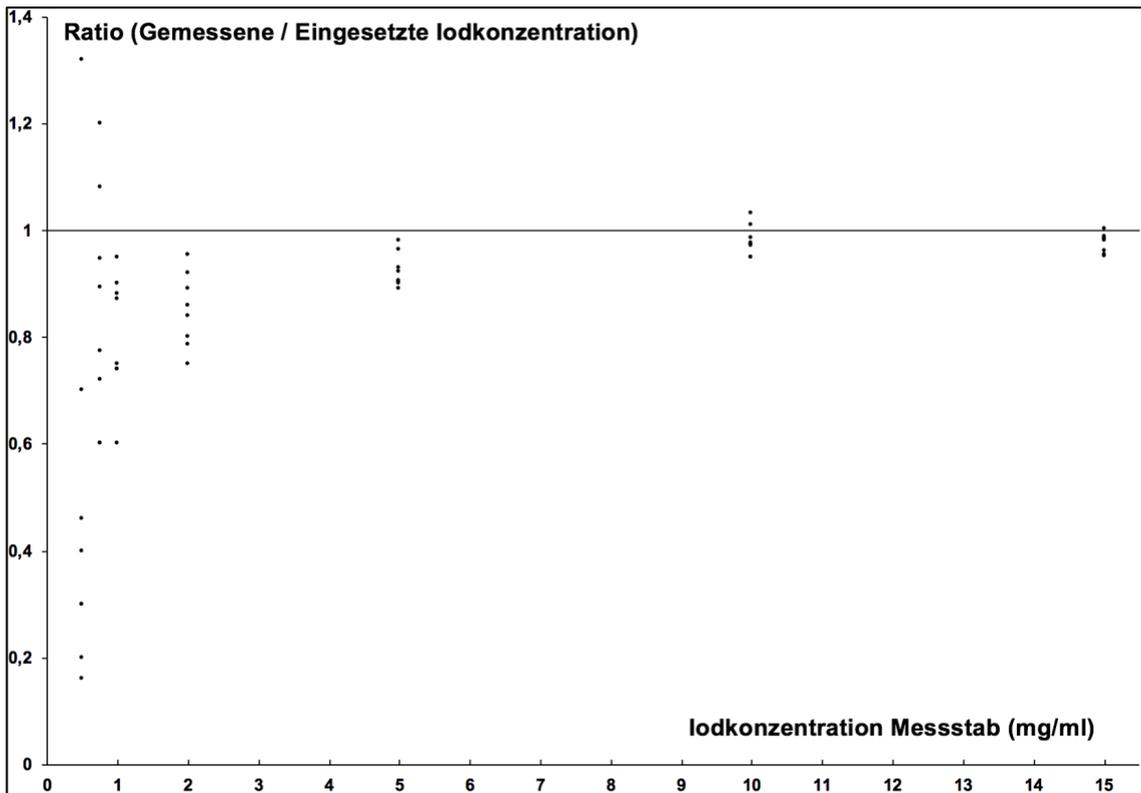


Abbildung 18: Relativer Messfehler in Bezug auf die Jodkonzentration der Messstäbe, Vorstudie 1.

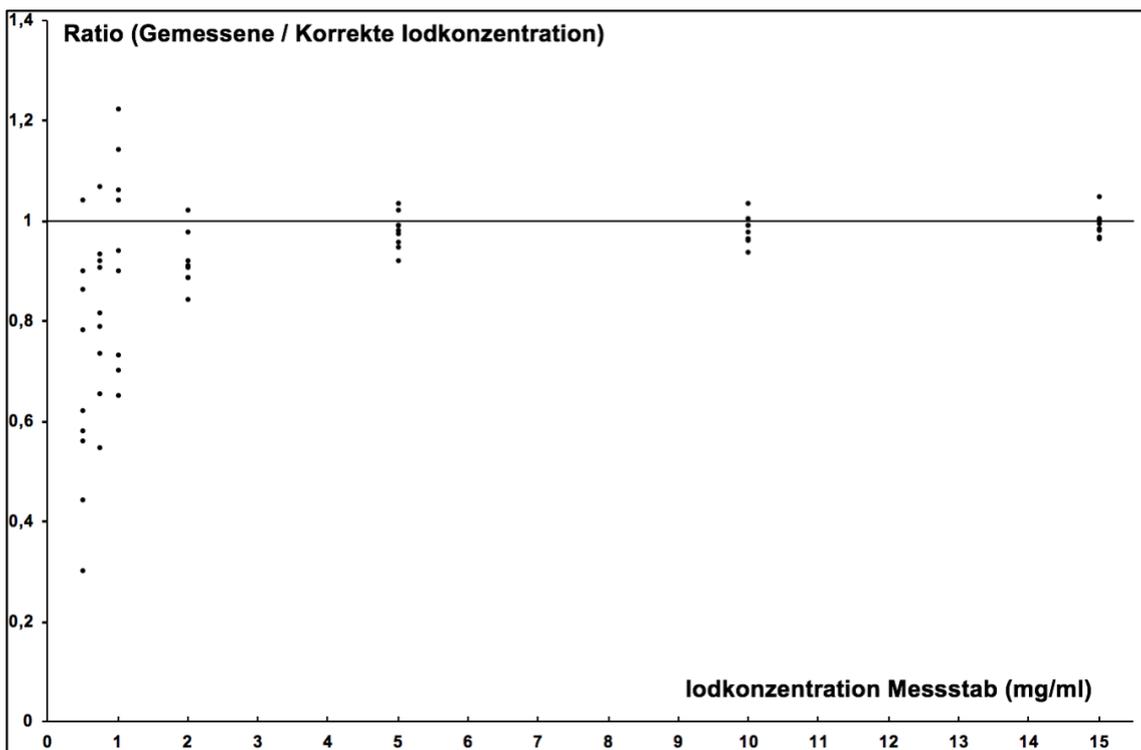


Abbildung 19: Relativer Messfehler in Bezug auf die Jodkonzentration der Messstäbe, Vorstudie 2.

### 1.3.3.2.2 Messfehler in Bezug zum Absorptionskoeffizienten des Jodbads

Weiter wird der Messfehler in Bezug zum jeweiligen Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbads analysiert. Hier ergeben sich möglicherweise Hinweise auf abweichende Ergebnisse zwischen Vorstudie 1 und Vorstudie 2.

Zuerst zeigen Tabelle 14 und Tabelle 15 die Bland-Altman Analyse der Messabweichungen mit Zuordnung zu den jeweiligen Absorptionskoeffizienten des Jodbads.

Absorptionskoeffizient Jodbad (HU)	Bland-Altman Differenz (A-B) (mg/ml)	SA (mg/ml)	Bland-Altman Ratio (A/B)	SA
70	-0,28	0,21	0,83	0,31
118,9	-0,32	0,27	0,83	0,30
232,8	-0,31	0,08	0,76	0,25
281,6	-0,23	0,17	0,85	0,21
327,3	-0,23	0,18	0,78	0,28
377	-0,17	0,15	0,85	0,20
410,2	-0,18	0,30	0,91	0,23
496,2	-0,33	0,27	0,89	0,10

Tabelle 14: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen bei unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades, Vorstudie 1.

In Vorstudie 1 befanden sich die Messstäbe neben dem Jodbad. Die maximale Abweichung beträgt -0,33 mg/ml bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbads von 496,2 HU. Die minimale Abweichung von -0,17 mg/ml konnte bei einem Absorptionskoeffizienten von 377 HU gemessen werden. Die absoluten und relativen Messabweichungen zeigen dabei keine indirekt oder direkt proportionale Abhängigkeit von der Joddichte im Jodbad. Der Absorptionskoeffizient des Jodbades und Messdifferenzen erscheinen voneinander unabhängig.

Absorptionskoeffizient Jodbad (HU)	Bland-Altman Differenz (A-B) (mg/ml)	SA (mg/ml)	Bland-Altman Ratio (A/B)	SA
0,2	-0,29	0,17	0,85	0,16
72,6	-0,22	0,30	0,94	0,17
124,6	-0,20	0,18	0,90	0,17
242	-0,20	0,10	0,90	0,15
279,9	-0,26	0,12	0,83	0,20
314	-0,13	0,13	0,94	0,05
362,2	-0,1	0,17	0,95	0,14
394,5	-0,07	0,16	0,90	0,27
473	0,09	0,35	0,93	0,18

*Tabelle 15: Bland-Altman Analyse der Jodkonzentrationsmessungen bei unterschiedlichem Absorptionskoeffizienten des Jodbades, Vorstudie 2.*

In Vorstudie 2 finden sich hingegen Anzeichen eines abweichenden Ergebnisses. In dieser Vorstudie befanden sich die Messstäbe innerhalb des Jodbads. Hier betrug die maximale Abweichung -0,29 mg/ml bei einem Absorptionskoeffizienten des Jodbads von 0,2 HU. Die minimale Abweichung von -0,07 mg/ml konnte bei einem Absorptionskoeffizienten von 394,5 HU gemessen werden. Insgesamt zeigten sich in Vorstudie 2 Hinweise auf einen in Relation zur eingesetzten Jodkonzentration ansteigenden Messwert bei ansteigender Absorptionskoeffizienten des umgebenden Jodbades. In der Folge reduzierte sich der absolute Messfehler bei steigender Absorptionskoeffizienten im Jodbad. Bei der höchsten Dichte im Jodbad mit einem Absorptionskoeffizienten von 473 HU wurde schließlich ein leicht positiver mittlerer Messfehler festgestellt.

Die vorgenannten Daten sowie die beschriebene leicht steigende Tendenz in Vorstudie 2 werden nachfolgend durch Darstellung aller Messwerte veranschaulicht. Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen dazu die Differenzen zwischen gemessenem Wert und eingesetzten Wert (mg/ml) auf der y-Achse in Bezug auf die steigenden Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbads (HU) auf der x-Achse.

Die einzelnen klein dargestellten Messpunkte repräsentieren dabei einzelne absolute Messabweichungen bei Messung der jeweiligen Jodstäbe. Die größer dargestellten Punkte, die zusätzlich mit einer gestrichelten Linie verbunden sind, bilden die jeweiligen Mittelwerte der Messfehler bei einer bestimmten Dichte des

Jodbads ab. Der mittlere Messfehler der gesamten Vorstudie ist durch die durchgezogene Linie gekennzeichnet.

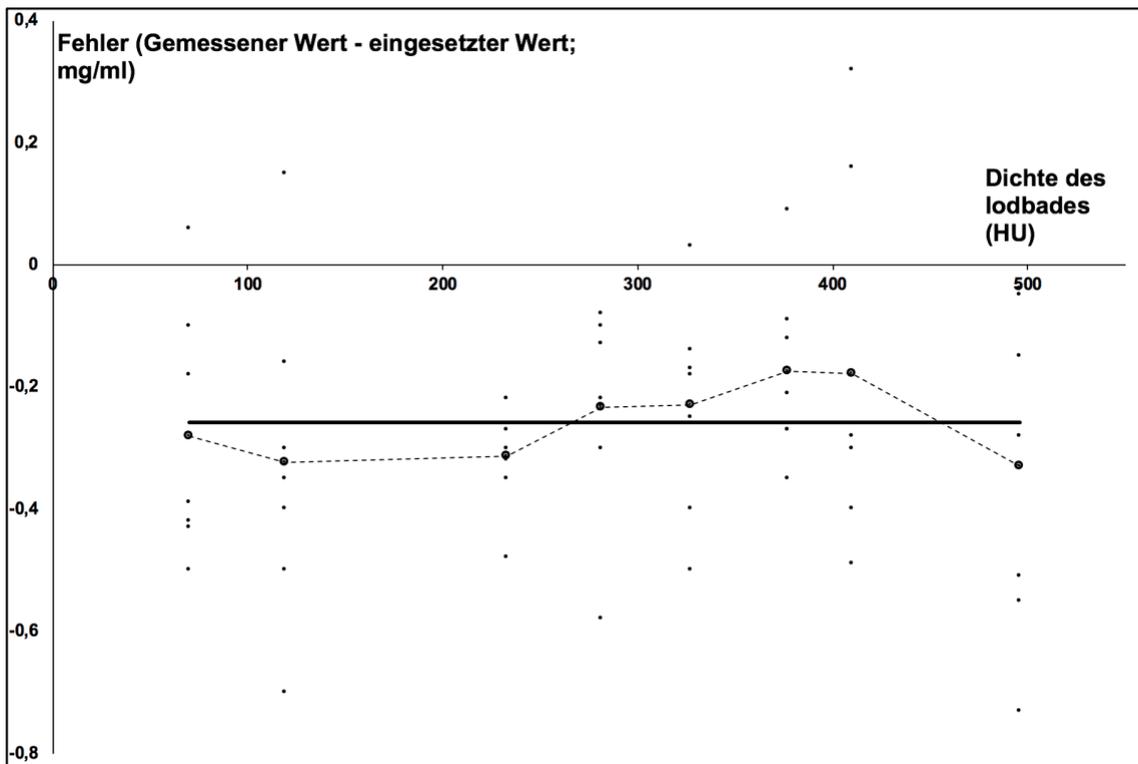


Abbildung 20: Einzelne Messfehler in Bezug auf die Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 1.

Die in Abbildung 20 beschriebene Vorstudie 1 zeigt dabei einen insgesamt von der Joddichte des Jodbads unabhängigen Verlauf der einzelnen absoluten Messabweichungen. Die Mittelwerte bei unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Dichte orientieren sich stets um den mittleren Messfehler von -0,26 mg/ml. Eine auf- oder absteigende Tendenz der Messabweichungen abhängig von der Veränderung der Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades ist nicht zu beobachten. Auch hinsichtlich der Streuung der einzelnen Messabweichungen ergibt sich keine feststellbare Tendenz.

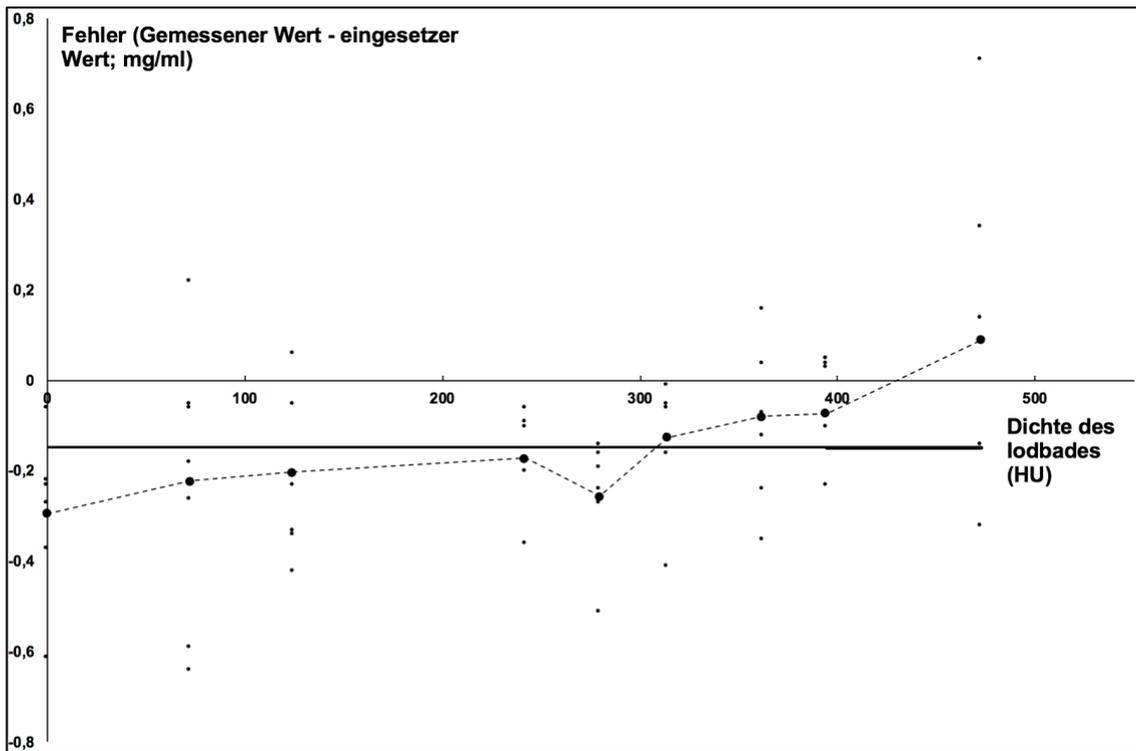


Abbildung 21: Einzelne Messfehler in Bezug auf die Absorptionskoeffizienten der Dichte des Jodbades, Vorstudie 2.

Die in Abbildung 21 dargestellte Vorstudie 2 zeigt hinsichtlich der Streuung der einzelnen Messpunkte ebenfalls keine erkennbare Tendenz. Allerdings ist bei Betrachtung insbesondere der Mittelwerte eine ansteigende Tendenz zu beobachten. Die mittlere Messabweichung nimmt bei zunehmender Dichte des Jodbades ab, bevor sie bei einer Dichte von 473 HU, als positive Abweichung wieder zunimmt. Entsprechend ist bei zunehmender Dichte des Jodbades keine Annäherung der gemessenen Jodkonzentration an die tatsächlich Jodkonzentration der Messstäbe zu erkennen. Vielmehr erscheinen die Messergebnisse bei zunehmender Dichte im Jodbad insgesamt leicht anzusteigen.

### 1.3.3.3 Signifikanz der Unterschiede zwischen Messwerten und eingesetzten Werten

Schließlich wurden die gemessenen und die eingesetzten Jodkonzentrationen der Messstäbe auf eine signifikante Unterschiedlichkeit überprüft. Der t-Test ergab dabei für beide Studien keinen signifikanten Unterschied. In Vorstudie 1 betrug  $p = 0,79$  und damit  $p > 0,05$ . In Vorstudie 2 betrug  $p = 0,87$  und damit ebenfalls  $p > 0,05$ . Als Ergebnis zeigt der t-Test, dass zwischen gemessenen und

eingesetzten Jodkonzentrationen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Die mittleren gemessenen Jodkonzentrationswerte betragen in Vorstudie 1 4,63 mg/ml und in Vorstudie 2 4,74 mg/ml. Der Mittelwert der eingesetzten Jodkonzentrationen war 4,89 mg/ml. Der mittlere Messfehler betrug in der Vorstudie 1 -0,26 mg/ml und in Vorstudie 2 -0,15 mg/ml.

### **1.3.4 Diskussion**

In den vorstehend dargestellten zwei Phantomstudien wurden Messstäbe mit bekannter Jodkonzentration in zwei verschiedenen Versuchsaufbauten mit dem DL-CT gemessen. Die gemessenen Jodkonzentrationen konnten anschließend im Vergleich zu den eingesetzten Jodkonzentrationen der Messstäbe analysiert werden. In Vorstudie 1 befanden sich die Messstäbe in unmittelbarer Nähe eines Jodbades. In Vorstudie 2 wurden die Messstäbe innerhalb des Jodbades platziert. In beiden Studien wurde die Dichte des Jodbades sukzessive durch Zugabe von jodhaltigem Kontrastmittel erhöht. Diese Phantomstudien dienen dabei der dieser Arbeit zugrundeliegenden Hauptuntersuchung zur Evaluation des Therapieansprechens bei Patienten mit Rektumkarzinom durch die DL-CT.

Wichtig für die Untersuchung des Therapieansprechens beim Rektumkarzinom ist eine hinreichend genaue Messung von Jodkonzentrationen, insbesondere im Karzinom. Entsprechend war es Ziel dieser Phantomstudien diese Messgenauigkeit in verschiedenen Umgebungen nachzubilden und statistisch zu untersuchen. Die Kenntnis über die tatsächlich vorliegenden Jodkonzentrationen erlauben eine exakte Bestimmung der Messgenauigkeit und etwaiger Messabweichungen der DL-CT.

Die vorstehend dargestellten Ergebnisse legen dabei insgesamt eine sehr gute Messgenauigkeit der DL-CT nahe. Nach statistischer Analyse der zwei durchgeführten Vorstudien mit insgesamt 119 Messwerten zeigen sich zwar leichte Messungenauigkeiten, jedoch erscheinen diese mehrheitlich auf einen konstanten geringen negativen Messfehler zurückzuführen sein. Die Messwerte unterscheiden sich zudem nicht statistisch signifikant von den tatsächlichen

Jodkonzentrationen der Messstäbe. In Vorstudie 1 betrug  $p = 0,79$  und damit  $p > 0,05$ . In Vorstudie 2 betrug  $p = 0,87$  und damit ebenfalls  $p > 0,05$ .

Über beide Studien und alle Messwerte hinweg wurde fast ausschließlich eine leichte negative Messabweichung festgestellt. Die mittleren absoluten Messfehler waren in Vorstudie 1 mit  $-0,26$  mg/ml als auch in Vorstudie 2 mit  $-0,15$  mg/ml negativ und sehr gering. Ebenfalls über beide Studien hinweg und bei Analyse aller Messwerte konnte zwischen den gemessenen und den eingesetzten Jodkonzentrationen eine sehr hohe Korrelation ( $r > 0,99$ ) bestimmt werden.

Bereits an dieser Stelle lässt sich festhalten, dass die hier durchgeführten Phantomstudien bestätigen, dass Jodkonzentrationen durch die DL-CT hinreichend genau gemessen werden können. Zusätzliches Ziel dieser Phantomstudien war es aber, die Messgenauigkeit insbesondere unter Beeinflussung durch verschiedene Jodkonzentrationen in der Umgebung des Messpunktes zu untersuchen. Dazu wurden Korrelation und Messabweichung im Zusammenhang zu verschiedenen Jodkonzentrationen der Messstäbe sowie insbesondere zu verschiedenen Absorptionskoeffizienten des Jodbads gesetzt.

Im Hinblick auf die sehr hohe festgestellte Korrelation konnte bei Betrachtung der unterschiedlichen Messwerte ein weitgehend unveränderter geringer negativer Messfehler festgestellt werden. Die Jodkonzentration des Messstabes hatte danach keinen Einfluss auf die Größe der Messabweichung. Dieses Ergebnis wird durch die Verringerung der relativen Messabweichung bei steigenden Jodkonzentrationen der Messstäbe unterstrichen.

#### **1.3.4.1 Bewertung der Korrelation**

Die konstant hohe Korrelation zwischen den gemessenen und eingesetzten Jodkonzentrationswerten wurde bei unterschiedlicher Dichte des Jodbades geprüft und analysiert. Die Korrelation war für jeden Absorptionskoeffizienten des Jodbades durchgehend sehr hoch mit jeweils Pearson  $r > 0,99$ . In beiden Studien war zudem kein direkter oder indirekter proportionaler Einfluss der Dichte des Jodbades auf den Korrelationskoeffizienten  $r$  festzustellen.

Auf Grundlage der hier gefundenen Ergebnisse und deren statistischer Analyse im Hinblick auf die Korrelation ergeben sich danach keine Hinweise darauf, dass die Jodkonzentration in der Umgebung des Messpunktes zu einer verschlechterten Korrelation der Messungen zueinander führt. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass Differenzen zwischen zwei Messpunkten unabhängig von der Jodkonzentration der Umgebung des Messpunktes hinreichend genau bestimmt werden können.

Dieses Ergebnis unterscheidet zudem auf Basis der analytischen Bestimmung der Korrelation nicht zwischen Vorstudie 1 und Vorstudie 2. Es erscheint daher nach hier bestimmten Werten zudem keinen Unterschied zu machen, ob sich die Messstäbe lediglich am oder innerhalb des Jodbads befinden. Gleichzeitig steht diese Feststellung aber möglicherweise in Konflikt zur festgestellten leichten Tendenz steigender Messwerte bei sehr hohen Absorptionskoeffizienten Jodbad in Vorstudie 2 (dazu 1.3.4.2).

#### **1.3.4.2 Bewertung der Messabweichung**

Bei Analyse der Messfehler der DL-CT wurden die Messfehler zuerst in Bezug zu den einzelnen Jodkonzentrationen der Messstäbe gesetzt. Im Verhältnis zur unterschiedlichen Jodkonzentration der Messstäbe konnte in beiden Studien dabei kein indirekt oder direkt proportionaler Zusammenhang bezüglich der Messabweichung festgestellt werden. Der Messfehler stellte sich vielmehr als konstant und zumindest unabhängig von der eingesetzten Jodkonzentration der Messstäbe dar.

Dieses Ergebnis stimmt mit der festgestellten hohen Korrelation überein. Ein konstanter Messfehler unabhängig von der Jodkonzentration der Messstäbe beeinflusst die Korrelation nicht negativ. Entsprechend kann auch nach dieser Analyse davon ausgegangen werden, dass Differenzen zwischen einzelnen Messpunkten hinreichend exakt bestimmt werden können. Diese Bestimmung und Auswertung von Differenzen verschiedener Messungen der Jodkonzentration stellt eine wichtige methodische Grundlage der hier vorgelegten Hauptarbeit zur Evaluation des Therapieansprechens beim Rektumkarzinom dar.

Weiter wurden die Messabweichungen im Verhältnis zur Jodkonzentration im Jodbad statistisch analysiert und grafisch ausgewertet. Hierzu bietet sich eine Unterscheidung zwischen den zwei unterschiedlichen Phantomstudien und den jeweiligen Versuchsaufbauten an.

In Vorstudie 1 befanden sich die Messstäbe am Jodbad und in Vorstudie 2 wurden die Messstäbe innerhalb des Jodbades platziert. Der Vergleich zwischen den Studien sollte zeigen, ob sich die Messgenauigkeit der Jodkonzentration eines Ziels durch eine hohe Jodkonzentration im unmittelbaren Umfeld verändert. In Vorstudie 1 befand sich zumindest auf einer Seite der Messstäbe Wasser und damit keine erhöhte Absorption. Auf der anderen Seite der Stäbe bestand durch eine dünne Plastikwand des Gefäßes zudem ein geringer Abstand zum Jodbad. In Vorstudie 2 befanden sich die Messstäbe hingegen innerhalb des Jodbads und waren ringsum in unmittelbarer Nähe des Jodbads. Falls somit das Jodbad und die damit einhergehende hohe Absorption z.B. zu einer minderpräzisen Jodquantifikation der Messstäbe führen sollte, war davon auszugehen, dass dies in Vorstudie 2 ausgeprägter zu beobachten wäre.

Bei Betrachtung der absoluten und relativen Messabweichungen zeigen sich in Vorstudie 1 keine indirekt oder direkt proportionale Abhängigkeit von der Joddichte im Jodbad. Die Joddichte des Jodbades und die Messdifferenzen erscheinen voneinander unabhängig. Die Mittelwerte bei unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Jodbades orientieren sich stets um den mittleren Messfehler von  $-0,26$  mg/ml und zeigen keinen Anstieg oder Abfall bei höherer Dichte des Jodbades.

Bei Vorstudie 2 finden sich hingegen Hinweise auf einen in Relation zur eingesetzten Jodkonzentration der Messstäbe ansteigenden Messwert bei ansteigender Absorptionskoeffizienten des umgebenden Jodbades. In der Folge reduzierte sich der absolute Messfehler bei steigender Joddichte im Jodbad. Bei dem höchsten Absorptionskoeffizienten im Jodbad von 473 HU wurde schließlich ein leicht positiver mittlerer Messfehler festgestellt. Bei dieser höchsten Dichte im umgebenden Jodbad wurde die eingesetzte Jodkonzentration der Messstäbe als einziger Fall als zu hoch gemessen. Die festgestellte proportionale Tendenz basiert auf neun einzelnen Datenpunkten die wiederum auf 7 einzelnen Messungen beruhen.

Entsprechend legt die hier durchgeführte Phantomstudie 2 nahe, dass die Messung von Jod durch die DL-CT durch die Jodkonzentration in der unmittelbaren Umgebung beeinflusst wird. Dieses Ergebnis limitiert die Leistungsfähigkeit der DL-CT für Fälle, in denen die unmittelbare Umgebung des Messpunktes eine hohe Jodkonzentration aufweist. Allerdings führt die Jodkonzentration in der unmittelbaren Umgebung zu einem konstanten Messfehler, der weiterhin unabhängig von der eingesetzten Jodkonzentration eines bestimmten Messstabes ist. Auch die Korrelation ist weiterhin als sehr hoch zu bewerten. Eine negative Auswirkung dürfte sich daher bei Bestimmung absolut exakter Jodwerte in jodreicher Umgebung ergeben. Außerdem erscheint auf Grundlage dieses Ergebnisses fraglich, ob Differenzen von Jodwerten eines Messpunktes bei stark abweichenden Jodkonzentrationen in der Umgebung sicher bestimmt werden können.

Schließlich war aber auch in Vorstudie 2 der Unterschied zwischen den gemessenen und den eingesetzten Jodkonzentrationen nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Entsprechend zeigt die hier durchgeführte Studie zwar eine mögliche Tendenz einer Beeinflussung der Messung durch die Jodkonzentration in der unmittelbaren Umgebung des Messpunktes. Jedoch führt diese nicht zu einer statistisch signifikanten Unterscheidung der Messreihen. Eine weitere Untersuchung dieses möglicherweise sehr geringen Effekte könnte sich daher empfehlen. Für die hier vorgelegte Hauptuntersuchung ist dieser auch absolut nur sehr gering ausgeprägte mögliche Effekt aber nicht ausschlaggebend.

### **1.3.5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die DL-CT in den hier durchgeführten Phantomstudien als geeignetes Messinstrument für Jodkonzentrationen auch bei Jod in der Umgebung der Messung bestätigt werden konnte. Dieses Ergebnis gilt insbesondere bei der Bestimmung von Differenzen zwischen zwei Messungen gleicher Umgebung zur Bestimmung von Veränderungen der Jodkonzentrationen. Die Korrelation der gemessenen Werte und der eingesetzten Werte ist unabhängig von der Jodkonzentration der Messpunkte und unabhängig von der Jodkonzentration in der Umgebung. Durchweg ist die Korrelation als sehr gut zu bewerten. Dieses Teilergebnis ist

von zentraler Bedeutung für die hier vorgelegte Hauptstudie, in der das Therapieansprechen durch Messung einer Veränderung der Jodkonzentration im Rektumkarzinom bewertet werden soll. Die Ergebnisse dieser Phantomstudien bestätigen die genaue Bestimmbarkeit der Veränderungen der Jodkonzentrationen – selbst in jodreichen Umgebungen des Messpunktes. Dies ist insbesondere für die diagnostische Bildgebung mit Kontrastmittel beim Rektumkarzinom klinisch relevant. Bei Patienten mit Rektumkarzinom wird häufig rektal oder oral Kontrastmittel verabreicht, welches es eine hohe Joddichte hat. Dieses jodreiche Kontrastmittel befindet sich schließlich im Rektumlumen und damit in unmittelbarer Nähe zum Tumor. Eine genaue Bestimmbarkeit der Joddichte in jodreicher Umgebung muss somit hierbei gewährleistet sein.

Die geringen negativen Messfehler besitzen hingegen keine maßgebliche Auswirkung auf die hier durchgeführte Hauptstudie. Die Messfehler sind erstens als statistisch nicht signifikant und zudem als weitgehend konstant zu beschreiben. Entsprechend wirken diese sich zumindest nicht auf gemessene Differenzen zwischen Jodwerten aus.

Die Phantomstudie 2 bietet Anlass zur weiteren Untersuchung einer Beeinflussung der Jodmessung der DL-CT durch Jodkonzentrationen in unmittelbarer Umgebung. Aufgrund der geringen absoluten Beeinflussung müsste voraussichtlich sowohl die Jodkonzentration insgesamt deutlich weiter erhöht und zudem die Anzahl der Messpunkte vergrößert werden. Schließlich ist für die Hauptstudie aber diese leichte Abhängigkeit der Messung von der unmittelbar umgebenden Jodkonzentration nicht ausschlaggebend. Im Umfeld des relevanten Rektumkarzinoms sind keine derart hohen Jodkonzentrationen gegeben und keine stark abweichenden Jodkonzentrationen in der Umgebung zwischen einzelnen Messungen. Entsprechend darf auch im Hinblick auf dieses Ergebnis der Phantomstudien davon ausgegangen werden, dass die Messgenauigkeit der DL-CT für die Hauptstudie ausreichend ist.

## **1.4 Hauptstudie**

### **1.4.1 Zielsetzung der Hauptstudie**

Für die Hauptstudie wurden zwei Fragestellungen definiert. Nach diesen zwei Fragestellungen wurde die Hauptstudie in Hauptstudie 1 und Hauptstudie 2 gegliedert.

Die Fragestellung der Hauptstudie 1 bestand darin, ob eine Veränderung der mit DL-CT gemessenen Parameter durch Einfluss der Radiochemotherapie zu beobachten ist. Hierzu wurden die Jodkonzentration, die Absorptionskoeffizienten und die Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie gemessen. Danach wurde analysiert, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Parametern vor Radiochemotherapie und nach Radiochemotherapie festgestellt werden kann. Hier stand vor allem die Jodkonzentration im Vordergrund.

In Hauptstudie 2 wurde untersucht, ob eine Evaluation des Tumoransprechens auf die neoadjuvante Therapie mit Messung von DL-CT Parametern möglich ist. Hierzu war es zum Vergleich notwendig, neben den DL-CT Parametern zusätzliche, bereits etablierte Werte zur Evaluation des Therapieansprechens zu messen. Diese Methode stützt sich auf die mit der MRT gemessenen ADC Veränderungen im Tumor zwischen den Aufnahmen vor und nach Radiochemotherapie.<sup>93</sup> Es wurde im Tumor die Jodkonzentration, die Absorptionskoeffizienten und die Z-effective Werte mit DL-CT sowie die ADC Werte mit MRT vor und nach Radiochemotherapie gemessen. Die Veränderungen der DL-CT Parameter wurden danach mit den Veränderungen der ADC Werte in Bezug gesetzt.

### **1.4.2 Material und Methoden**

#### **1.4.2.1 Genehmigung**

Diese Studie wurde auf rechtliche und ethische Zulässigkeit von der Ethikkommission der Technischen Universität München geprüft und nachfolgend genehmigt. Es wurden für diese Studie keine zusätzlichen Untersuchungen der Patienten durchgeführt. Die Daten wurden zu Beginn anonymisiert und

anonymisiert verarbeitet. Auf eine Einverständniserklärung der Patienten konnte aufgrund der retrospektiven Form und der Analyse ausschließlich anonymisierter Daten verzichtet werden.

### **1.4.2.2 Patientenkollektiv**

Die Studienkohorten wurde in der Datenbank des Klinikums rechts der Isar durch das radiologische Informationssystem *PACS (Picture Archiving and Communication System)* bestimmt. Ermittelt wurden die Patienten, die mit einem Rektumkarzinom diagnostiziert sowie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt worden waren. Eingeschlossen wurden dabei Behandlungsdaten ab September 2016. Diese Kriterien trafen auf 660 Patienten im untersuchten Zeitraum zu.

Das Patientenkollektiv unterschied sich in Hauptstudie 1 und 2. In Hauptstudie 1 wurden Patienten mit DL-CT Untersuchung vor und nach Radiochemotherapie eingeschlossen. In Hauptstudie 2 wurden Patienten mit DL-CT und MRT Untersuchung vor und nach Radiochemotherapie eingeschlossen. Eine Operation durfte in beiden Studien im Intervall der bildgebenden Untersuchungen nicht vorliegen. Die Patienten in Hauptstudie 2 waren ebenfalls in Hauptstudie 1 inkludiert.

#### **1.4.2.2.1 Patientenkollektiv der Hauptstudie 1**

204 der 660 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom und einer Behandlung mit neoadjuvanter Radiochemotherapie schieden aus der Studie aus, da keine oder nur eine DL-CT Untersuchung vor oder nach Radiochemotherapie vorlag. In einem weiteren Schritt wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Operation zwischen den DL-CT Scans erfolgt war. Dies war bei 435 Patienten der Fall. Das finale Patientenkollektiv für Hauptstudie 1 betrug die Anzahl von 21 Patienten. In Abbildung 22 sind diese Selektions- und Exklusionskriterien für das finale Kollektiv von 21 Patienten anhand einer Flowchart veranschaulicht.

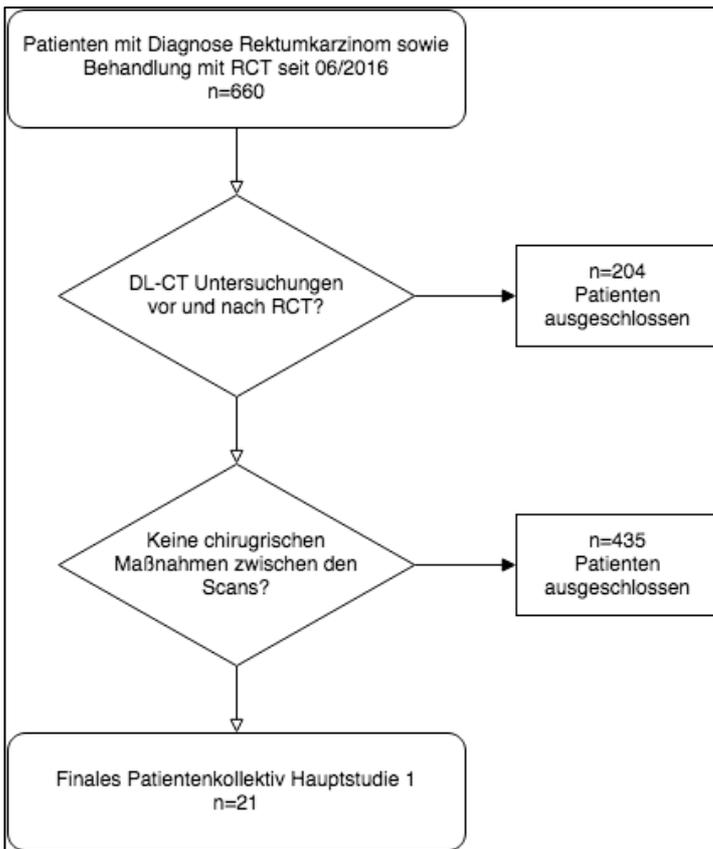


Abbildung 22: Flowchart mit Selektions- und Exklusionskriterien für das finale Kollektiv von 21 Patienten (n=Anzahl), Hauptstudie 1

#### 1.4.2.2.1.1 Geschlecht

Das Patientenkollektiv aus 21 Patienten in Hauptstudie 1 setzte sich aus 9 weiblichen und 12 männlichen Patienten zusammen.

#### 1.4.2.2.1.2 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patientenkohorte in Hauptstudie 1 zum jeweiligen Zeitpunkt der ersten DL-CT Aufnahmen betrug 61,3 Jahre.

Tabelle 16 gibt das Alter der weiblichen und männlichen Patienten aus Hauptstudie 1 mit Standardabweichung, Median und Spannweite an. Im Mittel war das Alter der weiblichen Patienten um 12,5 Jahre geringer als bei den männlichen Patienten dieser Kohorte.

<b>Geschlecht</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SA</b>	<b>Median</b>	<b>Spannweite</b>
weiblich	54,8 Jahre	± 10,9 Jahre	54 Jahre	38 - 74 Jahre
männlich	67,3 Jahre	± 9,2 Jahre	68 Jahre	50 - 83 Jahre

Tabelle 16: Alter des Patientenkollektivs, Hauptstudie 1

#### 1.4.2.2.1.3 **Body-Mass-Index**

Der mittlere Body-Mass-Index der in Hauptstudie 1 inkludierten Patienten betrug 25,5 ( $\pm$  5,0) kg/m<sup>2</sup>. Der niedrigste Body-Mass-Index betrug 17,8 kg/m<sup>2</sup>, der höchste 36,3 kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt befand sich 9 Patienten im Bereich des Normalgewichts (BMI: 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), 8 Patienten waren übergewichtig (BMI: 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) und 2 Patienten untergewichtig (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>). Ein Patient litt an Adipositas Grad I (BMI: 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>) und ein Patient an Adipositas Grad II (BMI 35 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>).<sup>123</sup>

#### 1.4.2.2.1.4 **Initiales Tumorstadium**

Die Festsetzung des initialen Tumorstaging der Patienten war klinisch sowie mithilfe von Sonographie und weiterer Bildgebung im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erfolgt. Der Tumor von 18 Patienten wurde als UICC Stadium III und von 3 Patienten als UICC Stadium IV klassifiziert. Der Tumor wurde durch die TNM Klassifikation bei 17 Patienten als T3, bei 2 Patienten als T2 und bei weiteren 2 Patienten nicht näher klassifiziert. Tabelle 17 zeigt die einzelne jeweilige UICC Klassifikation des Tumors der 21 Patienten.

Patient	Initiales UICC Stadium
1	III A
2	III B
3	III B
4	III A
5	III B
6	III B
7	III B
8	III B
9	III B
10	II A
11	III B
12	IV
13	II A
14	III B
15	IV
16	III B
17	III C
18	III B
19	III C
20	IV
21	III B

Tabelle 17: Initiales Tumorstaging der 21 Patienten, Hauptstudie 1

#### 1.4.2.2 Patientenkollektiv der Hauptstudie 2

Von 660 Patienten mit Rektumkarzinom und stattgehabter neoadjuvanter Radiochemotherapie schieden 204 Patienten aus, da keine zu vergleichenden DL-CT Bilder vorhanden waren. Es wurde die DL-CT Untersuchung entweder vor oder nach Radiochemotherapie nicht durchgeführt und somit war kein Vergleich zur Evaluation der Therapie zu ziehen. Bei weiteren 412 Patienten von den verbliebenen 456 Patienten fehlte zusätzlich eine begleitende magnetresonanztomographische Untersuchung vor oder nach der Behandlung. Diese wurden benötigt um die Ergebnisse der DL-CT mit dem Referenzstandard, der MRT, in Bezug zu setzen. Eine zwischen den DL-CT-Aufnahmen dokumentierte chirurgische Intervention ließ 33 Patienten aus der Kohorte entfallen. Hier konnte folglich durch Entfernung des Tumors keine Veränderung des Tumorgewebes untersucht werden. In Abbildung 23 ist der Selektionsprozess des Patientenkollektivs der Hauptstudie 2 veranschaulicht.

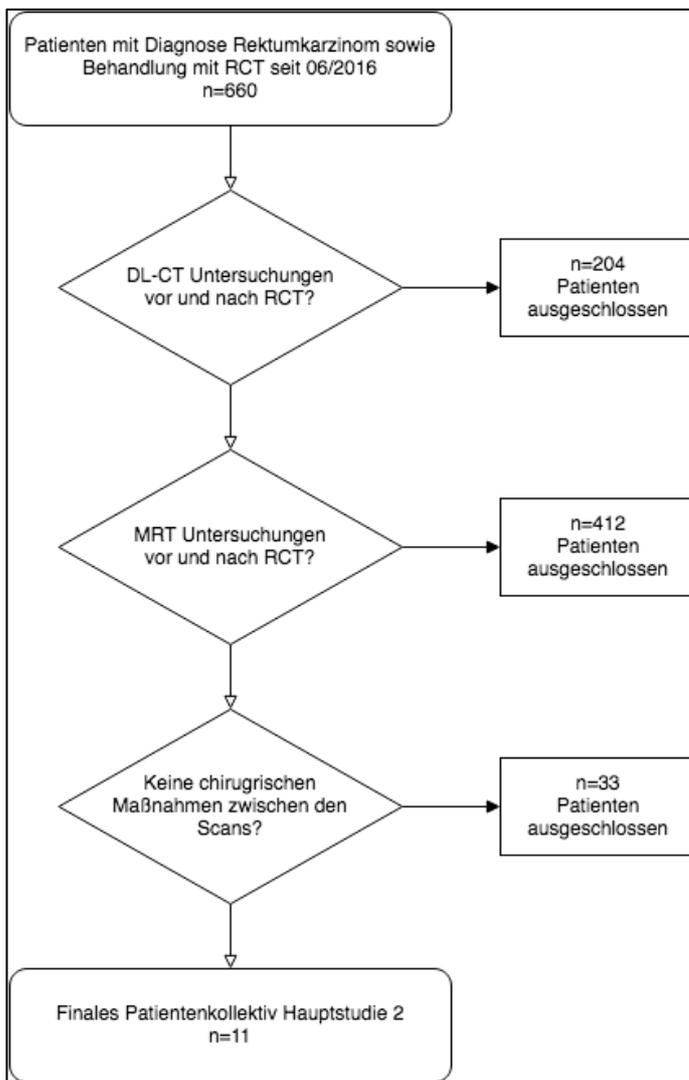


Abbildung 23: Flowchart mit Selektions- und Exklusionskriterien für das finale Kollektiv von 11 Patienten (n=Anzahl), Hauptstudie 2

#### 1.4.2.2.2.1 Geschlecht

Das endgültige Kollektiv als Grundlage der Hauptstudie 2 umfasste somit 11 Patienten. Dieses Kollektiv von 11 Patienten setzte sich aus fünf weiblichen und sechs männlichen Patienten zusammen.

#### 1.4.2.2.2.2 Alter

In Tabelle 18 ist eine Übersicht über das Alter der Patienten angegeben. Die insgesamt Spannweite des Alters befand sich zwischen 38 und 78 Jahren. Das Alter der weiblichen Patienten betrug im Mittel 57 Jahre und bei den männlichen Patienten 64,8 Jahre.

Geschlecht	Mittelwert	SA	Median	Spannweite
weiblich	57 Jahre	± 11,5 Jahre	57 Jahre	38 - 73 Jahre
männlich	64,8 Jahre	± 9,1 Jahre	66,5 Jahre	50 - 78 Jahre

Tabelle 18: Alter des Patientenkollektivs, Hauptstudie 2

#### 1.4.2.2.2.3 Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Patienten lag bei 22,98 ( $\pm$  2,43) kg/m<sup>2</sup>. Der niedrigste BMI betrug 17,8 kg/m<sup>2</sup> und der höchste BMI 28,6 kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt befand sich 7 Patienten im Bereich des Normalgewichts (BMI:18,5 - 24,9), drei Patienten waren übergewichtig (BMI: 25,0 - 29,9) und ein Patient untergewichtig (BMI <18,5).<sup>123</sup>

#### 1.4.2.2.2.4 Initiales Tumorstadium

Der Tumor von 10 Patienten wurde durch bildgebende Verfahren initial als *UICC* Stadium III und von einem Patienten als *UICC* Stadium II klassifiziert. Der Tumor wurde durch die TNM Klassifikation bei 9 Patienten als T3, bei 2 Patienten als T2 . Das jeweilige initial diagnostizierte *UICC* Stadium der einzelnen Rektumkarzinome der Patienten ist in Tabelle 19 angegeben.

Patient	Initiales UICC Stadium
1	III A
2	III B
3	III B
4	III A
5	III B
6	III B
7	III B
8	III B
9	III B
10	II A
11	III B

Tabelle 19: Initiales Tumorstaging der 11 Patienten, Hauptstudie 2

### **1.4.2.2.3 Durchführung der Radiochemotherapie**

Die Radiochemotherapie für die Patienten setzte sich aus Bestrahlung sowie Gabe von Chemotherapeutika zusammen. Die fraktionierte Radiotherapie erfolgte mit einer gesamten Bestrahlungsdosis von 50,4 Gy. Hierbei wurde eine Dosis von 1,8 Gy pro Bestrahlungssitzung verwendet. Als Chemotherapie wurde leitliniengerecht entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin verwendet.<sup>32</sup> Die Gabe von 5-Fluorouracil erfolgte intravenös in Woche 1 und 5. Capecitabin wurde bei jeder Bestrahlungssitzung oral verabreicht.

### **1.4.2.3 Bildgebende Methodik**

#### **1.4.2.3.1 Untersuchung mit der DL-CT**

Die Untersuchung der Dual-Layer Spectral CT Aufnahmen (IQon; Philips Healthcare, Best, Niederlande) aller Patienten folgte demselben Routineprotokoll.

Vor dem Beginn des Scans, wurde eine anterior-posterior Übersichtsaufnahme angefertigt, um den Scanbereich zu bestimmen. Es wurde ein intravenöses Kontrastmittel (Imeron 400 MCT, 400 mg/ml; Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) mit der Standarddosis von 1,2 ml/kg Körpergewicht mit einer Fließrate von 2-2,5 ml/s verabreicht. Daraufhin wurde 30ml Natriumchloridlösung nachinjiziert. Alle Scans wurden in der venösen Phase durchgeführt. Die Scan Verzögerungszeit betrug 70 Sekunden nach Beginn der Applikation des Kontrastmittels.

Die Aufnahmen wurden mit einer Kollimatoreinstellung von 64 x 0,625 mm, einer Röhrenspannung von 120 kVp und einer automatischen Belichtungssteuerung durchgeführt. Das Sichtfeld wurde auf die Größe des Patienten adaptiert. Für alle Scans betrug die Bildmatrix 512 x 512 Pixel. Die Bilder wurden mit einer Schichtdicke und einem Intervall von 0,9 mm/ 0,9 mm mit Weichteilkern rekonstruiert. Konventionelle und Spectral-Basis-Aufnahmen wurden mit dem iDose<sup>4</sup> (Philips Healthcare, Best, Niederlande) Algorithmus rekonstruiert.

Der durchschnittliche volumenbezogene CT-Dosisindex ( $CTDI_{vol}$ ) und das Dosis-Längen-Produkt (DLP) für das gesamte Protokoll (Thorax, Abdomen, Becken) betrug 8,7 mGy und 526,6 mGy/cm. Das ergab eine mittlere wirksame Effektivdosis von 7,1 mSv.

#### 1.4.2.3.1 Untersuchung mit der MRT

MRT Untersuchungen lagen nur bei der kleineren Kohorte in Hauptstudie 2 vor. Die MRT und DL-CT Untersuchungen in Hauptstudie 2 wurden vor Radiochemotherapie in einem Medianabstand von zwei Tagen und nach Radiochemotherapie in einem Medianabstand von einem Tag durchgeführt.

Die MRT wurde an einem 1,5 T System (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) und an drei 3T Systemen (Verio und Biograph mMR, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany und Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Die Verteilung der insgesamt 22 Scans ist in Tabelle 20 dargestellt.

Name	System	Anzahl der Untersuchungen
Magnetom Avanto (Siemens)	1,5 T	8 Untersuchungen
Verio (Siemens)	3 T	8 Untersuchungen
Ingenia (Philips)	3 T	4 Untersuchungen
Biograph mMR (Siemens)	3 T	2 Untersuchungen

Tabelle 20: Verteilung der Untersuchungen auf 4 verschiedenen 1,5 T und 3 T MRT Systeme, Hauptstudie 2.

Die diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden mit echoplanarer Bildgebungssequenz mit tridirektionalen Diffusionsgradienten generiert.

	1,5 T System	3 T System
b-Werte	50, 300, 600 s/mm <sup>2</sup>	50, 300-400, 600-1000 s/mm <sup>2</sup>
Schnittstärke	5mm	2,5-5 mm
iPAT Faktor	2	2
Abstandsfaktor	20%	40%
FOV	300 mm	250-300 mm

Tabelle 21: Einstellungsparameter in den genutzten Magnetresonanztomographie Systemen, Hauptstudie 2.

Tabelle 21 zeigt die Einstellungsparameter, die jeweils in den 1,5 T und 3,5 T Magnetresonanztomographie Systemen verwendet wurden. Hier werden die b-Werte, die Schnittstärke, der iPAT Faktor, der Abstandsfaktor und das Sichtfeld berücksichtigt.

#### 1.4.2.3.2 Bildanalyse mit Messung der Parameter im Tumor

Die Analyse der Aufnahmen wurde anhand der kommerziell verfügbaren Software Philips IntelliSpace Portal 11 (Philips Healthcare, Niederlande)

durchgeführt. Diese folgte bei den Bildern vor sowie nach Radiochemotherapie demselben Protokoll.

Die zu messenden Parameter bei den DL-CT Scans waren die Jodkonzentration, die Hounsfield Unit Werte und die Z-effective Werte. Diese Parameter wurden in selber Weise in Hauptstudie 1 und 2 gemessen. In Hauptstudie 2 wurden zusätzlich in MRT Aufnahmen die ADC Werte gemessen.

Die Messungen erfolgten anhand im Tumor platzierter Regions of Interests (ROIs). Die ROIs vor und nach Chemotherapie wurden möglichst exakt in die gleiche Lokalisation des Tumors platziert.

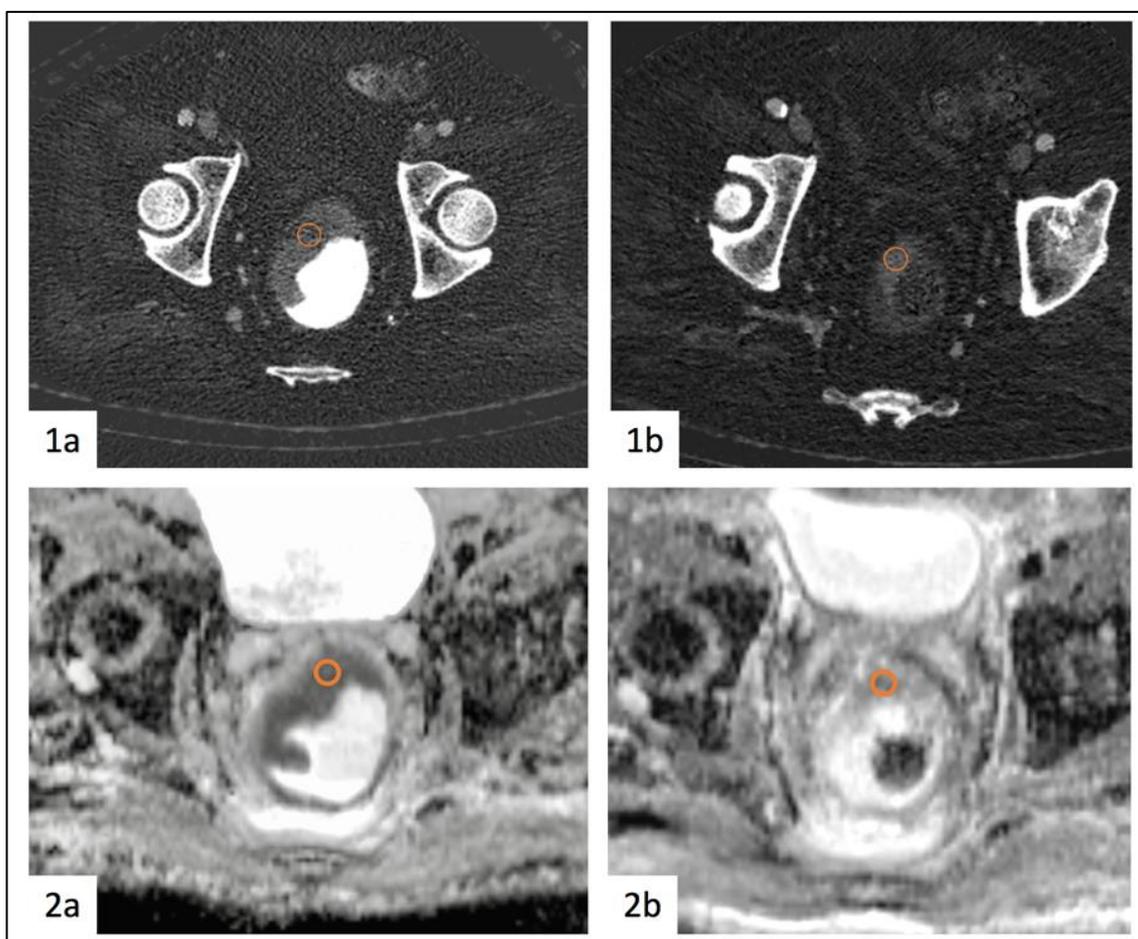


Abbildung 24: DL-CT-Aufnahmen und MRT Aufnahmen vor und nach RCT, Hauptstudie 2.

Abbildung 24 zeigt die DL-CT-Aufnahme (1) und die MRT Aufnahme (2) des Tumors vor (1a, 2a) und nach (1b, 2b) Radiochemotherapie eines Patienten aus Hauptstudie 2. Die DL-CT Parameter und die ADC Werte wurden durch die entsprechenden ROIs in DL-CT und MRT Aufnahmen gemessen. Diese sind in orangener Farbe zur Demonstration eingezeichnet. Bei dem Patienten in dieser

Abbildung wurde das Tumorstadium als T3 vor Radiochemotherapie und T2 nach Radiochemotherapie klassifiziert.

#### 1.4.2.3.2.1 Spezielle Bildanalyse bei der DL-CT Untersuchung

Bei den DL-CT-Scans wurden jeweils drei ROIs in den axialen Bildern in den Tumor, in die abdominelle Aorta, in die Portalvene und in den Musculus obturatorius internus platziert. Die mittlere Größe der ROIs aller Patienten betrug 24 mm<sup>2</sup>.

Es wurden durch die jeweils dreimal durchgeführte Messung mittlere Werte der Jodkonzentration (IC ROI), der Hounsfield Unit Werte (HU ROI) und der Z-effective Werte (Z ROI) ermittelt. Abbildung 25 zeigt die verwendeten Formeln zur Normalisierung der gemessenen Parameter.

$$\frac{(IC ROI) * (IC ARV)}{(IC AIV)}$$
$$\frac{(HU ROI) * (HU ARV)}{(HU AIV)}$$
$$\frac{(Z ROI) * (Z ARV)}{(Z AIV)}$$

Abbildung 25: Rechnung zur Normalisierung der gemessenen Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und Z-effective (Z)

Hierzu wurde zusätzlich ein Aortareferenzwert (aorta reference value, ARV) hinzugezogen. Der ARV ergab sich aus den mittleren gemessenen Aortawerten von 100 Patienten, bei denen eine DL-CT Untersuchung in unserer Institution durchgeführt wurde. Die bei den 11 Patienten jeweils dreimal gemessenen Werte im Tumor wurden mit dem individuellen mittleren Wert der Aorta des jeweiligen Patienten (aorta individual value, AIV) und mit dem Referenzwert der Aorta normalisiert. Der AIV wurde ebenfalls aus 3 Messungen in der Aorta berechnet. Die gemessenen Parameter in Portalvene und Musculus obturatorius internus wurden im Weiteren nicht für die Normalisierung verwendet, da die Aortenwerte zur Normalisierung besser geeignet erschienen.

In Tabelle 22 ist der Messvorgang und die Normalisierung der Jodkonzentration an einem Patientenbeispiel stellvertretend dargestellt.

Jodkonzentrationswerte vor Radiochemotherapie (mg/ml)	Jodkonzentrationswerte nach Radiochemotherapie (mg/ml)
Tumormessungen 1 – 3	Tumormessungen 1 – 3
1,81 (SA 0,7)	1,01 (SA 0,6)
1,77 (SA 1)	0,83 (SA 0,9)
1,74 (SA 0,9)	1,17 (SA 0,5)
IC ROI (Jod $\emptyset$ Tumor)	IC ROI (Jod $\emptyset$ Tumor)
1,77	1,0
Aortamessungen 1 – 3	Aortamessungen 1 – 3
3,96 (SA 0,5)	3,91 (1,2)
4,07 (SA 0,7)	4,16 (0,4)
3,85 (SA 1,0)	4,01 (0,6)
AIV – Jod $\emptyset$ Aorta	AIV – Jod $\emptyset$ Aorta
3,96	4,03
ARV	ARV
4,38	4,38
Finaler Wert	Finaler Wert
1,96	1,09

Tabelle 22: Auswertung der gemessenen Jodkonzentrationswerte am Patientenbeispiel

Bei jedem Patienten erfolgten 3 Jodkonzentrationsmessungen im Tumor sowie drei Jodkonzentrationsmessungen in der Aorta. Dargestellt sind die Messungen vor sowie nach RCT mit Ihren jeweiligen Standardabweichungen (SA). Mithilfe der in Abbildung 25 bereits dargestellten Rechnung wurden die mittleren Jodwerte (Jod  $\emptyset$ ) anhand der mittleren jeweiligen Aortawerte sowie des Aortareferenzwerts normalisiert. Als Ergebnis wurde der finale Wert als Grundlage für die statistische Analyse gewonnen. Die Gewinnung des finalen Werts für die HU- bzw. Z-effective Werte erfolgte gleichermaßen.

#### 1.4.2.3.2.2 Spezielle Bildanalyse bei der MRT Untersuchung

Bei der Bilderanalyse der MRT wurde der ADC Wert mit Standardabweichung durch eine in den Tumor platzierten ROI in den Aufnahmen vor und nach Therapie mit Standardabweichung gemessen. Hier betrug die mittlere Größe der ROIs 23,4 mm<sup>2</sup>. Die ROIs wurden ebenfalls in der möglichst gleichen Position im Tumor vor und nach Radiochemotherapie platziert.

#### 1.4.2.3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Microsoft Excel, SPSS und GraphPad Prism ausgeführt (Microsoft Excel, Redmond, Washington, U.S.; SPSS Inc., Chicago, IL, U.S. and GraphPad Software Inc., San Diego, California, U.S.).

Zunächst wurde die Fragestellung der Hauptstudie 1, ob eine Veränderung der gemessenen Parameter durch Einfluss der Radiochemotherapie zu beobachten ist, getestet. Hierzu wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Parametern vor Radiochemotherapie und nach Radiochemotherapie festgestellt werden kann. Es wurden die Daten mit dem Anderson-Darling Test auf die Gauß'sche Normalverteilung hin geprüft. Diese bestand für keine der Gruppen. Somit wurde für die weitere statistische Analyse im Folgenden der Wilcoxon signed-rank Test verwendet. Es wurden hierbei die mit der DL-CT detektierten und normalisierten Jodkonzentrationen, Absorptionskoeffizienten und die Z-effective Werte vor Radiochemotherapie mit den zugehörigen Werten nach Radiochemotherapie verglichen. Hierbei wurde die jeweilige relative Abnahme der Parameter miteinander in Korrelation gesetzt. Die Spearman Korrelation wurde zweiseitig geprüft. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Der Spearman Korrelationskoeffizient  $r$  kann dabei Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,0 - 0,3 bedeutet kein, von 0,3 - 0,4 ein geringer, von 0,5 - 0,7 ein mäßiger, von 0,7 - 0,9 ein hoher und von 0,9 - 1,0 ein sehr hoher Zusammenhang. Eine Spearman Korrelation mit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Auch die mit MRT gemessenen ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie wurden zuerst gleichermaßen gegenübergestellt. Der Wert  $p < 0,05$  wurde wiederum als statistisch signifikant definiert.

Danach wurde die Fragestellung der Hauptstudie 2, ob eine mit den etablierten Methoden vergleichbare Evaluation des Therapieansprechens beim Rektumkarzinom anhand der im DL-CT gemessenen Parameter durchgeführt werden kann, geprüft. Hierzu wurden die Veränderungen der mit DL-CT gemessenen Parameter nach Behandlung mit Radiochemotherapie mit einer

bereits anerkannten Methode zur Evaluation des Therapieansprechens in Bezug gesetzt. Diese Methode stützt sich auf die mit der MRT gemessenen ADC Veränderungen im Tumor zwischen den MRT-Aufnahmen vor und nach Radiochemotherapie.<sup>93</sup>

Die relativen Veränderungen der DL-CT Parameter und der ADC wurden gegenübergestellt und analysiert. Es wurde dabei insbesondere ein statistisch signifikanter Unterschied der relativen Veränderungen geprüft. Hier stellte  $p < 0,05$  wiederum die statistische Signifikanz dar.

Eine Korrelation zwischen den Veränderungen der Jodkonzentrationen, Absorptionskoeffizienten und Z-effective Werte mit den ADC Veränderungen wurde mit dem Spearman's r Test geprüft. Eine Spearman Korrelation mit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

## **1.4.3 Ergebnisse**

### **1.4.3.1 Hauptstudie 1 - Untersuchung der Veränderung der mit DL-CT gemessenen Parameter nach Radiochemotherapie**

In Hauptstudie 1 (HS 1) wurden die DL-CT Aufnahmen der Kohorte von 21 Patienten untersucht. Es wurden die im Tumor mit der DL-CT gemessenen Parameter Jodkonzentration, Absorptionskoeffizient und Z-effective vor und nach Radiochemotherapie betrachtet und analysiert. Dabei wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied nach der Radiochemotherapie festzustellen war.

#### **1.4.3.1.1 Veränderung der Jodkonzentration**

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Jodkonzentration im Tumor vor und nach Radiochemotherapie festgestellt ( $p < 0,001$ ). Es bestand im Mittel eine Abnahme von 0,84 mg/ml nach der neoadjuvanten Therapie. Tabelle 23 zeigt die einzelnen normalisierten Mittelwerte der Jodkonzentration im Tumor vor und nach Radiochemotherapie der 21 Patienten. Die Differenz zwischen den Messwerten der Jodkonzentration vor Radiochemotherapie und nach Radiochemotherapie ist ebenso für jeden Patienten angegeben.

Jodkonzentration vor RCT (mg/ml)	Jodkonzentration nach RCT (mg/ml)	Differenz (vor RCT – nach RCT, mg/ml)
1,30	0,93	0,37
2,30	2,02	0,28
1,30	0,43	0,87
1,96	1,09	0,87
1,94	0,52	1,42
1,46	1,24	0,22
1,49	0,96	0,53
1,24	0,54	0,70
1,58	0,69	0,89
2,08	0,95	1,13
2,50	1,63	0,87
1,99	1,60	0,39
2,63	2,35	0,28
2,71	2,00	0,71
1,51	0,94	0,57
2,10	1,76	0,34
2,51	1,05	1,46
1,74	1,63	0,11
1,91	1,21	0,70
2,28	0,77	1,51
2,28	1,02	1,26

*Tabelle 23: Normalisierte mittlere Jodkonzentrationen vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 1.*

Bei allen Patienten wurde im Tumor nach der Radiochemotherapie eine geringere Jodkonzentration beobachtet. Die niedrigste mittlere normalisierte Jodkonzentration vor der Radiochemotherapie war 1,24 mg/ml, die höchste Jodkonzentration 2,71 mg/ml. Nach neoadjuvanter Therapie wurde 0,43 mg/ml als niedrigste, 2,35 mg/ml als höchste Jodkonzentration gemessen. Die mittlere gemessene Jodkonzentration vor der Radiochemotherapie war 1,94 mg/ml, nach der Radiochemotherapie lag der gemessene Mittelwert der Jodkonzentration bei 1,21 mg/ml. Die mittlere absolute Abnahme lag bei 0,73 mg/ml. Die höchste absolute Abnahme war eine Jodkonzentration von 1,46 mg/ml, die geringste absolute Abnahme von 0,22 mg/ml.

Tabelle 24 stellt diese statistische Analyse der gemessenen Werte mit Angabe von Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts im Vergleich der zwei Messungen dar.

	IC vor RCT (mg/ml)	IC nach RCT (mg/ml)
<b>Minimum</b>	1,24	0,43
<b>Maximum</b>	2,71	2,35
<b>Spannweite</b>	1,47	1,92
<b>Mittelwert</b>	1,94	1,21
<b>Standardabweichung</b>	0,46	0,54
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	0,10	0,12

Tabelle 24: Deskriptive Statistik der Jodkonzentrationsmessung (IC) vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1.

Die Abnahme der Jodkonzentration im Tumor nach Radiochemotherapie ist in Abbildung 25 in einem Box-Whiskers-Plot veranschaulicht. Links sind die gemessenen Jodkonzentrationen vor und rechts nach Radiochemotherapie abgebildet. Die drei Sterne kennzeichnen den signifikanten Unterschied mit  $p < 0,0001$ . Die horizontale Linie im Kasten stellt den Median dar und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum.

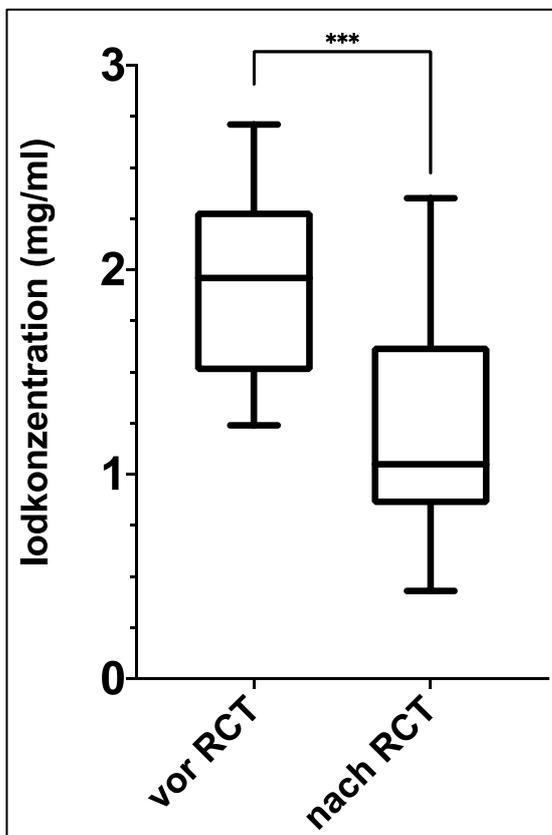


Abbildung 26: Box-Whiskers-Plot der Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1.

### 1.4.3.1.2 Veränderung des Absorptionskoeffizienten

Bei Analyse der Absorptionskoeffizienten in Hounsfield Units war ebenfalls eine statistisch signifikante Abnahme nach neoadjuvanter Radiochemotherapie festzustellen ( $p < 0,0001$ ). In Tabelle 25 sind die normalisierten Mittelwerte der gemessenen Absorptionskoeffizienten im Tumor der einzelnen Patienten vor und nach Radiochemotherapie sowie die errechnete Differenz davon angegeben.

Absorptionskoeffizient (HU) vor RCT	Absorptionskoeffizient (HU) nach RCT	Differenz (vor RCT – nach RCT, HU)
61,47	46,62	14,85
92,3	79,18	13,12
74,62	38,08	36,54
82,61	47,87	34,74
92,54	49,63	42,91
68,2	68,94	-0,74
72,72	57,48	15,24
61,27	54,06	7,21
84,28	51,33	32,95
83,32	53,58	29,74
78,69	67,31	11,38
84,45	61,29	23,16
89,21	86,56	2,65
87,22	69,02	18,2
45,52	42,26	3,26
84,87	96,49	-11,62
100,11	65,78	34,33
81	52,88	28,12
76,78	68,73	8,05
94,09	39,21	54,88
78,94	73,6	5,34

Tabelle 25: Normalisierte Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 1.

Der niedrigste gemessene Absorptionskoeffizient vor der Radiochemotherapie war 45,52 HU, der höchste Absorptionskoeffizient lag bei 100,1 HU. Nach der Radiochemotherapie bestand ein Minimum von 38,08 HU sowie ein Maximum von 96,49 HU. Der Mittelwert vor Radiochemotherapie betrug 79,72 HU, danach 60,47 HU. Bei 19 von 21 Patienten war eine Abnahme zu beobachten. Die in

zwei Fällen beobachtete Zunahme der Absorptionskoeffizienten nach der Radiochemotherapie bestand in Höhe von 0,74 HU und 11,62 HU. Die mittlere absolute Abnahme betrug 19,25 HU. 54,88 HU war die höchste festgestellte Abnahme von HU nach der Radiochemotherapie. In Tabelle 26 sind Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts vor Radiochemotherapie und nach Radiochemotherapie gegenübergestellt.

	<b>Absorptions- koeffizient (HU) vor RCT</b>	<b>Absorptions- koeffizient (HU) nach RCT</b>
<b>Minimum</b>	45,52	38,08
<b>Maximum</b>	100,1	96,49
<b>Spannweite</b>	54,59	58,41
<b>Mittelwert</b>	79,72	60,47
<b>Standardabweichung</b>	12,74	15,46
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	2,78	3,37

*Tabelle 26: Deskriptive Statistik der Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1.*

In Abbildung 27 sind die Absorptionskoeffizienten der Dichte im Tumor vor und nach Radiochemotherapie nebeneinander im Box-Whiskers Plot veranschaulicht.

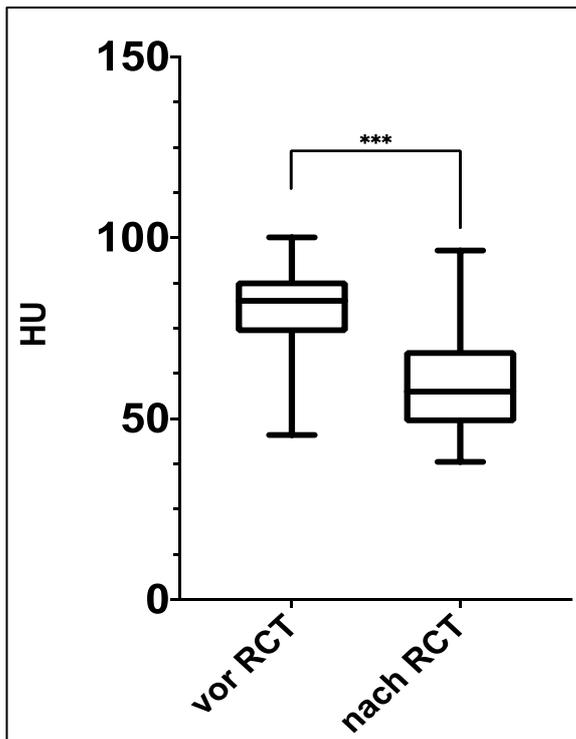


Abbildung 27: Box-Whiskers-Plot der Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1.

Links sind die Werte vor Therapie und rechts nach Therapie abgebildet. Die horizontale Linie im Kasten stellt den Median dar und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die statistisch signifikante Abnahme  $p < 0,0001$  ist mit drei Sternen gekennzeichnet.

#### 1.4.3.1.3 Veränderung von Z-effective

Nach neoadjuvanter Therapie wurde schließlich ebenso ein signifikanter Unterschied der Z-effective Werte festgestellt. Festzustellen war eine statistisch signifikante Abnahme der Z-effective Werte nach der Radiochemotherapie ( $p = 0,0001$ ). Tabelle 27 zeigt die einzelnen normalisierten Z-effective Mittelwerte im Tumor der 21 Patienten vor und nach der Radiochemotherapie sowie die Differenz zwischen diesen.

Z-effective vor RCT	Z-effective nach RCT	Differenz (vor RCT- nach RCT)
7,36	7,24	0,12
8,16	8,14	0,02
7,83	7,66	0,17
7,9	7,62	0,28
8,2	7,48	0,72
7,73	7,74	-0,01
7,68	7,68	0
7,48	6,96	0,52
8,23	8,15	0,08
8,48	8,21	0,27
8,29	8	0,29
8,16	7,84	0,32
8,4	8,35	0,05
8,42	8,22	0,2
7,7	7,42	0,28
7,86	7,97	-0,11
8,55	7,68	0,87
7,92	8	-0,08
8,07	7,6	0,47
7,91	7,24	0,67
8,17	7,61	0,56

*Tabelle 27: Normalisierte mittlere Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit Differenz, Hauptstudie 1.*

Die minimalen Z-effective Werte betragen vor der Radiochemotherapie 7,36 und danach 6,96. Der höchste normalisierte Mittelwert vor der neoadjuvanten Therapie war 8,55 und danach 8,35. Der Mittelwert vor der Radiochemotherapie lag bei 8,02, nach der Radiochemotherapie bei 7,75. In 18 von 21 Fällen konnte eine Abnahme beobachtet werden. Die mittlere Abnahme betrug 0,27. Die höchste Abnahme war 0,72. Eine Zunahme der Z-effective Werte wurde in drei Fällen beobachtet und betrug 0,01, 0,08 und 0,11.

Tabelle 28 stellt diese statistische Analyse der gemessenen Werte mit Angabe von Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts im Vergleich der zwei Messungen dar.

	Z-effective vor RCT	Z-effective nach RCT
Minimum	7,36	6,96
Maximum	8,55	8,35
Spannweite	1,19	1,39
Mittelwert	8,02	7,75
Standardabweichung	0,33	0,37
Standardfehler des Mittelwerts	0,07	0,08

Tabelle 28: Deskriptive Statistik der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), HS 1.

Die Abnahme der Z-effective Werte nach Radiochemotherapie ist in Abbildung 28 mithilfe eines Box-Whiskers-Plot abgebildet.

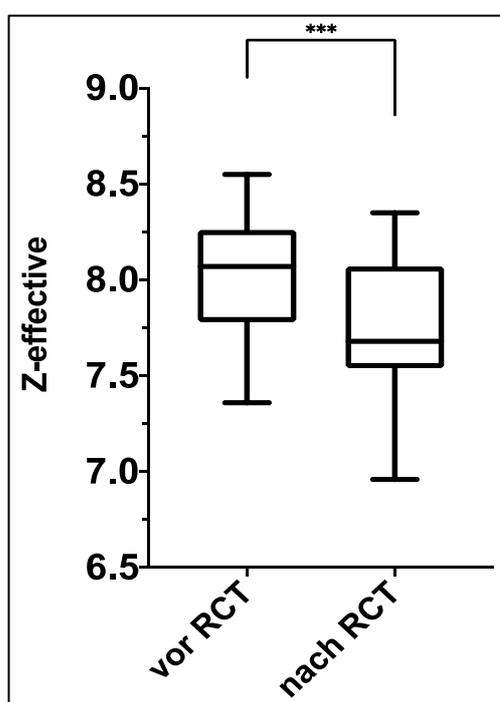


Abbildung 28: Box-Whiskers-Plot der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 1.

Links sind die Werte im Tumor vor der Radiochemotherapie und rechts nach der Radiochemotherapie dargestellt. Die horizontale Linie im Kasten stellt den Median dar und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die statistisch signifikante Abnahme  $p = 0,0001$  ist mit drei Sternen gekennzeichnet.

#### 1.4.3.1.4 Vergleich der Abnahme der einzelnen DL-CT Parameter

Um die verschiedenen Parameter und deren Abnahme nach der Radiochemotherapie zu vergleichen, wurde jeweils die relative Abnahme betrachtet. Tabelle 29 zeigt die relative Abnahme der jeweiligen mittleren normalisierten Jodkonzentrationswerte, der Absorptionskoeffizienten und der Z-effective Werte im Tumor der 21 Patienten.

Relative Abnahme Jodkonzentration (mg/ml)	Relative Abnahme Absorptionskoeffizient (HU)	Relative Abnahme Z-effective
0,28	0,24	0,02
0,12	0,14	0,00
0,67	0,49	0,02
0,44	0,42	0,04
0,73	0,46	0,09
0,15	-0,01	0,00
0,36	0,21	0,00
0,56	0,12	0,07
0,56	0,39	0,01
0,54	0,36	0,03
0,35	0,14	0,03
0,20	0,27	0,04
0,11	0,03	0,01
0,26	0,21	0,02
0,38	0,07	0,04
0,16	-0,14	-0,01
0,58	0,34	0,10
0,06	0,35	-0,01
0,37	0,10	0,06
0,66	0,58	0,08
0,55	0,07	0,07

Tabelle 29: Relative Abnahme der normalisierten mittleren Jodkonzentration, Dichte und Z-effective, Hauptstudie 1.

Tabelle 30 zeigt jeweils das Minimum, das Maximum, die Spannweite, den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler des Mittelwerts der relativen Abnahme von Jodkonzentration, Absorptionskoeffizient (HU) und Z-effective im Tumor nach neoadjuvanter Therapie.

<b>Relative Abnahme</b>	<b>Jodkonzentration (mg/ml)</b>	<b>Absorptionskoeffizient (HU)</b>	<b>Z-effective</b>
<b>Minimum</b>	0,06	-0,14	-0,01
<b>Maximum</b>	0,73	0,58	0,10
<b>Spannweite</b>	0,67	0,72	0,11
<b>Mittelwert</b>	0,39	0,24	0,04
<b>SA</b>	0,21	0,18	0,03
<b>SEM</b>	0,05	0,04	0,01

*Tabelle 30: Übersicht relative Abnahme der DL-CT Parameter nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1.*

Im Vergleich der drei gemessenen Parameter zeigt sich im Mittel jeweils eine Abnahme der Werte nach Radiochemotherapie. Der Vergleich der relativen Abnahme verdeutlicht, dass die Jodkonzentration dabei der deutlichsten relativen Veränderung unterliegt. Die zweitstärkste mittlere relative Abnahme zeigen die Absorptionskoeffizienten. Eine im Vergleich dazu nur geringe relative Veränderung zeigt sich hingegen für die Z-effective Werte.

Die Jodkonzentration nimmt im Mittel um 39% bei einer Standardabweichung von 21% ab. Die HU Werte nehmen dagegen im Mittel um 24% bei einer Standardabweichung von 18% ab. Deutlich geringer nimmt der Z-effective Wert im Mittel relativ nur um 4% bei einer Standardabweichung von 3% ab.

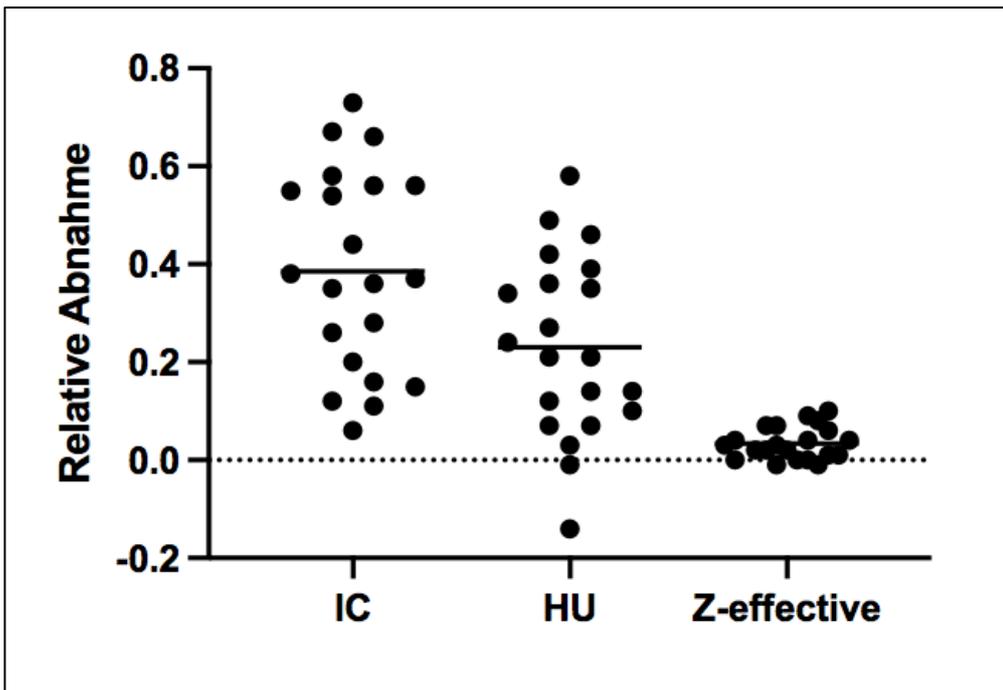


Abbildung 29: Darstellung der relativen Abnahme der Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und der Z-effective Werten nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 1.

In Abbildung 34 sind die relativen Abnahmen der 21 einzelnen Untersuchungen als Datenpunkte abgebildet. Die jeweilige horizontale Linie stellt den Mittelwert der relativen Abnahme dar. Hier lässt sich die starke relative Abnahme der Jodkonzentration veranschaulichen.

Abbildung 30 zeigt die relative Abnahme der drei verschiedenen Parameter für die 21 Patienten im Vergleich zueinander. Alle relativen Abnahmen einzelner Messpunkte sind als schwarze Punkte eingezeichnet. In Rot sind die Messpunkte der relativen Abnahme der Jodkonzentration, in Schwarz der relativen Abnahme der Tumordichte und in Blau der relativen Abnahme des Z-effective Wertes zur Veranschaulichung verbunden.

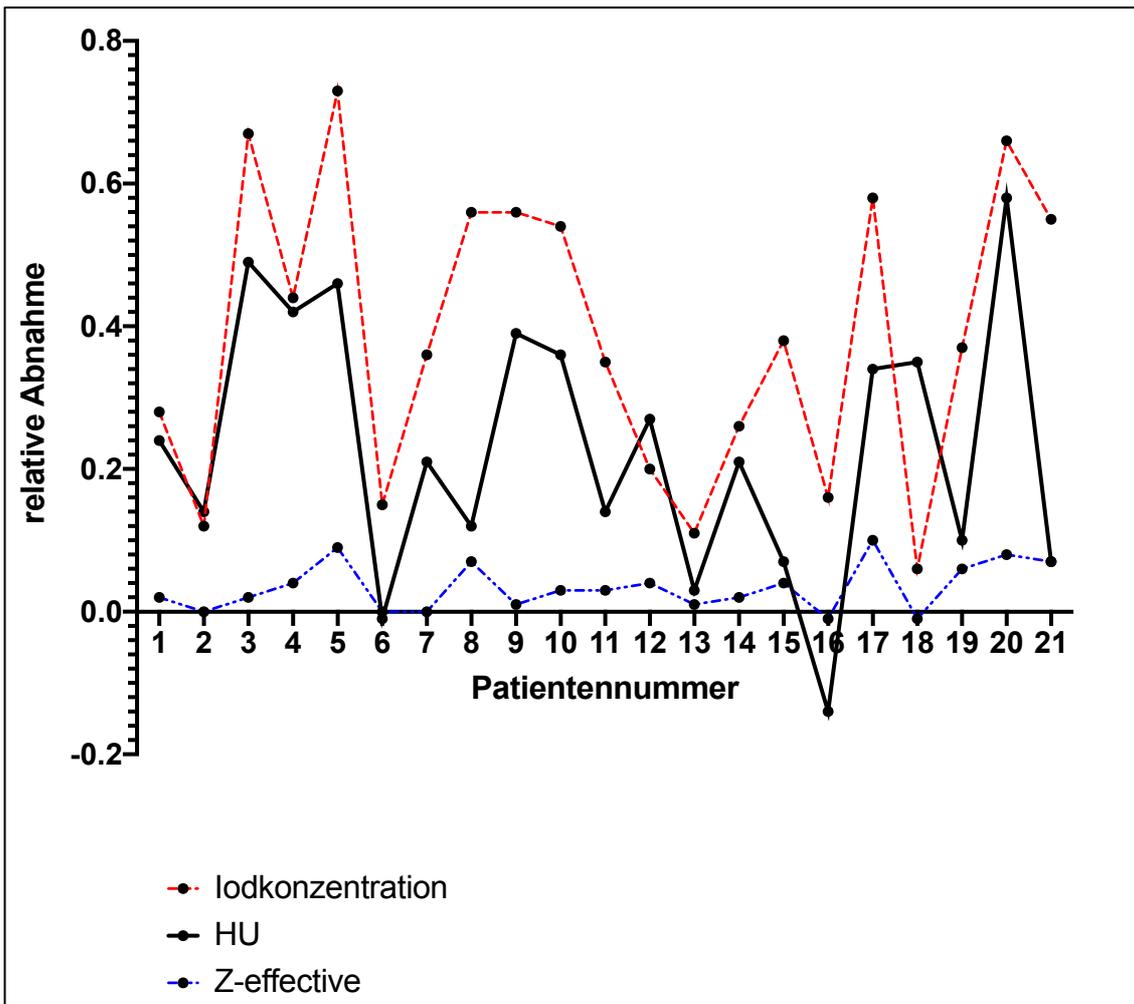


Abbildung 30: Relative Abnahme der Parameter im Vergleich zueinander, Hauptstudie 1.

Trotz der unterschiedlichen relativen Veränderungen der einzelnen Messwerte zeigen sowohl die relative Abnahme der Tumordichte als auch die relative Abnahme des Z-effective Wertes eine Korrelation zur relativen Abnahme der Jodkonzentration.

Die relative Abnahme des Absorptionskoeffizienten zeigte in der durchgeführten Studie eine Korrelation zur relativen Abnahme der Jodkonzentration mit einem Spearman  $r$ -Wert von 0,58. Der Zusammenhang kann danach als mäßig bewertet werden. Die Korrelation war dabei statistisch signifikant ( $p = 0,007$ ).

Die relative Abnahme der Z-effective Werte zeigte in der durchgeführten Studie eine Korrelation zur relativen Abnahme der Jodkonzentration mit einem  $r$ -Wert von 0,73. Der Zusammenhang kann danach als hoch bewertet werden. Die Korrelation war dabei ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

#### **1.4.3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Hauptstudie 1**

Zusammenfassend lässt sich für alle drei gemessenen Parameter in der Hauptstudie 1 im Mittel eine Abnahme der Messwerte nach durchgeführter neoadjuvanter Radiochemotherapie feststellen. Die Abnahme war jeweils statistisch signifikant.

Insgesamt konnten bei allen drei Messwerten über alle Patienten hinweg nur in fünf Fällen ein Anstieg der Parameter festgestellt werden. Bei zwei Patienten wurde ein Anstieg der Absorptionskoeffizienten nach Radiochemotherapie im Tumor festgestellt. Bei drei Patienten wurde eine Steigerung des Z-effective Wertes nach Radiochemotherapie festgestellt. Alle drei Steigerungen waren absolut als gering zu bewerten.

Die stärkste relative Veränderung der Messwerte zeigt die Jodkonzentration. Hier war eine relative mittlere Abnahme von 39% nach der Radiochemotherapie zu beobachten. Die geringste relative Abnahme zeigten die Z-effective Werte mit 4% im Mittel.

Zwischen der relativen Abnahme der Jodkonzentration und der relativen Abnahme der Absorptionskoeffizienten wurde schließlich ein mäßiger Zusammenhang und zwischen der relativen Abnahme der Jodkonzentration und der relativen Abnahme des Z-effective Werts ein hoher Zusammenhang festgestellt.

### **1.4.3.2 Hauptstudie 2 – DL-CT Parameter in Bezug zu den mit MRT gemessenen ADC Werten**

In dieser Untersuchung wurde die kleinere Kohorte von 11 Patienten eingeschlossen. Hier lagen neben den DL-CT Aufnahmen zusätzlich zeitlich korrelierende MRT Aufnahmen vor. Als erster Schritt wurden in dieser kleineren Kohorte die Veränderungen der DL-CT Parameter sowie der mit der MRT gemessenen ADC Werte nach Radiochemotherapie analog zu 1.4.3.1 statistisch analysiert. Anschließend wurden diese Veränderungen zueinander in Bezug gesetzt, um einen statistischen Zusammenhang zwischen den einzelnen DL-CT Parameter und den ADC Werten zu untersuchen.

#### **1.4.3.2.1 Veränderung der mit DL-CT gemessenen Parameter nach Radiochemotherapie**

Zunächst wurde erneut die Veränderung der mittleren Jodkonzentration, der Absorptionskoeffizienten und der Z-effective Werte der kleineren Kohorte von 11 Patienten betrachtet. Die Patienten dieser Kohorte waren bereits in der vorlaufenden Hauptstudie 1 enthalten. Aufgrund der geringeren Anzahl von Patienten war dennoch eine erneute statistische Analyse notwendig. Auch bei Betrachtung dieser kleineren Kohorte nahmen die mit DL-CT gemessenen und normalisierten Parameter, die Jodkonzentration, der Absorptionskoeffizient und der Z-effective im Tumor nach der Radiochemotherapie statistisch signifikant ab.

Nachfolgend werden die mit DL-CT gemessenen Parameter einzeln dargestellt und die statistisch signifikante Abnahme der Parameter beschrieben.

##### **1.4.3.2.1.1 Veränderung der Jodkonzentration**

Auch in Hauptstudie 2 (HS 2) konnte für die kleinere Kohorte von 11 Patienten eine signifikante Abnahme der Jodkonzentration im Tumor nach neoadjuvanter Therapie festgestellt werden ( $p < 0,01$ ).

Die einzelnen normalisierten Messwerte der Jodkonzentration vor und nach der Radiochemotherapie sowie die absolute Differenz zwischen den Messwerten zeigt die nachfolgende Tabelle 31.

Jodkonzentration vor RCT (mg/ml)	Jodkonzentration nach RCT (mg/ml)	Absolute Differenz (vor RCT – nach RCT, mg/ml)
1,3	0,93	0,37
2,3	2,02	0,28
1,3	0,43	0,87
1,96	1,09	0,87
1,94	0,52	1,42
1,46	1,24	0,22
1,49	0,96	0,53
1,24	0,54	0,70
1,58	0,69	0,89
2,08	0,95	1,13
2,5	1,63	0,87

Tabelle 31: Normalisierte Mittelwerte der Jodkonzentrationen vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2.

Im Durchschnitt lag die normalisierte Jodkonzentration vor der neoadjuvanten Therapie bei 1,74 mg/ml. Nach der neoadjuvanten Therapie wurde mit einem Durchschnitt von 1 mg/ml eine geringere Jodkonzentration gemessen. Die gemessene minimale Jodkonzentration vor der Radiochemotherapie war 1,24 mg/ml, die maximale 2,5 mg/ml. Nach der Therapie lag die minimale Konzentration bei 0,43 mg/ml und die maximale bei 2,02 mg/ml. Bei allen 11 Patienten bestand eine mittlere Abnahme der Jodkonzentration im Tumor. Die höchste Differenz betrug 1,42 mg/ml, die niedrigste 0,22 mg/ml. Im Mittel betrug die Differenz 0,74 mg/ml.

Die nachfolgende Tabelle 32 gibt das Minimum, das Maximum, die Spannweite, den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler des Mittelwerts der Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie im übersichtlichen Vergleich an.

	IC vor RCT (mg/ml)	IC nach RCT (mg/ml)
<b>Minimum</b>	1,24	0,43
<b>Maximum</b>	2,5	2,02
<b>Spannweite</b>	1,26	1,59
<b>Mittelwert</b>	1,74	1,00
<b>Standardabweichung</b>	0,44	0,49
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	0,13	0,15

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der Jodkonzentration (IC) vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Abbildung 31 zeigt schließlich den Box-Whiskers-Plot der Jodkonzentrationen vor und nach Radiochemotherapie und veranschaulicht die Abnahme der Jodkonzentration. Die horizontale Linie im Kasten stellt den Median dar. Die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die beiden Sterne kennzeichnen die Signifikanz des Unterschieds zwischen der Messung vor und nach Radiochemotherapie mit  $p < 0,01$ .

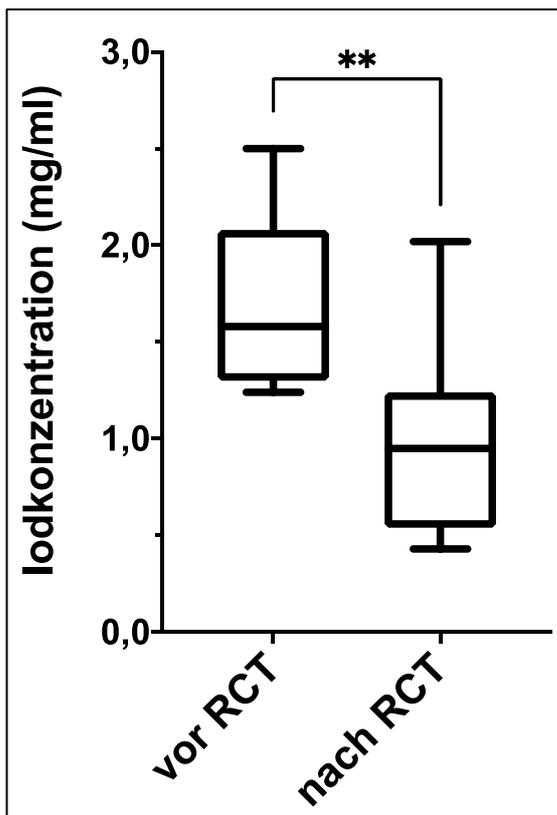


Abbildung 31: Box-Whiskers-Plot der Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2.

#### 1.4.3.2.1.2 Veränderung des Absorptionskoeffizienten

Es konnte ebenfalls in der kleineren Kohorte eine signifikante Abnahme des Absorptionskoeffizienten nach neoadjuvanter Therapie festgestellt werden ( $p < 0,01$ ).

In Tabelle 33 sind die einzelnen normalisierten HU-Mittelwerte im Tumor der 11 Patienten dargestellt. Die Tabelle zeigt den Absorptionskoeffizienten vor und nach Radiochemotherapie sowie die Differenz.

<b>HU vor RCT</b>	<b>HU nach RCT</b>	<b>Absolute Differenz (vor RCT – nach RCT, HU)</b>
61,47	46,62	14,85
92,3	79,18	13,12
74,62	38,08	36,54
82,61	47,87	34,74
92,54	49,63	42,91
68,2	68,94	-0,74
72,72	57,48	15,24
61,27	54,06	7,21
84,28	51,33	32,95
83,32	53,58	29,74
78,69	67,31	11,38

*Tabelle 33: Normalisierte HU-Mittelwerte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 2.*

Bei 10 von 11 Patienten zeigt der Absorptionskoeffizient eine Abnahme im Tumor nach der Behandlung mit Radiochemotherapie. Im Durchschnitt lagen die Absorptionskoeffizienten vor der neoadjuvanten Therapie bei 77,46 HU und danach bei 55,83 HU. Der geringste normalisierte Mittelwert vor der Radiochemotherapie betrug 61,27 HU, der Höchste 92,54 HU. Nach der Therapie war das Minimum der Absorptionskoeffizienten 38,08 HU und das Maximum 79,18 HU. Die mittlere Abnahme betrug 21,63 HU. Die höchste Abnahme waren 42,91 HU. Die in einem Fall beobachtete Zunahme war mit 0,74 HU minimal.

Tabelle 34 gibt eine Übersicht über das Minimum, das Maximum, die Spannweite, den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler des Mittelwerts der Absorptionskoeffizienten vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich.

	Absorptionskoeffizient (HU) vor RCT	Absorptionskoeffizient (HU) nach RCT
<b>Minimum</b>	61,27	38,08
<b>Maximum</b>	92,54	79,18
<b>Spannweite</b>	31,27	41,10
<b>Mittelwert</b>	77,46	55,83
<b>Standardabweichung</b>	10,91	11,75
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	3,29	3,54

Tabelle 34: Deskriptive Statistik der Absorptionskoeffizienten vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Abbildung 32 zeigt abschließend den Box-Whiskers-Plot der Absorptionskoeffizienten vor und nach Radiochemotherapie. Hier lässt sich eine deutliche Abnahme der Absorptionskoeffizienten nach Radiochemotherapie veranschaulichen. Die horizontale Linie im Kasten zeigt den Median und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die beiden Sterne kennzeichnen die Signifikanz des Unterschieds mit  $p < 0,01$ .

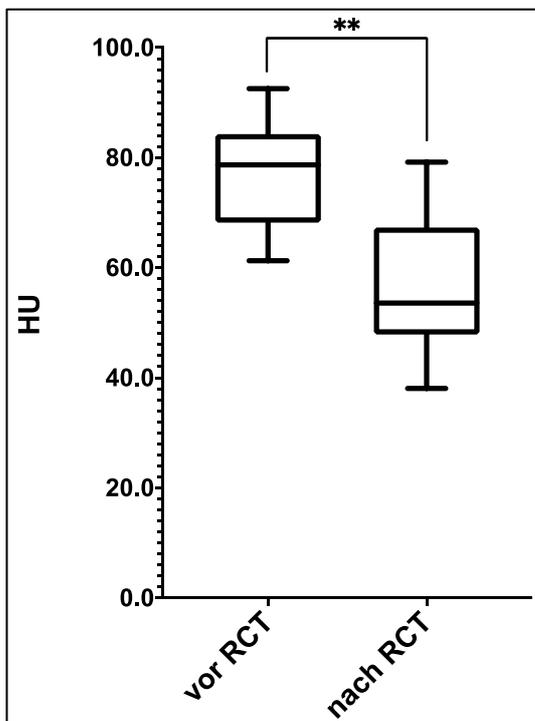


Abbildung 32: Box-Whiskers-Plot des Absorptionskoeffizienten (HU) vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2.

#### 1.4.3.2.1.3 Veränderung von Z-effective

Bei Untersuchung der normalisierten mittleren Z-effective Werte der kleineren Kohorte in Hauptstudie 2 zeigt schließlich ebenso weiterhin eine statistisch signifikante Abnahme ( $p = 0,004$ ).

In Tabelle 35 sind die einzelnen normalisierten Z-effective-Mittelwerte der 11 Patienten im Tumor vor und nach der Radiochemotherapie sowie die Differenz dargestellt.

Z-effective vor RCT	Z-effective nach RCT	Differenz (vor RCT- nach RCT)
7,36	7,24	0,12
8,16	8,14	0,02
7,83	7,66	0,17
7,9	7,62	0,28
8,2	7,48	0,72
7,73	7,74	-0,01
7,68	7,68	0
7,48	6,96	0,52
8,23	8,15	0,08
8,48	8,21	0,27
8,29	8,0	0,29

*Tabelle 35: Normalisierte Z-effective Mittelwerte vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Differenz, Hauptstudie 2.*

Die minimalen Z-effective Werte betragen vor der Radiochemotherapie 7,36 und danach 6,96. Der höchste normalisierte Mittelwert vor der neoadjuvanten Therapie war 8,48 und danach 8,21. Der Mittelwert vor der Radiochemotherapie lag bei 7,94, nach der Radiochemotherapie bei 7,72. Die durchschnittliche Veränderung war eine Abnahme von 0,22. In 9 von 11 Fällen nahmen die Z-effective Werte nach der Radiochemotherapie ab. Bei einem Patient blieb der Z-effective Wert konstant. In einem Fall konnte eine minimale Zunahme von 0,01 beobachtet werden.

Tabelle 36 stellt Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts im Vergleich der zwei Messungen der Z-effective Werte dar.

	Z-effective vorher	Z-effective danach
<b>Minimum</b>	7,36	6,96
<b>Maximum</b>	8,48	8,21
<b>Spannweite</b>	1,12	1,25
<b>Mittelwert</b>	7,94	7,72
<b>Standardabweichung</b>	0,36	0,40
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	0,11	0,12

Tabelle 36: Deskriptive Statistik der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Abbildung 33 zeigt wiederum einen Box-Whiskers-Plot der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie und bildet die Abnahme der Z-effective Werte nach Radiochemotherapie ab. Die horizontale Linie im Kasten zeigt den Median und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die beiden Sterne kennzeichnen die Signifikanz des Unterschieds mit  $p = 0,004$ .

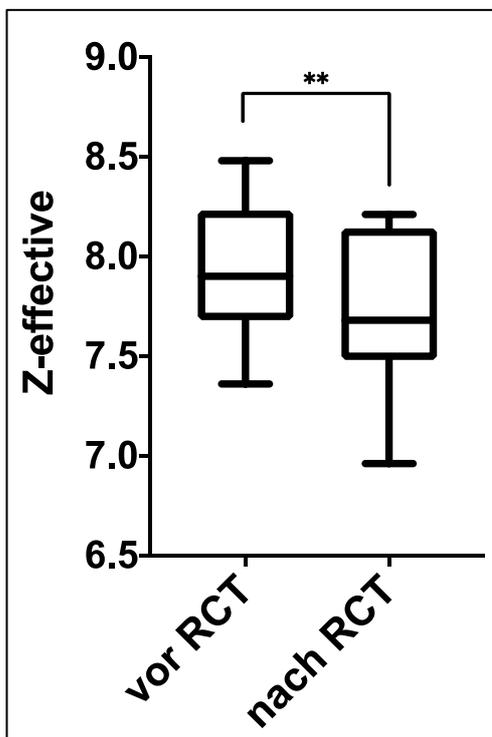


Abbildung 33: Box-Whiskers-Plot der Z-effective Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2.

#### 1.4.3.2.1.4 Zusammenfassung der Veränderung von den mit DL-CT gemessenen Parametern

In der kleineren Kohorte von 11 Patienten ist weiterhin eine Abnahme der mit DL-CT gemessenen Parameter nach neoadjuvanter Therapie zu beobachten. Diese Abnahme ist für alle Parameter, Jodkonzentration, Absorptionskoeffizient und Z-effective statistisch signifikant.

Tabelle 37 zeigt die einzelnen relativen Abnahmen dieser drei Parameter im Tumor der 11 Patienten nach Radiochemotherapie. Tabelle 38 vergleicht dazu Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts.

Relative Abnahme Jodkonzentration	Relative Abnahme Hounsfield Units	Relative Abnahme Z-effective
0,28	0,24	0,02
0,12	0,14	0
0,67	0,49	0,02
0,44	0,42	0,04
0,73	0,46	0,09
0,15	-0,01	0
0,36	0,21	0
0,56	0,12	0,07
0,56	0,39	0,01
0,54	0,36	0,03
0,35	0,14	0,03

*Tabelle 37: Relative Abnahme der normalisierten mittleren Jodkonzentration, Dichte und Z-effective, Hauptstudie 2.*

	<b>Relative Abnahme Jodkonzentration</b>	<b>Relative Abnahme HU</b>	<b>Relative Abnahme Z-effective</b>
<b>Minimum</b>	0,12	-0,01	0,0
<b>Maximum</b>	0,73	0,49	0,09
<b>Spannweite</b>	0,61	0,50	0,09
<b>Mittelwert</b>	0,43	0,27	0,028
<b>Standardabweichung</b>	0,20	0,16	0,03
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	0,06	0,05	0,00

*Tabelle 38: Übersicht relative Abnahme der DL-CT Parameter nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.*

Die Jodkonzentration im Tumor zeigt die höchste relative Abnahme nach Radiochemotherapie unter den drei mit DL-CT gemessenen Parametern. Hier lässt sich als Mittelwert die relative Abnahme von 43% der Jodkonzentration beobachten. Das Minimum der relativen Abnahme ist 12%, die höchste Abnahme 73%.

Die mittlere Abnahme des Absorptionskoeffizienten liegt bei 27%. Es besteht hierbei als Minimum eine Zunahme von 1% und eine maximale Abnahme von 49%.

Die Z-effective Werte zeigen schließlich die geringste relative Veränderung nach Radiochemotherapie. Hier wurde eine mittlere Abnahme von 2,8% festgestellt. Die höchste relative Abnahme liegt bei 9%. In einem Fall konnte hingegen eine minimale absolute Zunahme festgestellt werden. Relativ handelt es sich dabei allerdings um eine Zunahme von weniger als 0,0% sodass dies weder als Zunahme noch als Abnahme gewertet wird.

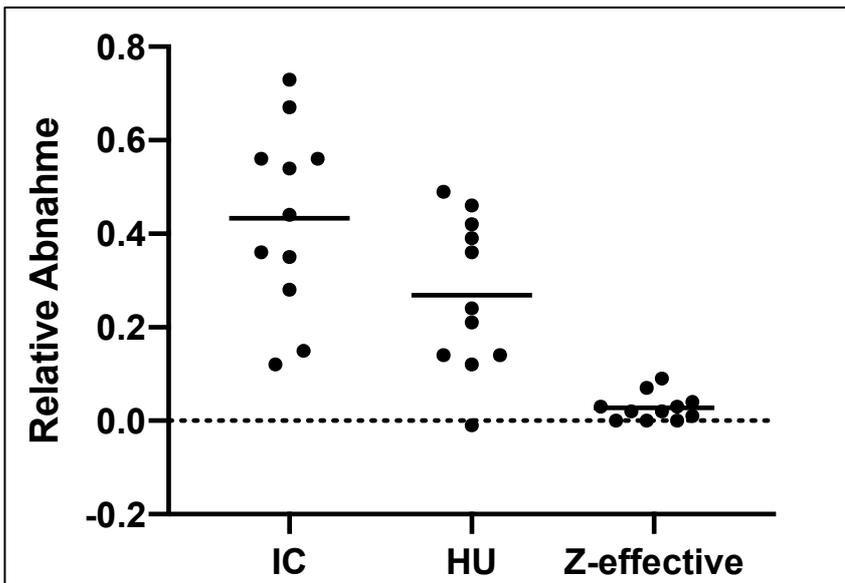


Abbildung 34: Darstellung der relativen Abnahme der Jodkonzentration (IC), des Absorptionskoeffizienten (HU) und der Z-effective Werten nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

In Abbildung 34 sind die relativen Abnahmen der 11 einzelnen Untersuchungen als Datenpunkte abgebildet. Die jeweilige horizontale Linie stellt den Mittelwert der relativen Abnahme dar. Hier lässt sich die starke relative Abnahme der Jodkonzentration veranschaulichen.

Die Absorptionskoeffizienten (HU) zeigen ebenfalls eine erhebliche relative Abnahme, jedoch in geringerem Ausmaß. Es besteht in einer Untersuchung eine einzelne sehr geringe relative Zunahme von 0,01.

Bei den Z-effective Werten lässt sich bei der Mehrzahl der Messungen eine geringere relative Abnahme feststellen. Insgesamt zeigt der Z-effective Wert die geringste Veränderung nach Radiochemotherapie im Vergleich zu den anderen beiden mit DL-CT gemessenen Parametern. In drei Fällen unterliegt der Z-effective Wert dabei nur eine sehr geringe relativen Veränderung durch die Radiochemotherapie.

#### 1.4.3.2.2 Veränderung des mit MRT gemessenen Parameters nach Radiochemotherapie

In den MRT Aufnahmen zeigen der ADC im Tumor der Patienten nach Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Anstieg ( $p < 0,01$ ).

In Abbildung 35 sind die einzelnen gemessenen ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie mit Standardabweichung dargestellt.

ADC vor RCT (mm <sup>2</sup> /s)	SA (mm <sup>2</sup> /s)	ADC nach RCT (mm <sup>2</sup> /s)	SA (mm <sup>2</sup> /s)
983	249	1358	256
533	49	1180	160
970	88	1480	143
924	161	1030	388
1079	173	1228	209
774	115	1366	225
963	139	1491	283
1016	72	1470	227
886	143	1003	89
844	72	882	279
1216	374	1339	53,7

Abbildung 35: Gemessene ADC-Werte im Tumor der 11 Patienten vor und nach Radiochemotherapie (RCT) mit jeweiliger Standardabweichung (SA), Hauptstudie 2.

In allen 11 Untersuchungen zeigt sich eine Zunahme der ADC Werte nach Radiochemotherapie. Vor Radiochemotherapie lag der mittlere gemessene ADC Wert bei 926,2 mm<sup>2</sup>/s. Nach der Radiochemotherapie lag der mittlere gemessene ADC Wert bei 1257 mm<sup>2</sup>/s. Der minimale ADC Wert vor Radiochemotherapie wurde mit 533 mm<sup>2</sup>/s und der maximale mit 1216 mm<sup>2</sup>/s gemessen. Nach der Radiochemotherapie lag der minimale ADC Wert bei 882 mm<sup>2</sup>/s und der maximale ADC Wert bei 1491 mm<sup>2</sup>/s.

Tabelle 39 stellt Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung sowie Standardfehler des Mittelwerts der gemessenen ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie zusammenfassend dar.

	ADC vor RCT (mm <sup>2</sup> /s)	ADC nach RCT (mm <sup>2</sup> /s)
<b>Minimum</b>	533,0	882,0
<b>Maximum</b>	1216	1491
<b>Spannweite</b>	683,0	609,0
<b>Mittelwert</b>	926,2	1257
<b>Standardabweichung</b>	175,5	210,3
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	52,92	63,40

Tabelle 39: Übersicht MRT Parameter vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Tabelle 40 zeigt die einzelnen ADC Werte mit der absoluten und relativen Zunahme nach Radiochemotherapie.

ADC vor RCT (mm <sup>2</sup> /s)	ADC nach RCT (mm <sup>2</sup> /s)	Absolute Zunahme (mm <sup>2</sup> /s)	Relative Zunahme
983	1358	375	0,38
533	1180	647	1,21
970	1480	510	0,53
924	1030	106	0,11
1079	1228	149	0,14
774	1366	592	0,76
963	1491	528	0,55
1016	1470	454	0,45
886	1003	117	0,13
844	882	38	0,05
1216	1339	123	0,10

Tabelle 40: ADC vor und nach Radiochemotherapie mit absoluter und relativer Zunahme, Hauptstudie 2.

Die absolute und relative Zunahme ist anschließend in Tabelle 41 mit Minimum, Maximum, Spannweite, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts zusammenfassend dargestellt.

In allen Fällen wurde eine Zunahme des ADC nach neoadjuvanter Therapie beobachtet. Insgesamt bestand eine deutliche mittlere Zunahme von 331 mm<sup>2</sup>/s, welche etwa 40 % entsprechen. Die maximale Zunahme lag bei 647 mm<sup>2</sup>/s und 121%, die minimale Zunahme lag bei 38 mm<sup>2</sup>/s und 5%.

	Absolute Zunahme ADC (mm <sup>2</sup> /s)	Relative Zunahme ADC
<b>Minimum</b>	38,00	0,05
<b>Maximum</b>	647,0	1,21
<b>Spannweite</b>	609,0	1,16
<b>Mittelwert</b>	330,8	0,40
<b>Standardabweichung</b>	226,8	0,36
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>	68,39	0,11

Tabelle 41: Übersicht über die absolute und relative Zunahme der ADC Werte nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

In Abbildung 36 sind die Box-Whiskers-Plots der ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie dargestellt. Die horizontale Linie im Kasten zeigt den Median und die Whiskers kennzeichnen das Minimum und das Maximum. Die beiden Sterne kennzeichnen die statistisch signifikante Zunahme mit  $p < 0,01$ .

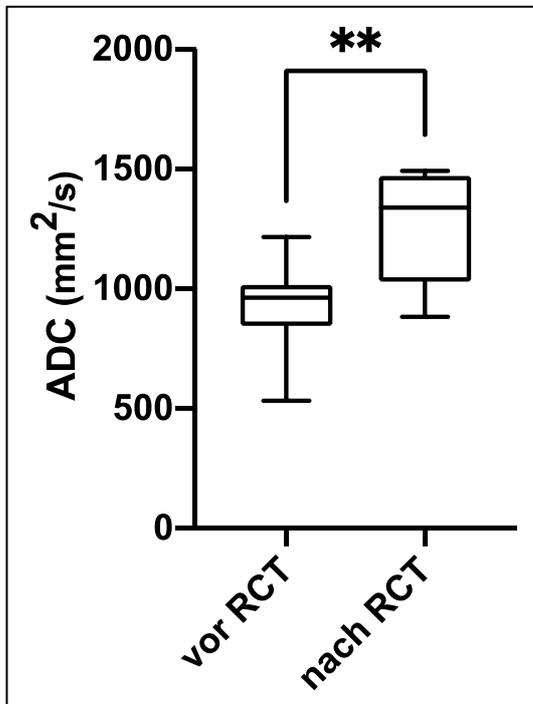


Abbildung 36: Box-Whiskers-Plot der ADC Werte vor und nach Radiochemotherapie (RCT), Hauptstudie 2.

### 1.4.3.2.3 Vergleich der DL-CT Parameter mit den ADC Werten

Die mit der DL-CT gemessene Jodkonzentration, der Absorptionskoeffizient und Z-effective wurden dem im MRT gemessenen ADC gegenübergestellt. Der ADC und dessen Veränderung nach Radiochemotherapie stellen eine anerkannte Untersuchung zur Evaluation des Therapieansprechens bei neoadjuvanter Therapie beim Rektumkarzinom dar.<sup>81, 93-95</sup> Die mit DL-CT gemessenen Parameter wurden daher mit dem ADC Wert in Bezug gesetzt und verglichen.

Für einen ersten Überblick wurden dazu die Veränderungen der vier Parameter absolut und relativ jeweils mit Standardabweichung betrachtet. Tabelle 14 zeigt diese absoluten und relativen Veränderungen von Jodkonzentrations-, HU-, Z-effective- und ADC-Werten nach Radiochemotherapie.

	Jodkonzentration (mg/ml)	Absorptionskoeffizient (HU)	Z-effective	ADC (mm <sup>2</sup> /s)
<b>Absolute Differenz</b>	0,74 ± 0,4	21,3 ± 14,2	0,22 ± 0,23	331 ± 227
<b>Relative Differenz</b>	43,3% ± 20%	27% ± 16%	2,8% ± 0,3%	40,1 % ± 36%

Tabelle 42: Absolute und relative Veränderung von IC-, HU-, Z-effective- und ADC-Werten, Hauptstudie 2.

Die durchschnittliche relative Veränderung der Jodkonzentration zeigt dabei ein mit den ADC Werten vergleichbares Ausmaß nach Radiochemotherapie. Bei der Jodkonzentration besteht im Mittel eine Abnahme von 43,3%, bei den ADC Werten eine Zunahme von 40,1%. Die Jodkonzentration weist dabei mit 20% eine geringere Standardabweichung im Vergleich zu den ADC Werten (36%) auf.

Die HU-Werte zeigen mit 27% im Vergleich zu den ADC Werten eine geringere durchschnittliche relative Veränderung. Die Z-effective Werte zeigen mit einer durchschnittlichen relativen Abnahme von nur 2,8% eine deutlich geringere relative Veränderung im Vergleich zu den ADC Werten.

Nachfolgend werden die einzelnen mit DL-CT gemessenen Parameter jeweils mit den ADC-Werten als anerkannte Methode verglichen.

### 1.4.3.2.3.1 Jodkonzentration zu ADC

Betrachtet werden zunächst die absoluten Veränderungen der Messwerte nach Radiochemotherapie. Diese stellt die nachfolgende Tabelle 43 vergleichend zur Übersicht dar.

IC vor RCT (mg/ml)	IC nach RCT (mg/ml)	Absolute Abnahme (mg/ml)	ADC vor RCT (mm <sup>2</sup> /s)	ADC nach RCT (mm <sup>2</sup> /s)	Absolute Zunahme (mm <sup>2</sup> /s)
1,3	0,93	0,37	983	1358	375
2,3	2,02	0,28	533	1180	647
1,3	0,43	0,87	970	1480	510
1,96	1,09	0,87	924	1030	106
1,94	0,52	1,42	1079	1228	149
1,46	1,24	0,22	774	1366	592
1,49	0,96	0,53	963	1491	528
1,24	0,54	0,70	1016	1470	454
1,58	0,69	0,89	886	1003	117
2,08	0,95	1,13	844	882	38
2,5	1,63	0,87	1216	1339	123

Tabelle 43: Absolute Messwerte Jodkonzentration (IC) im Vergleich zu ADC-Werten, Hauptstudie 2.

Die Beschreibung der jeweiligen einzelnen absoluten Veränderungen kann an dieser Stelle unterbleiben. Hierzu darf auf die vorstehenden Beschreibungen verwiesen werden, Tabelle 31 und Tabelle 40. Festzustellen ist, dass sich in der Jodkonzentration ein Abnahme zeigte, während sich bei den ADC-Werten eine zu erwartende Zunahme zeigte.

Weiter kann die Veränderung der absoluten Messwerte der Jodkonzentration und der ADC-Werte auch graphisch veranschaulicht und verglichen werden. Dazu zeigt Abbildung 37 die jeweiligen Box-Whiskers-Plots der absoluten Veränderungen der Jodkonzentration und der ADC Werte nach Radiochemotherapie nebeneinander.

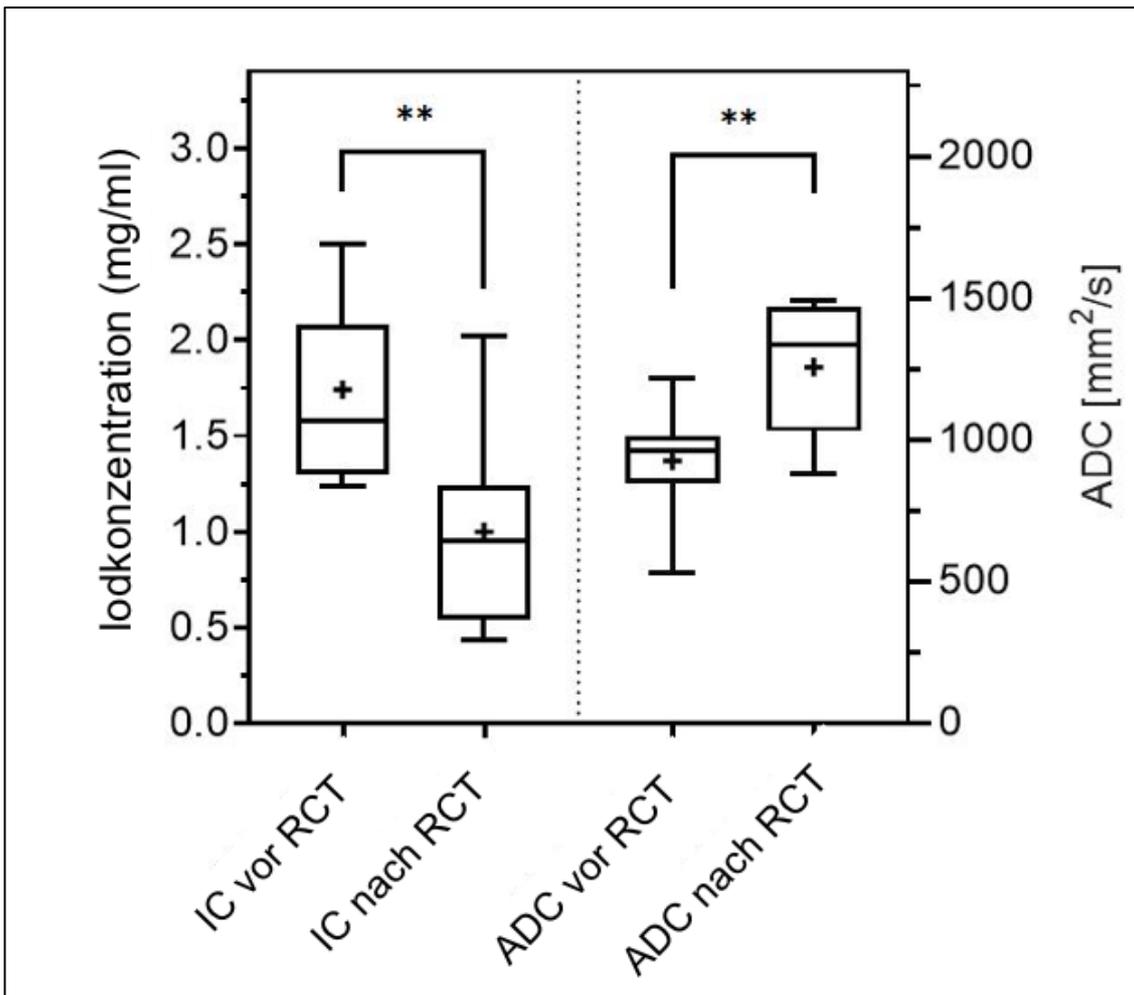


Abbildung 37: Box-Whiskers-Plot der IC- und ADC-Werte vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median, das Kreuz gibt den Mittelwert an und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Sterne demonstrieren die hohe statistische Signifikanz von  $p < 0.01$ . Während die Jodkonzentration signifikant abnimmt, nehmen die ADC Werte signifikant zu.

Bei statistischer Analyse der absoluten Veränderungen zeigte sich bei Analyse zudem eine hohe inverse Korrelation. Die Analyse ergab einen Spearman Korrelationskoeffizient von  $r = -0,73$  und war daher als hoch zu bewerten. Dieses Ergebnis war zudem statistisch signifikant ( $p = 0,01$ ). Eine entsprechende Regressionsanalyse zeigt die nachfolgende Abbildung 38.

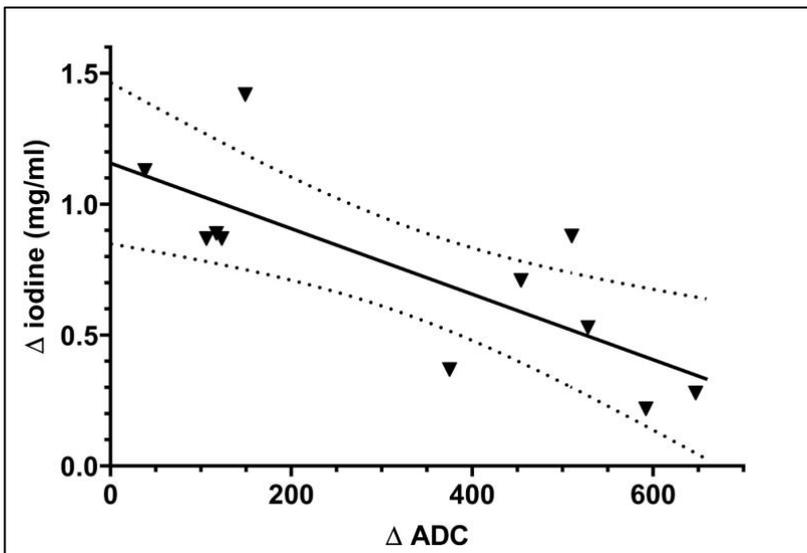


Abbildung 38: Regressionsanalyse: Vergleich zwischen IC und ADC, Hauptstudie 2.

Die durchgezogene Linie bildet die Regressionsgerade ab. Die Dreiecke geben die einzelnen Messpunkte der 11 Patienten an. Die gestrichelte Linie zeigt das 95% Konfidenzintervall an.

Schließlich empfiehlt sich eine Darstellung der absoluten Messwerte der Jodkonzentration und der ADC-Werte im Hinblick auf den üblicherweise verwendeten Schwellenwert zwischen 1200 und 1300  $\text{mm}^2/\text{s}$  bei Bewertung der ADC-Werte.<sup>93, 96</sup>

Abbildung 39 veranschaulicht dabei die zusammenhängenden Messpunkte vor und nach Radiochemotherapie im Zusammenhang zum angenommenen Schwellenwert der ADC-Werte.

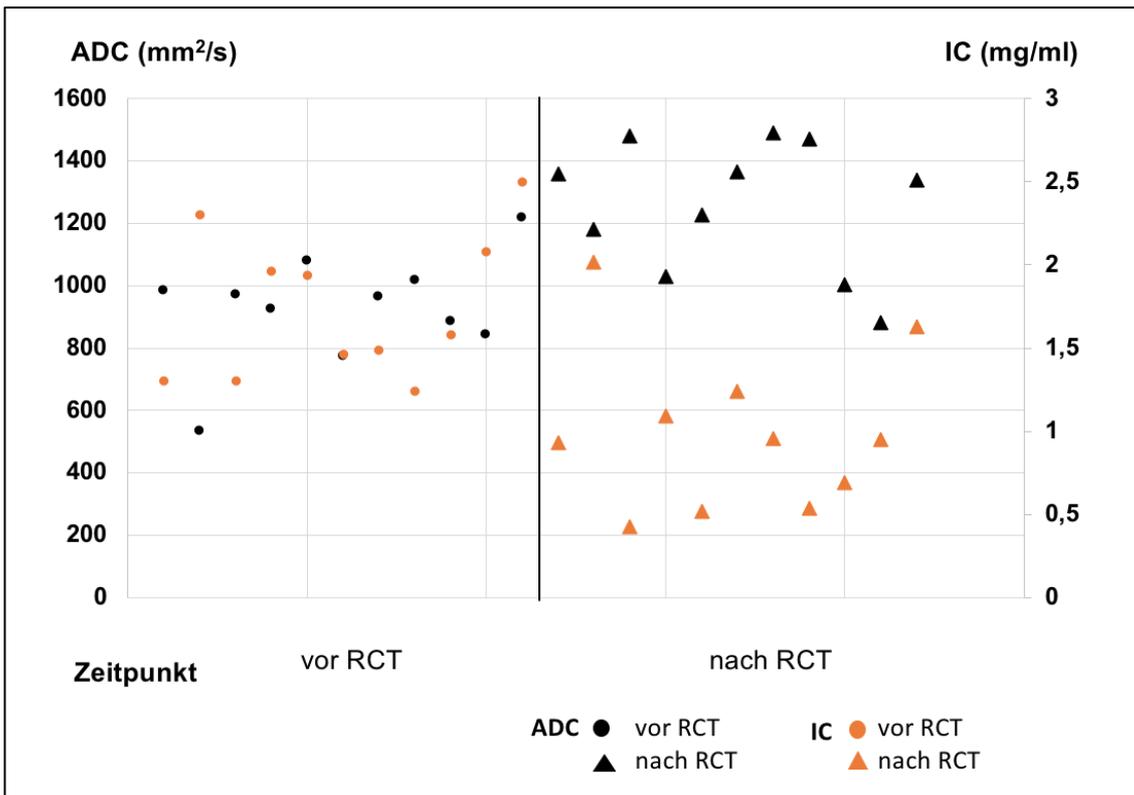


Abbildung 39: Absolute Messwerte der Jodkonzentration und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2.

Die Datenpunkte auf der linken Seite des die Abbildung teilenden vertikalen schwarzen Geraden zeigen dabei Messwerte vor der Radiochemotherapie. Die Datenpunkte auf der rechten Seite zeigen die Messwerte nach Radiochemotherapie. Die ADC-Werte sind dabei auf der linken primären y-Achse aufgetragen während die Jodkonzentration auf der rechten sekundären y-Achse aufgetragen ist. Die Abbildung 39 veranschaulicht so erneut eine Zunahme der ADC-Werte bei gleichzeitiger Abnahme der Jodkonzentrationen. Etwa 8 von 11 Patienten erreichen dabei nach der Radiochemotherapie einen ADC-Wert im Bereich des angenommenen Schwellenwertes der ADC-Werte. Vergleichend zeigen diese Patienten im Mittel zudem eine geringere Jodkonzentration.

Angesichts der großen Unterschiede der hier verglichenen Werte und der unterschiedlichen Messeinheit wurde zudem eine eingehende Analyse der relativen Veränderungen der Parameter vergleichend unternommen.

Dazu zeigt die nachfolgende Tabelle 44 die relative Veränderung der Messwerte zur Jodkonzentration wiederum im Vergleich zur relativen Veränderung der ADC-Werte nach Radiochemotherapie.

<b>Relative Abnahme der Jodkonzentration</b>	<b>Relative Zunahme der ADC Werte</b>
0,28	0,38
0,12	1,21
0,67	0,53
0,44	0,11
0,73	0,14
0,15	0,76
0,36	0,55
0,56	0,45
0,56	0,13
0,54	0,05
0,35	0,10

*Tabelle 44: Relative Abnahme der Jodkonzentration im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.*

Die Beträge der relativen Veränderung der Jodkonzentration zeigten bei statistischer Analyse im Vergleich den Beträgen der relativen Veränderung der ADC Werte im Wilcoxon-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,58$ ).

Die relativen Veränderungen der beiden Parameter werden schließlich in der nachfolgenden Abbildung 40 in einem Box-Whiskers-Plots zudem graphisch zueinander in Vergleich gesetzt.

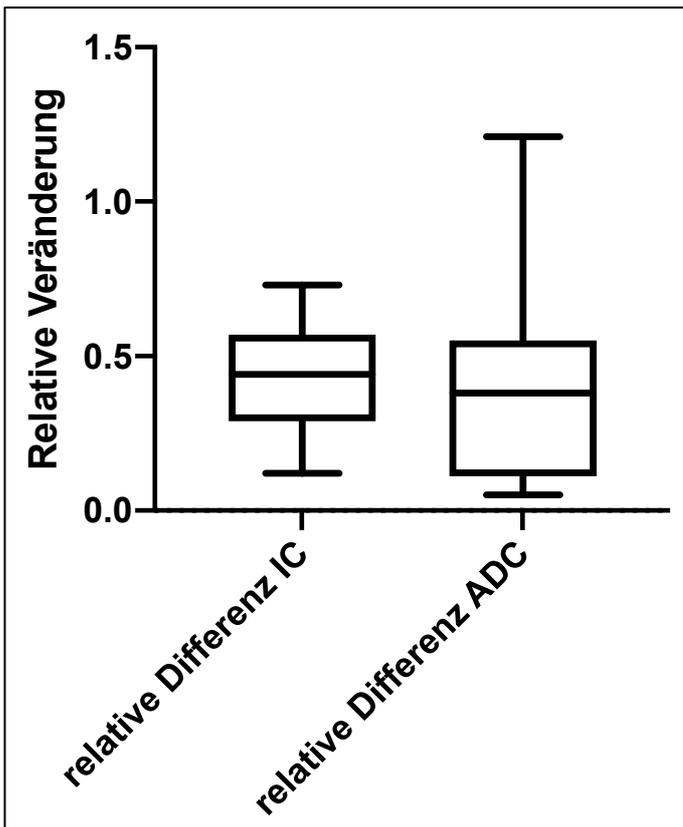


Abbildung 40: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Jodkonzentration vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median, das Kreuz gibt den Mittelwert an und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Veränderungen wurden dabei zur besseren Vergleichbarkeit als Betrag aufgetragen ohne Rücksicht darauf, dass es sich bei der Jodkonzentration um eine Abnahme und bei den ADC-Werten um eine Zunahme handelt.

Auch der graphische Vergleich im Box-Whiskers-Plot zeigt die Ähnlichkeit der relativen Veränderung der Jodkonzentration im Vergleich zum anerkannten Parameter der ADC-Werte.

#### 1.4.3.2.3.2 Absorptionskoeffizient zu ADC

Weiter schließt sich der Vergleich des mit dem DL-CT in Hounsfield Units (HU) gemessenen Absorptionskoeffizienten mit den mit der MRT gemessenen ADC-Werten an.

Auch hier wurden zunächst die absoluten Messwerte zueinander verglichen. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle 45 zusammenfassend dargestellt.

<b>HU vor RCT</b>	<b>HU nach RCT</b>	<b>Absolute Abnahme (HU)</b>	<b>ADC vor RCT (mm<sup>2</sup>/s)</b>	<b>ADC nach RCT (mm<sup>2</sup>/s)</b>	<b>Absolute Zunahme (mm<sup>2</sup>/s)</b>
61,47	46,62	14,85	983	1358	375
92,3	79,18	13,12	533	1180	647
74,62	38,08	36,54	970	1480	510
82,61	47,87	34,74	924	1030	106
92,54	49,63	42,91	1079	1228	149
68,2	68,94	-0,74	774	1366	592
72,72	57,48	15,24	963	1491	528
61,27	54,06	7,21	1016	1470	454
84,28	51,33	32,95	886	1003	117
83,32	53,58	29,74	844	882	38
78,69	67,31	11,38	1216	1339	123

*Tabelle 45: Absolute Veränderungen des Korrelationskoeffizienten und der ADC-Werte, Hauptstudie 2.*

Bezüglich der genauen Beschreibung der jeweiligen absoluten Veränderungen darf wiederum auf die obenstehenden einzelnen Tabellen verwiesen werden, Tabelle 33 und Tabelle 40.

Auch für diesen Vergleich kann die Veränderung der absoluten Messwerte des Absorptionskoeffizienten und der ADC-Werte graphisch dargestellt werden. Dazu zeigt Abbildung 41 die jeweiligen Box-Whiskers-Plots der absoluten Veränderungen des Absorptionskoeffizienten und der ADC Werte nach Radiochemotherapie nebeneinander.

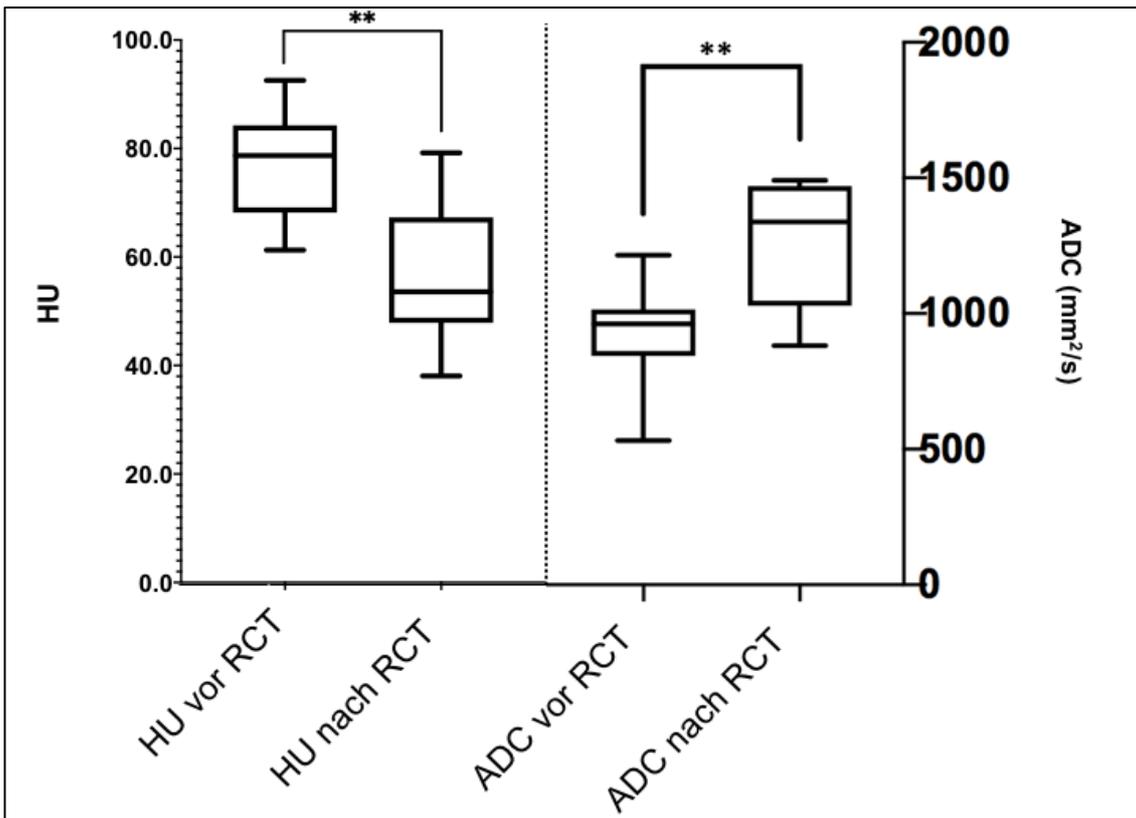


Abbildung 41: Box-Whiskers-Plot des Absorptionskoeffizient (HU) und ADC vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Sterne demonstrieren die hohe statistische Signifikanz von  $p < 0,01$ . Während der Absorptionskoeffizient signifikant abnimmt, nehmen die ADC Werte signifikant zu.

Bei statistischer Analyse der absoluten Differenzen der Messwerte konnte nur eine mäßige Korrelation ohne statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,17$ ). Bei einem Spearman Koeffizient von  $r = 0,45$  wird dies durch die nachfolgende Regressionsanalyse in Abbildung 42 dargestellt.

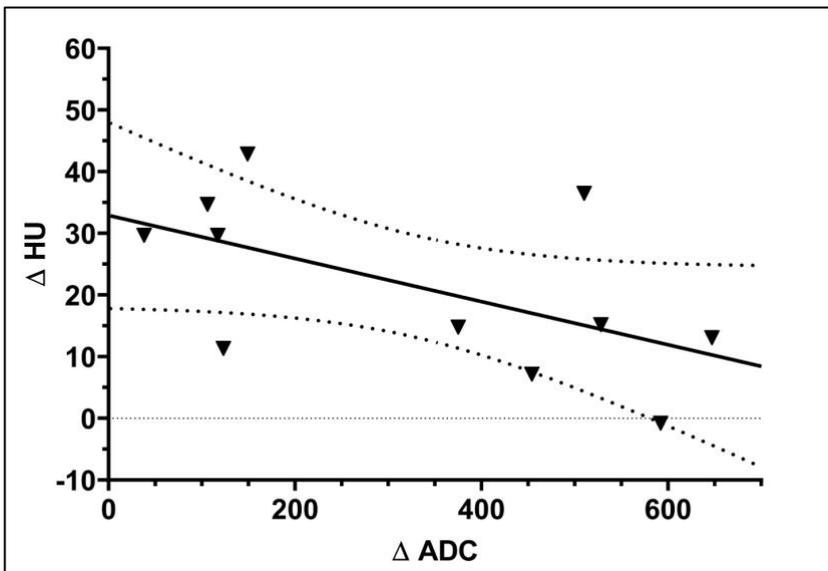


Abbildung 42: Regressionsanalysevergleich zwischen HU und ADC, Hauptstudie 2.

Die durchgezogene Linie bildet die Regressionsgerade ab. Die gestrichelte Linie zeigt den 95% Konfidenzintervall an.

Ebenso können die absoluten Messwerte des Absorptionskoeffizienten und der ADC-Werte im Hinblick auf den üblicherweise verwendeten Schwellenwert bei Bewertung der ADC-Werte graphisch dargestellt werden.

Abbildung 43 veranschaulicht dabei die zusammenhängenden Messpunkte vor und nach Radiochemotherapie im Zusammenhang zum angenommenen Schwellenwert der ADC-Werte.

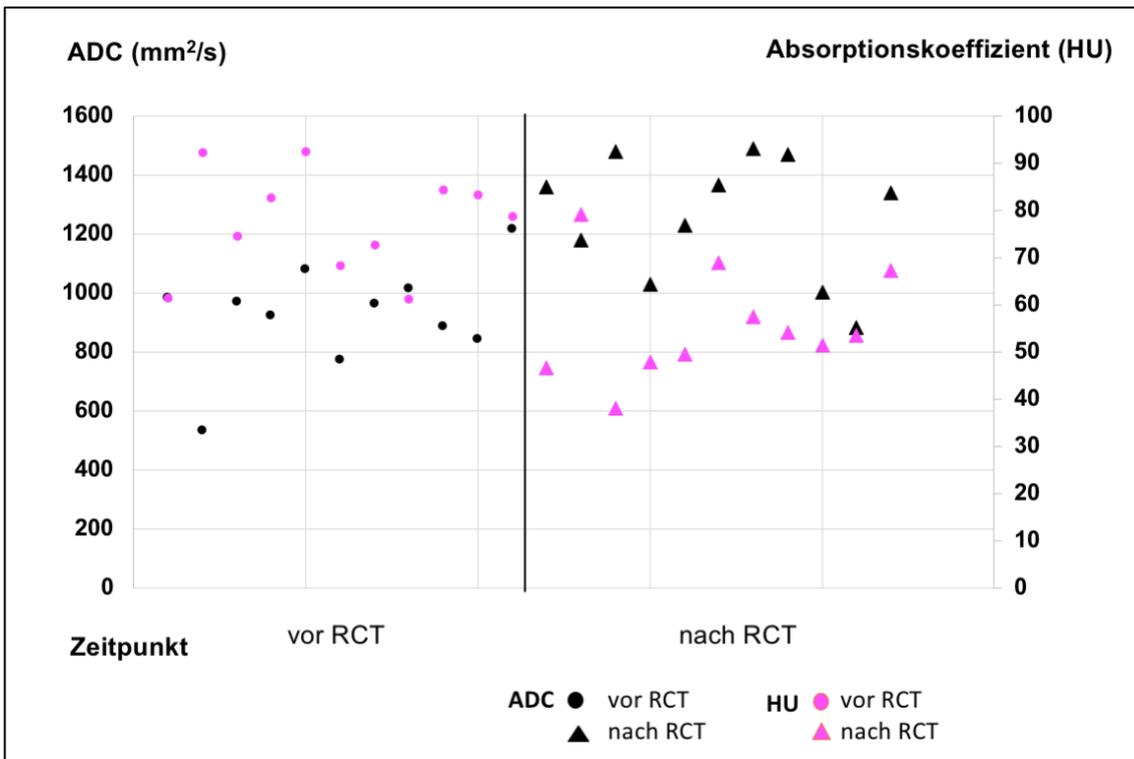


Abbildung 43: Absolute Messwerte der Absorptionskoeffizient- (HU) und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2.

Die Datenpunkte auf der linken Seite des die Abbildung teilenden vertikalen schwarzen Striches zeigen dabei Messwerte vor der Radiochemotherapie. Datenpunkte auf der rechten Seite zeigen die Messwerte nach Radiochemotherapie. Die ADC-Werte sind dabei auf der linken primären y-Achse aufgetragen während Messwerte des Absorptionskoeffizienten auf der rechten sekundären y-Achse aufgetragen sind.

8 von 11 Patienten erreichen dabei nach der Radiochemotherapie einen ADC-Wert im Bereich des angenommenen Cut-Off-Wert der ADC-Werte. Vergleichend zeigen diese Patienten im Mittel zudem einen geringeren Absorptionskoeffizienten.

Angesichts der Unterschiede der hier verglichenen Werte und der unterschiedlichen Messeinheit wurde zudem eine Analyse der relativen Veränderungen der Parameter vergleichend unternommen.

Dazu zeigt die nachfolgende Tabelle 46 die relative Veränderung des Absorptionskoeffizienten wiederum im Vergleich zur relativen Veränderung der ADC-Werte nach Radiochemotherapie.

<b>Relative Abnahme des Absorptionskoeffizienten</b>	<b>Relative Zunahme der ADC Werte</b>
0,24	0,38
0,14	1,21
0,49	0,53
0,42	0,11
0,46	0,14
-0,01	0,76
0,21	0,55
0,12	0,45
0,39	0,13
0,36	0,05
0,14	0,10

*Tabelle 46: Relative Abnahme des Absorptionskoeffizienten im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.*

Die Beträge der relativen Veränderung des Absorptionskoeffizienten im Vergleich zur relativen Veränderung der ADC Werte zeigten im Wilcoxon-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,42$ ).

Die relativen Veränderungen der beiden Parameter wird schließlich in der nachfolgenden Abbildung 44 in einem Box-Whiskers-Plots zudem graphisch zueinander in Vergleich gesetzt.

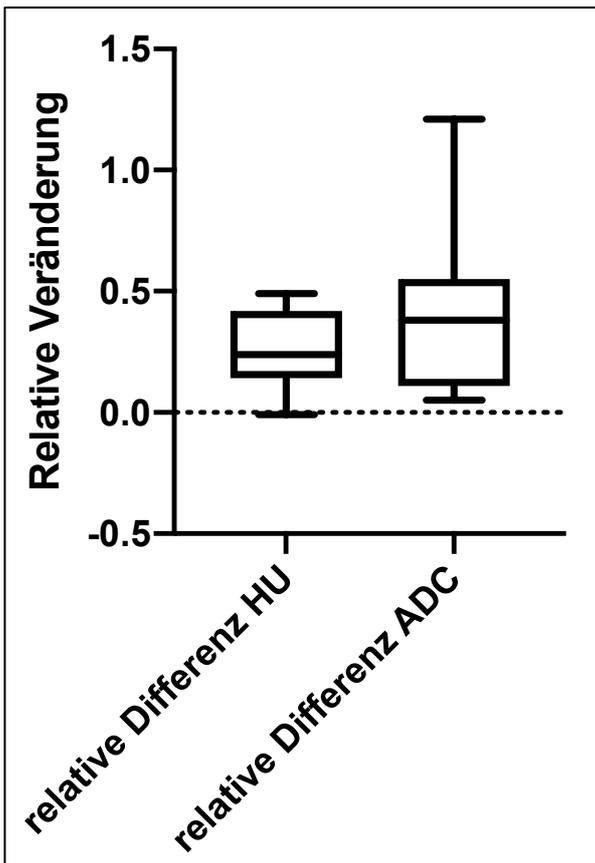


Abbildung 44: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Absorptionskoeffizient (HU) und ADC vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median, das Kreuz gibt den Mittelwert an und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Veränderungen wurden dabei zur besseren Vergleichbarkeit als Betrag aufgetragen ohne Rücksicht darauf, dass es sich beim Absorptionskoeffizienten um eine Abnahme und bei den ADC-Werten um eine Zunahme handelt.

### 1.4.3.2.3.3 Z-effective zu ADC

Schließlich verbleibt ein Vergleich der mit dem DL-CT gemessenen Z-effective Werte mit den mit dem MRT gemessenen ADC-Werten.

Auch hier wurden zunächst die absoluten Messwerte zueinander verglichen. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle 47 zusammenfassend dargestellt.

Z-effective vor RCT	Z-effective nach RCT	Absolute Abnahme Z-effective	ADC vor RCT (mm <sup>2</sup> /s)	ADC nach RCT (mm <sup>2</sup> /s)	Absolute Zunahme (mm <sup>2</sup> /s)
7,36	7,24	0,12	983	1358	375
8,16	8,14	0,02	533	1180	647
7,83	7,66	0,17	970	1480	510
7,9	7,62	0,28	924	1030	106
8,2	7,48	0,72	1079	1228	149
7,73	7,74	-0,01	774	1366	592
7,68	7,68	0	963	1491	528
7,48	6,96	0,52	1016	1470	454
8,23	8,15	0,08	886	1003	117
8,48	8,21	0,27	844	882	38
8,29	8,0	0,29	1216	1339	123

Tabelle 47: Absolute Veränderungen der Z-effective Werte und der ADC-Werte, Hauptstudie 2.

Bezüglich der genauen Beschreibung der jeweiligen absoluten Veränderungen darf erneut auf die obenstehenden einzelnen Tabellen verwiesen werden, Tabelle 35 und Tabelle 40.

Weiter wurde auch der Vergleich der absoluten Messwerte des Z-effective und der ADC-Werte graphisch dargestellt. Dazu zeigt Abbildung 45 die jeweiligen Box-Whiskers-Plots der absoluten Veränderungen der Z-effective Wert und der ADC Werte nach Radiochemotherapie nebeneinander.

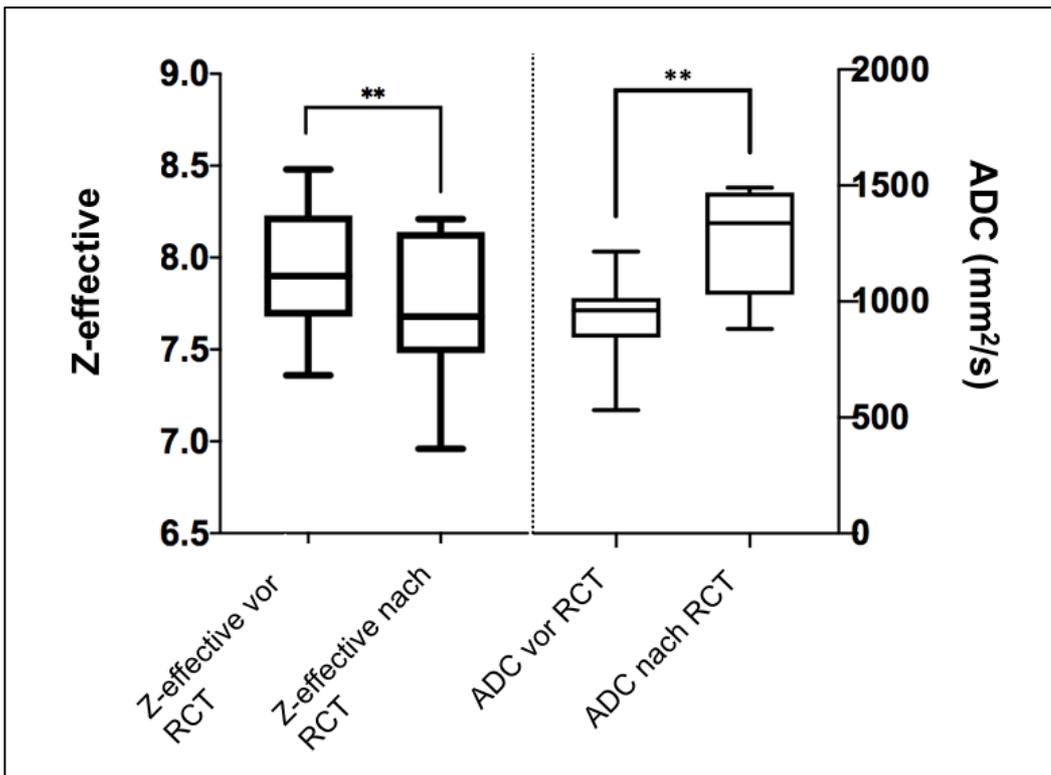


Abbildung 45: Box-Whiskers-Plot des Z-effective und ADC vor und nach Radiochemotherapie im Vergleich, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Sterne demonstrieren die hohe statistische Signifikanz von  $p < 0,01$ . Während die Z-effective Werte signifikant abnehmen, nehmen die ADC Werte signifikant zu.

Bei statistischer Analyse der absoluten Differenzen der Messwerte konnte ebenfalls nur eine mäßige Korrelation ohne statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p=0,08$ ). Der Spearman Koeffizient lag dabei bei  $r=0,56$  und wird in der nachfolgenden Abbildung 46 Regressionsanalyse in veranschaulicht.

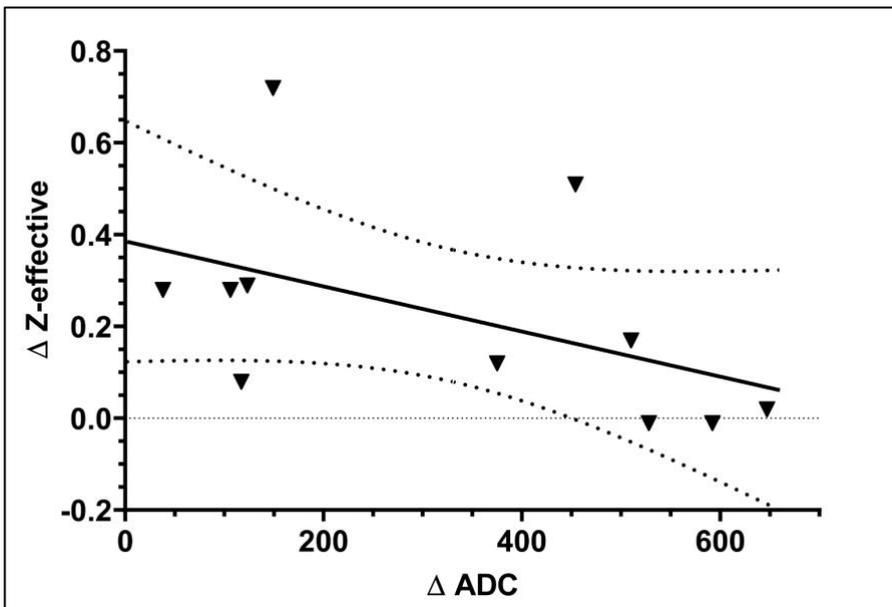


Abbildung 46: Regressionsanalysevergleich zwischen Z-effective und ADC, Hauptstudie 2.

Die durchgezogene Linie bildet die Regressionskurve ab. Die gestrichelte Linie zeigt den 95% Konfidenzintervall an.

Ebenso können schließlich auch die absoluten Messwerte des Z-effective und die ADC-Werte im Hinblick auf den üblicherweise verwendeten Cut-Off-Wert bei Bewertung der ADC-Werte graphisch dargestellt werden.

Abbildung 47 veranschaulicht dabei die zusammenhängenden Messpunkte vor und nach Radiochemotherapie im Zusammenhang zum angenommenen Schwellenwert der ADC-Werte.

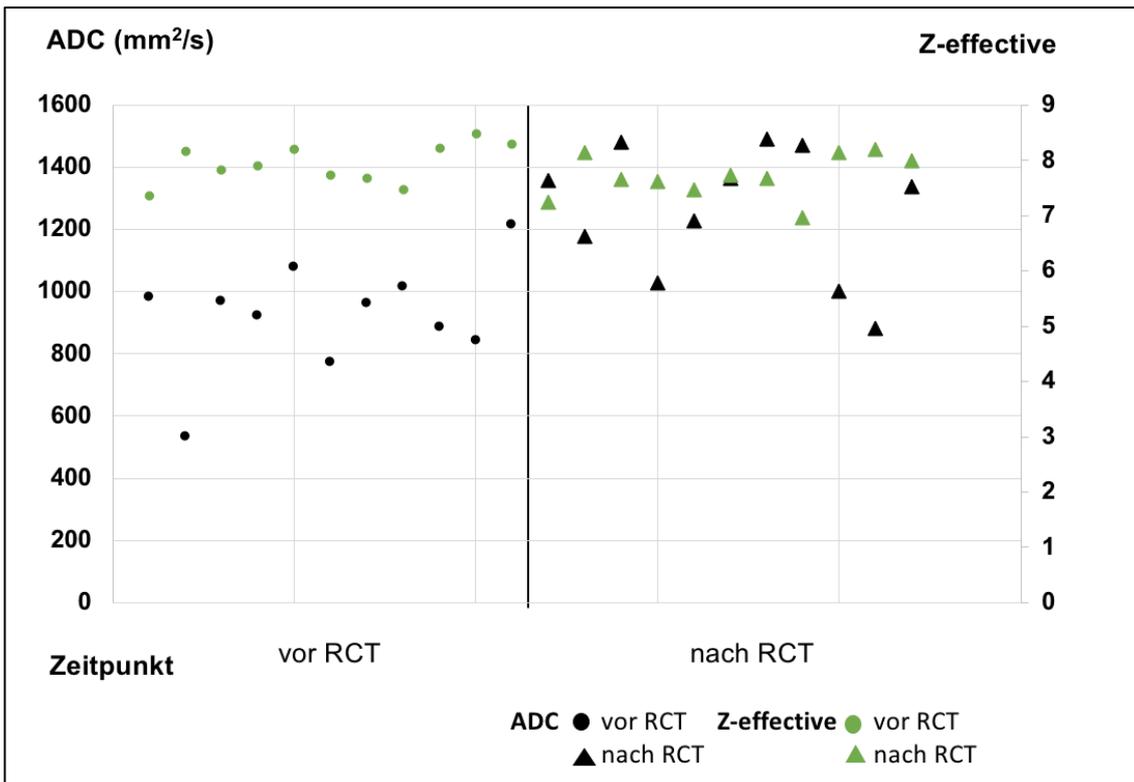


Abbildung 47: Absolute Messwerte Z-effective- und der ADC-Werte in Darstellung mit Schwellenwert des ADC, Hauptstudie 2.

Die Datenpunkte auf der linken Seite des die Abbildung teilenden vertikalen schwarzen Striches zeigen dabei Messwerte vor der Radiochemotherapie. Datenpunkte auf der rechten Seite zeigen die Messwerte nach Radiochemotherapie. Die ADC-Werte sind dabei auf der linken primären y-Achse aufgetragen während Messwerte des Z-effective auf der rechten sekundären y-Achse aufgetragen sind.

8 von 11 Patienten erreichen dabei nach der Radiochemotherapie einen ADC-Wert im Bereich des angenommenen Schwellenwert der ADC-Werte. Vergleichend zeigen diese Patienten im Mittel zudem einen geringeren Z-effective Wert.

Auch zur Veränderung der Z-effective Werte wurde weiterhin die relative Veränderung im Vergleich zu den ADC-Werten analysiert. Die nachfolgende Abbildung 48 zeigt dazu die relative Abnahme des Z-effective Werts im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte.

Relative Abnahme des Z-effective	Relative Zunahme der ADC Werte
0,02	0,38
0	1,21
0,02	0,53
0,04	0,11
0,09	0,14
0	0,76
0	0,55
0,07	0,45
0,01	0,13
0,03	0,05
0,03	0,10

Abbildung 48: Relative Abnahme der Z-effective Werte im Vergleich zur relativen Zunahme der ADC-Werte, Hauptstudie 2.

Bei Vergleich der relativen Veränderungen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Z-effective und ADC Veränderungen durch Radiochemotherapie festgestellt ( $p=0,001$ ).

Die relativen Veränderungen der beiden Parameter werden Abschließend in der nachfolgenden Abbildung 49 in einem Box-Whiskers-Plots graphisch zueinander in Vergleich gesetzt.

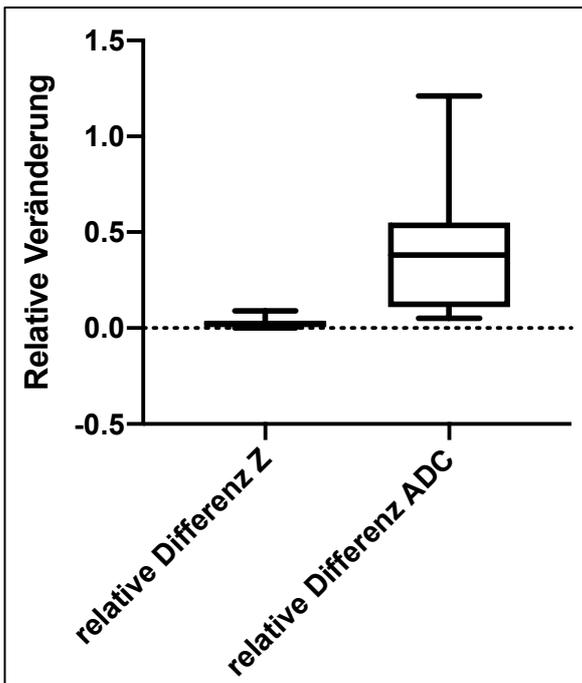


Abbildung 49: Box-Whiskers-Plot der relativen Veränderungen von Z-effective und ADC vor und nach Radiochemotherapie, Hauptstudie 2.

Die horizontale Linie zeigt jeweils den Median, das Kreuz gibt den Mittelwert an und die Whiskers kennzeichnen die Perzentile 5 bis 95. Die Veränderungen wurden dabei zur besseren Vergleichbarkeit als Betrag aufgetragen ohne Rücksicht darauf, dass es sich den Z-effective Werten um eine Abnahme und bei den ADC-Werten um eine Zunahme handelt.

#### **1.4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Hauptstudie 2**

Hauptstudie 2 stellt den Kern der hier vorgelegten Untersuchung dar. Darin wurden anhand der kleineren Kohorte von 11 Patienten die drei mit der DL-CT gemessenen Parameter mit den mit der MRT gemessenen ADC-Werten verglichen.

Die ADC-Werte zeigten dabei bei den 11 Patienten einen signifikanten Anstieg nach Radiochemotherapie. Gleichzeitig zeigten alle drei untersuchten und mit der DL-CT gemessenen Parameter eine ebenfalls signifikante Abnahme.

Während die Jodkonzentration und die ADC-Werte dabei eine vergleichbare relative Veränderung von etwas über 40% zeigten, nahmen der Absorptionskoeffizient und die Z-effective Werte im Mittel relativ geringer ab.

Ebenso konnte bei statistischer Analyse der relativen Veränderungen der mit der DL-CT gemessenen Parameter für die Jodkonzentration und den Absorptionskoeffizienten kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Der Vergleich der einzelnen mit der DL-CT gemessenen Parameter mit dem anerkannten ADC-Wert zeigt weiterhin, dass alle drei Parameter durch die Radiochemotherapie einer Veränderung unterliegen und diese durch Messung mit der DL-CT festgestellt werden kann. Die größte Vergleichbarkeit zeigte dabei die Jodkonzentration. Dieses verdeutlicht der anschließende Box-Whiskers-Plot aller relativen Veränderungen der gemessenen Parameter nach Radiochemotherapie in Abbildung 50.

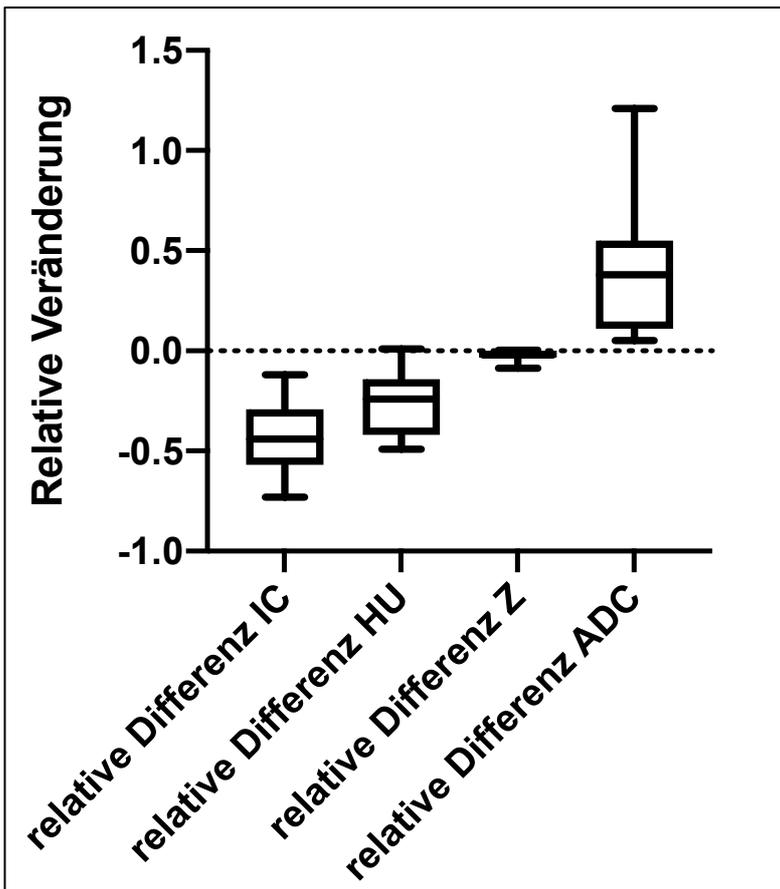


Abbildung 50: Box-Whiskers-Plot der relativen Differenzen vor und nach Radiochemotherapie aller Parameter, Hauptstudie 2.

## **1.4.4 Diskussion**

### **1.4.4.1 Relevanz dieser Studie und Vergleich mit der aktuellen Studienlage**

Bildgebende Verfahren sind ein zentrales Werkzeug bei der Evaluation des Therapieansprechens nach Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom und bilden die Grundlage zur weiteren Therapieplanung.

Die Standardtherapie beim nicht metastasierten Rektumkarzinom im höheren Stadium setzt sich nach neoadjuvanter Therapie aus einer mesorektalen Exzision mit oder ohne adjuvante Chemotherapie zusammen. Der radikalchirurgische Eingriff birgt neben den regulären Operationsrisiken signifikante weitere Risiken für perioperative Komplikationen. Beispielhaft sind die Verletzung der Sakralnerven S2-S4, Darmmotilitätsstörungen oder Urininkontinenz.<sup>124, 125</sup> Außerdem wird eine permanente Stomaversorgung häufig nötig. Diese kann beispielsweise mit Nekrose und Infektgefahr, vor allem aber regelmäßig mit psychischen Leiden einhergehen.<sup>126</sup> Bei Tumorinfiltration in den Sphinkter externus, die Puborektalisschlinge oder den Levator muss eine Exstirpation des Schließmuskels und somit eine Stomaversorgung erwogen werden.

Infolge der neoadjuvanten Therapie kann durch eine Verkleinerung des Tumors eine sphinktererhaltende Operation ausreichend sein. Hierfür ist die Bildgebung zur Evaluation des Therapieansprechens Entscheidungsgrundlage.

Überdies wird im Setting von Studien derzeit eine watch-and-wait Strategie für das Rektumkarzinom im Anschluss an eine Radiochemotherapie, wie sie zum Beispiel beim Analkarzinom möglich ist, untersucht.<sup>127</sup> In diesen Studien wird vor Entscheidung über eine Operation nach einer Radiochemotherapie bei bestimmten Patientengruppen mindestens 8 Wochen gewartet. Einer kombinierten Radiochemotherapie folgt dann keine Operation, wenn eine komplette lokale Remission erreicht wurde.<sup>82, 127, 128</sup> Die Nachuntersuchungen erfolgen initial alle 2 Monate, später alle 3 bis 6 Monate.<sup>127</sup> Die Einschätzung einer kompletten lokalen Remission erfolgt ebenfalls durch bildgebende Verfahren mit MRT, PET-CT und Endoskopie. Die eingehende Untersuchung einer solchen watch-and-wait Strategie erscheint aufgrund der histologisch

gesicherten Rate an complete response (pCR) von 15-27% und guten Langzeitergebnissen nach Radiochemotherapie angemessen.<sup>129-131</sup>

Die DE-CT ist heutzutage an immer mehr Kliniken und medizinischen Zentren vorhanden. Die Methode hat sich im klinischen Alltag bei unterschiedlicher Diagnostik etabliert. DE-CT wird zudem bereits jetzt in der Diagnostik zur Identifizierung von Gewebe verwendet. Es wurde beispielsweise die DS-CT als eine verlässliche Methode in der Beurteilung von nicht eindeutig benignen Nierenzysten bestimmt.<sup>132, 133</sup> Ebenso kann zwischen benignen und malignen mediastinalen Tumoren durch Jodquantifikation unterschieden werden.<sup>134</sup> Sogar bei der Differenzierung zwischen Lungentumoren (kleinzelligen Lungenkarzinomen und Adenokarzinomen der Lunge). Durch DE-CT können Informationen zur Unterscheidung von Lungenmetastasen und unterschiedlichen Primärtumoren erworben werden.<sup>135, 136</sup> Auch bei der Unterscheidung von primärem Lungenkarzinom und Lungenmetastasen könnte die DE-CT anstelle einer Biopsie gegebenenfalls eingesetzt werden.<sup>135-137</sup>

Durch Quantifizierung von Jod kann anhand einer einzigen DE-CT Bildgebung die Jodaufnahme von unterschiedlichem Gewebe direkt identifiziert und bewertet werden. Die Perfusion des Tumors, welcher nicht therapiert durch angeregte Angiogenese stark durchblutet ist, sollte bei erfolgreicher Therapie abnehmen. Dadurch kann eine Beurteilung des Therapieansprechens mit DE-CT möglich sein.

Momentan sind die MRT und dabei vor allem die ADC Werte der Referenzstandard in der Bewertung des Therapieansprechens von Strahlentherapie und Chemotherapie.<sup>93</sup>

Diese Untersuchung ist nicht immer möglich, da für die MRT viele Kontraindikationen bestehen. Hier lassen sich beispielsweise Herzschrittmacher, LVAD Systeme, Cochlea Implantate, Blasenschrittmacher, ferromagnetische Metallclips, Metallsplitter, bestimmte Gelenkprothesen und Klaustrophobie aufführen.

Überdies geht die DE-CT Untersuchung verglichen mit der Single-Energy-CT oder der low-Dose CT mit keiner Steigerung der Strahlenbelastung einher.<sup>138, 139</sup> Die CT wird für alle Patienten in einem höheren Stadium zum Staging

empfohlen.<sup>49, 51</sup> Bei Durchführung der Untersuchung mit einem DE-CT könnte neben dem Staging gleichzeitig eine Vorlage zur Bewertung des Therapieansprechens geschaffen werden.

#### **1.4.4.2 Bewertung der Ergebnisse**

Ziel der Studie war eine erste Untersuchung der Veränderung der Jodkonzentration in Rektumkarzinomen nach Radiochemotherapie.

Es konnte in der Vorstudie gezeigt werden, dass die DL-CT sich als geeignetes Messinstrument für die genaue Bestimmung von Jodkonzentrationen auch bei jodreicher Umgebung des Messpunktes bestätigt. Bei der bildgebenden Diagnostik des Rektumkarzinoms wird häufig rektal oder oral Kontrastmittel verabreicht wird. Dieses jodreiche Kontrastmittel befindet im Rektumlumen und somit in unmittelbarer Nähe zum Tumor. Eine genaue Bestimmbarkeit der Joddichte in jodreicher Umgebung ist deshalb insbesondere bei Patienten mit Rektumkarzinom klinisch relevant.

In der Studie sollte eine erste Bewertung der Jodkonzentration als Indikator eines Therapieansprechens im Rektumkarzinom nach Radiochemotherapie ermöglicht werden. Dazu wurde die Jodkonzentration insbesondere mit dem bestehenden Referenzstandard aus der MRT, dem ADC, verglichen.

Hierzu zeigt Hauptstudie 2 eine starke und mit dem ADC vergleichbare Veränderung der Jodkonzentration im Tumor nach Radiochemotherapie. Trotz der geringen Patientenanzahl in dieser Hauptstudie waren die erhaltenen Ergebnisse zudem statistisch signifikant. Die Studie liefert demnach einen ersten Anhaltspunkt dafür, dass die mit der DL-CT gemessene Jodkonzentration ein tauglicher Parameter zur Bewertung des Therapieansprechens beim Rektumkarzinoms sein könnte.

Dieses Ergebnis fußt neben der Vorstudie und der Hauptstudie 1 zentral auf den Ergebnissen der Hauptstudie 2. Nur für diese Kohorte waren neben DL-CT Aufnahmen vor und nach neoadjuvanter Therapie auch zeitlich korrespondierende MRT Aufnahmen verfügbar. Es wurden ADC-Werte mit der Jodkonzentrationen Werten verglichen. Gleichzeitig mit den ADC-Werten verglichen wurden zwei weitere mit der DL-CT messbare Parameter, der

Absorptionskoeffizient und der Z-effective. Der Referenzstandard der ADC Werte wurde mit einer MRT gemessen.

Nach Radiochemotherapie zeigt die Jodkonzentration bei Therapieansprechen eine statistisch signifikante Abnahme von im Mittel 0,74 mg/ml oder 43 %. Diese Veränderung ist gut mit der Veränderung der ADC-Werte nach Radiochemotherapie zu vergleichen. Diese zeigen eine relative Veränderung von im Mittel 40 %. Die beiden vergleichen Methoden erfassen gänzlich unterschiedliche pathologische Veränderungen im Tumor. Die DECT misst die vermehrte Jodaufnahme im Tumor als Zeichen der Hypervaskularisation, während die Diffusionssequenz im MRT das Diffusionsverhalten und damit die Hyperzellularität erfasst. Dennoch konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die relativen Änderungen beider Methoden bzw. der zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen im Vergleich deutlich erkennbar sind.

Dieses Ergebnis einer nach neoadjuvanter Therapie abnehmenden Jodkonzentration lässt sich zudem durch die Hauptstudie 1 und die Vorstudie stützen. Vorstudie 1 hatte als Phantomstudie gezeigt, dass insbesondere Differenzen zwischen Jodkonzentrationen auch in Jodreichen Umgebungen ausreichend genau mit der DL-CT gemessen werden können. Zu diesen Ergebnissen kamen auch weitere bereits durchgeführte Studien außerhalb Jodreicher Umgebung.<sup>108, 121</sup> Demzufolge kann von entsprechend genauen Messgrundlagen für die in den Hauptstudien durchgeführten Analysen ausgegangen werden. Hauptstudie 1 lässt daneben zwar keinen Vergleich zu den ADC-Werten zu, bestätigt aber dennoch die insgesamt deutliche und statistisch signifikante Abnahme der Jodwerte nach neoadjuvanter Therapie im Karzinom. Hier konnte eine statistisch signifikante Abnahme von im Mittel 0,73 mg/ml oder 39 % beobachtet werden. Auf Grundlage dieser ersten Feststellungen darf daher davon ausgegangen werden, dass die durch ein DL-CT gemessene Jodkonzentration im Rektumkarzinom durch eine Radiochemotherapie statistisch signifikant verändert wird und diese Veränderung zuverlässig mit der DL-CT bestimmt werden kann.

Auf Grundlage dieses Zwischenergebnisses stellt sich die Frage, ob die sich durch Radiochemotherapie verändernde Jodkonzentrationen zudem geeignet sind, ein Therapieansprechen des Tumors zu evaluieren.

Dazu dient der Vergleich mit dem bestehenden Referenzstandard zur Evaluation durch die MRT, der ADC. Die geringe Anzahl der Patienten in Hauptstudie 2 lässt keine endgültige Bewertung der Jodkonzentration als zur Evaluation geeigneter Parameter zu. Dennoch liefern die hier vorgestellten Ergebnisse erste aussichtsreiche Hinweise auf eine mögliche Verwendbarkeit der DL-CT in Verbindung mit der Jodkonzentration zur alternativen Evaluation eines Therapieansprechens.

Verschiedene Studien zeigten bereits, dass eine Korrelation zwischen ADC-Werten und dem Tumoransprechen besteht und veranschaulichten die Möglichkeit der Bewertung des Therapieansprechens anhand von ADC Messungen.<sup>93, 140, 141</sup> In der Studienlage sind zwei verschiedene Techniken für die ADC-Beurteilung beschrieben. Einige Studien zeigten, dass ein Schwellenwert der absoluten ADC Werte für die Unterscheidung zwischen vollständigem Ansprechen und nicht vollständigem Ansprechen des Tumors besteht. Andere Studien empfahlen, den relativen Anstieg der ADC Werte zu messen. Alle Studien registrierten ADC-Werte im gleichen Spektrum wie in dieser Studie. Wenn der ADC Schwellenwert von 1200 mm<sup>2</sup>/s – 1300 mm<sup>2</sup>/s verwendet wird, wie es in Studien vorgeschlagen wird<sup>93, 96</sup>, zeigen in dieser Studie etwa 8 von 11 Patienten ein vollständiges Ansprechen.

Wie beschrieben, zeigt die mit der DL-CT gemessene Jodkonzentration eine ähnlich deutliche Veränderung nach der Radiochemotherapie wie der mit der MRT gemessene ADC. Dieses Ergebnis konnte zudem nicht nur im Mittel sondern auch für die einzelnen Ergebnisse festgestellt werden. Gerade die Betrachtung der Messergebnisse im Vergleich zum ADC bei Beachtung des dort vorgeschlagenen Schwellenwertes zeigt die anzunehmende Aussagefähigkeit der absoluten Jodkonzentration im Rektumkarzinom.

Die absoluten Jodkonzentrationen scheinen bei vorliegendem ADC über dem Schwellenwert zumindest in der Mehrzahl eine in einem Bereich zwischen 0,9 mg/ml und 1,2 mg/ml zu liegen. Bei der geringen Anzahl von Patienten in der Hauptstudie 2 kann jedoch keine These für einen Schwellenwert für die Jodkonzentration aufgestellt werden.

Die Ergebnisse der Hauptstudie 1 legen aber nahe, dass die Jodkonzentration auch als absoluter Wert aussichtsreich zur Evaluation eines Therapieansprechens verwendet werden könnten. Die Messergebnisse vor und nach Radiochemotherapie unterscheiden sich nicht nur statistisch signifikant voneinander, sondern zeigen dabei deutliche absolute Unterschiede. Vor neoadjuvanter Therapie wurde dabei eine mittlere normalisierte Jodkonzentration von 1,94 mg/ml danach von 1,21 mg/ml gemessen. Gleichzeitig zeigt der in Abbildung 31 dargestellte Box-Whiskers-Plot den substantiellen Unterschied der jeweiligen Mediane. Dieser Unterschied der Messwerte erscheint als maßgebliche Voraussetzung für eine möglicherweise nachfolgende Bewertung eines Therapieansprechens anhand von absoluten Jodkonzentrationen.

Insgesamt bieten die hier gefundenen und dargestellten Ergebnisse eine aussichtsreiche Grundlage für weitere Studien zur Bewertung der mit der DL-CT gemessenen Jodkonzentration als Mittel zur Evaluation des Therapieansprechens beim Rektumkarzinom. Ziel weiterführender Studien könnte dabei die Bestätigung der Vergleichbarkeit zum ADC, aber auch die Qualifizierung eines vollständigen Therapieansprechens anhand absoluter Jodkonzentrationen sein.

Neben der Jodkonzentration wurden als Teil der Hauptstudie mit dem Absorptionskoeffizienten und dem Z-effective zwei weitere Parameter untersucht und als weiter denkbare Parameter im Vergleich zu ADC und zur Jodkonzentration untersucht. Dabei wurde ebenfalls für beide weiteren Parameter eine statistisch signifikante Abnahme der Messwerte nach Radiochemotherapie beobachtet. Daraus könnte sich grundsätzlich eine Verwendbarkeit auch dieser Parameter zur Evaluation eines Therapieansprechens anbieten.

Insbesondere die Analyse der Z-effective-Werte zeigt dafür hingegen keine ausreichend deutliche Veränderung nach Radiochemotherapie. Eine Bewertung anhand des absoluten Z-effective erscheint auf Grundlage der hier gefundenen Ergebnisse wenig aussichtsreich. Die relative Veränderung von im Mittel nur 2,8 % erlaubt kaum eine Bewertung der erhaltenen Messwerte und verbietet eine Bewertung der absoluten festgestellten Messwerte zur Evaluation eines

Therapieansprechens. Abbildung 47 verdeutlicht dieses Ergebnis graphisch eindrücklich und lässt den Z-effective auf Grundlage der hier untersuchten Werte als mögliche Alternative zum ADC ausscheiden.

Der Absorptionskoeffizient zeigt eine deutlichere relative Veränderung nach Radiochemotherapie. Mit einer relativen Abnahme im Mittel von 27 % liegt diese zwar deutlich unter der relativen Veränderung der Jodkonzentration und der ADC-Werte. Jedoch könnte zumindest die relative Abnahme als mögliches Bewertungskriterium dienen. Schließlich bietet die Analyse des Absorptionskoeffizienten aber zumindest sehr viel weniger aussichtsreiche Bewertungsmöglichkeiten für absolute Messwerte. Die absoluten HU-Messwerte vor und nach neoadjuvanter Therapie unterscheiden sich nicht aussagekräftig genug voneinander. Abbildung 43 zeigt diese Limitation der Bewertbarkeit des Absorptionskoeffizienten im Vergleich zum ADC.

Abschließend lässt sich auf Basis der hier vorgestellten Ergebnisse festhalten, dass die mit der DL-CT gemessenen Jodkonzentration ein aussichtsreicher Parameter für eine mögliche Alternative zum mit der MRT gemessenen ADC sein könnte. Zumindest empfehlen sich hierzu weitere eingehende Studien zur näheren Bewertung und zur Gewinnung von möglichen absoluten Bewertungsgrundlagen für einen Schwellenwert.

### **1.4.5 Limitationen**

Diese Studie unterliegt Limitationen. Zum einen konnte final insbesondere in Hauptstudie 2 nur ein relativ kleines Patientenkollektiv statistisch untersucht werden. Dies lag an den hohen Anforderungen an die Selektion des Patientenkollektivs. Für jeden Patienten musste ein DL-CT Scan sowie eine MRT Untersuchung vor und nach der RCT durchgeführt worden sein. Diese Untersuchungen wurden zum Zeitpunkt der Erhebung nicht standardmäßig angewandt. Zudem durfte zwischen den bildgebenden Untersuchungen keine chirurgische Intervention des Rektums erfolgt sein. Da die Studie retrospektiven Charakters war, konnten hierfür keine zusätzlichen Untersuchungen erhoben werden. Trotzdem erscheint die geprüfte Anzahl an Patienten für diese erste durchgeführte Studie geeignet. Trotz des kleinen Patientenkollektivs konnten signifikante Ergebnisse ( $p < 0,01$ ) gewonnen werden.

Die Studie zeigt, dass die Beurteilung des Ansprechens des Rektumkarzinoms mit DL-CT vergleichbar zur Untersuchung mit einer MRT möglich erscheint. Bei weiteren Studien sollten jedoch histologische Befunde erhoben werden, um ein Therapieansprechen von einem Therapieversagen mit pathologischer Bestätigung unterscheiden zu können. Außerdem sollte an einem größeren Patientenkollektiv geprüft werden, ob ein Schwellenwert der Jodkonzentration verglichen mit dem histologischen Befund des Tumors nach einer Operation festgelegt werden kann.

Eine weitere Limitation ist, dass auch die MRT, welche in weiten Teilen als Referenzstandard für die Untersuchung vom Rektumkarzinom zählt, weiter der Endosonographie bezüglich der Genauigkeit der lokalen Tumorausdehnung unterliegt. Gleichwohl stellt die Endosonographie eine invasive Untersuchung dar und ermöglicht nur ein lokales Tumorstaging. Dagegen sind die MRT und CT nichtinvasiv und bieten exzellente Grundlagen für das Tumorstaging. In dieser Analyse war das Ziel nicht die Bewertung der DL-CT bei einer Indikation zur Endosonographie, sondern bei Indikation für die MRT.

Die letzte Limitation besteht schließlich darin, dass außer der DL-CT in unserer Institution keine anderen DE-CT Systeme zur Verfügung standen. Da die Jodkonzentration mit anderen Systemen ebenfalls akkurat gemessen werden kann, können daher die Ergebnisse dieser Studie voraussichtlich auch auf andere Systeme übertragen werden. Dies müsste vor klinischer Anwendung allerdings statistisch geprüft werden.

## 1.5 Zusammenfassung

Bildgebende Verfahren sind in der Evaluation des Therapieansprechens durch RCT beim Rektumkarzinom im klinischen Alltag Standard. Die diffusionsgewichtete Bildgebung durch MRT ist hierfür derzeit der Referenzstandard.

Diese Studie ist eine der ersten, in der die mit DL-CT gemessenen Jodkonzentrationen mit den ADC Werten der MRT im Kontext der Evaluation des Radiochemotherapieansprechens beim Rektumkarzinom verglichen wurden. Zusätzlich wurden die DL-CT Parameter HU und Z-effective betrachtet.

Die durchgeführte Vorstudie konnte die Messgenauigkeit einer DL-CT in Bezug auf Jodkonzentrationen bestätigen und zusätzlich darstellen, dass eine Messung selbst in jodreicher Umgebung verlässlich ist.

Es konnte bei dem in der Studie inkludierten Patientenkollektiv mit Rektumkarzinom eine statistisch signifikante Abnahme der Jodkonzentration bei steigendem ADC nach Radiochemotherapie festgestellt werden.

Während die Jodkonzentration und die ADC-Werte dabei eine vergleichbare relative Veränderung zeigten, nahmen der Absorptionskoeffizient und die Z-effective Werte im Mittel relativ geringer ab.

Somit kann nahegelegt werden, dass DL-CT für das Rektumkarzinom eine mögliche weitere Methode neben der mit MRT zur Evaluation eines Therapieansprechens darstellen könnte. Dies gilt insbesondere für Fälle einer Kontraindikation für die MRT. Zudem könnte DL-CT bei CT-Routine Scans zum Tumorstaging möglicherweise für eine genauere Beurteilung des Tumors genutzt werden. Weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv sollten dieser Analyse folgen.

## Literaturverzeichnis

1. Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A. (2019). Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Kapitel 3.0 Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen, *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgabe, pp. 16 - 20. Abgerufen auf <https://www.gbe-bund.de/pdf/kid2019.pdf> (13.04.2020).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA - A cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6):394-424.
3. Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A. (2019). Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Kapitel 3.6 Darm, *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgabe, p. 38. Abgerufen auf <https://www.gbe-bund.de/pdf/kid2019.pdf> (16.12.2019).
4. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA - A cancer journal for clinicians*. 2014; 64(2):104-117.
5. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World journal of gastroenterology*. 2015; 21(25):7659-7671.
6. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H: Incidence and mortality of proximal and distal colorectal cancer in Germany—trends in the era of screening colonoscopy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021; 118:281–7.
7. Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A. (2019). Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Kapitel 3.6 Darm, *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgabe, p. 39. Abgerufen auf <https://www.gbe-bund.de/pdf/kid2019.pdf> (12.11.2021).
8. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA - A cancer journal for clinicians*. 2009; 59(6): 366-378.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136(5):359-386.
10. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(4):683-691.
11. Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015; 29:171.

12. Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A. (2019). Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Kapitel 3.6 Darm, *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgabe, p. 38-40. Abgerufen auf <https://www.gbe-bund.de/pdf/kid2019.pdf> (12.11.2021).
13. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1951; 93(3):327-30.
14. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36(6):2251-70.
15. Kahi CJ. Reviewing the Evidence that Polypectomy Prevents Cancer. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2019; 29(4):577-85.
16. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987; 93(5):1009-13.
17. Nordling CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. *British journal of cancer*. 1953; 7(1):68-72.
18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61(5):759-67.
19. Morán A, Ortega P, de Juan C, Fernández-Marcelo T, Frías C, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Díaz-Rubio E, Iniesta P, Benito M. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(3):151-8.
20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-74.
21. Bossi P, Viale G, Lee AK, Alfano R, Coggi G, Bosari S. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer research*. 1995; 55(21):5049-53.
22. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer causes control*. 2013;24(6):1207–1222.
23. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA.. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(9):614-26.
24. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, Hsu CH, Jiang R, Schatzkin A, Thompson PA, Martínez ME. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 83(2):343-9.
25. Martínez ME, Heddens D, Earnest DL, Bogert CL, Roe D, Einspahr J, Marshall JR, Alberts DS. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(11):950-3.

26. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International journal of cancer*. 2007; 120(3):664-71.
27. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *International journal of cancer*. 2006; 119(11):2657-64.
28. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1991; 6(4):325-44.
29. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*. UICC. Oxford, UK - Hoboken, NJ US :John Wiley & Sons. 2017.
30. Amin B, Edge SB, Greene F, Byrd R, Brookland R, Washington MK, Gershenwald JE, Compton C, Hess K, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress D, Meyer L. *AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition*. American Joint Committee on Cancer. Basel,CH:Springer International Publishing. 2018.
31. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, Jemal A, Kramer JL, Siegel RL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA - A Cancer journal for clinicians*. 2019; 69(5):363-85.
32. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. (2019) Kapitel 6.3., Histologische Untersuchung, *Leitlinienprogramm Onkologie - S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1.*, p. 95, AWMF Registrierungsnummer: 021/007O. Abgerufen auf [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf) (13.11.2021)
33. Kreis ME, Straßburg J. *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*. Berlin – Heidelberg, Deutschland:Springer Verlag. 2015.
34. Patanaphan V, Salazar OM. Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *Southern medical journal*. 1993;86(1):38-41.
35. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, Modest DP, Heinemann V. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visceral medicine*. 2017; 33(1):70-5.
36. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*. 2015;6(36):38658-66.
37. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014;146(3):709-717.
38. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016. 113(7):101-6

39. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; oKFE-Richtlinie/oKFE-RL 2018. Kapitel IIA § 3, Besonderer Teil-Programm zur Früherkennung von Darmkrebs, Anspruchsberechtigung, p. 11. Abgerufen auf <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2237/oKFE-RL-2020-06-18-iK-2020-08-28.pdf> (12.04.20).
40. Starker A, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K, Kuhnert R. Inanspruchnahme der Darmspiegelung in Deutschland. Robert Koch Institut. *Journal of health monitoring*. 2017; 2(4): 81–87.
41. Smith D, Ballal M, Hodder R, Sooin G, Selvachandran SN, Cade D. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2006; 88(2):185-90.
42. Jensen LF, Hvidberg L, Pedersen AF, Vedsted P. Symptom attributions in patients with colorectal cancer. *BiomedCentral family practice*. 2015; 16:115.
43. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. (2019) Kapitel 7, Präoperative Diagnostik und Chirurgie, *Leitlinienprogramm Onkologie - S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1.*, pp. 105-115. AWMF Registrierungsnummer: 021/007O. Abgerufen auf [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf) (09.12.2020).
44. Hong N, Park SH. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre- and post-surgical evaluation. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(8):2014-22.
45. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002; 223(3):615-9.
46. Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *The British journal of surgery*. 1986; 73(6):474-7.
47. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2014; 22(2):165-90, v-vi.
48. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *The British journal of surgery*. 1999; 86(1):17-28.
49. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000; 20(2):419-30.
50. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257(3):674-84.
51. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007; 31(4):569-71.

52. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986; 1(8496):1479-82.
53. Aitken RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The British journal of surgery*. 1996; 83(2):214-6.
54. Bland KI, Polk HC Jr. Therapeutic measures applied for the curative and palliative control of colorectal carcinoma. *Surgery annual*. 1983; 15:123-61.
55. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama*. 2000; 284(8):1008-15.
56. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, Cammà C. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer treatment reviews*. 2010; 36(7):539-49.
57. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(3):336-46.
58. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Diseases of the colon and rectum*. 2013; 56(7):921-30.
59. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *Journal of clinical oncology*. 2014; 32(18):1927-34.
60. Van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E, Rutten HJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *European journal of cancer*. 2013; 49(15):3131-9.
61. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007; (2):Cd002102.
62. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Kim JH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1245-53.
63. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de

Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(2):200-7.

64. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, O'Connell MJ, Allmer C, Smalley SR, Martenson JA, Haller DG, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, Macdonald JS, Goldberg RM. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;54(2):386-396.

65. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016; 11: Cd002200.

66. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *British medical journal*. 2006;333(7572):779.

67. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology*. 2007; 243(1):132-9.

68. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(2):303-12.

69. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2002; 89(3):327-34.

70. 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*. 1994; 344(8924):707-11.

71. Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14(2):462-9.

72. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012; 118(3):628-38.

73. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22(4):1721-6.

74. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009 ;45(2):228-47.

75. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(3):205-16.
76. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*. 2013; 268(2):330-44.
77. Kalisz KR,ENZERRA MD, Paspulati RM. MRI Evaluation of the Response of Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Radiographics*. 2019;39(2):538-56.
78. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, Park JW, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Tumor volume reduction rate measured by magnetic resonance volumetry correlated with pathologic tumor response of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010; 78(1):164-71.
79. Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, Suriawinata A, Paty PB, Minsky BD, Weiser MR, Temple LK, Wong WD, Klimstra DS. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *The American journal of surgical pathology*. 2004; 28(2):215-23.
80. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, Brown G. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response--the MERCURY experience. *American journal of roentgenology*. 2012; 199(4):W486-95.
81. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *Journal of clinical oncology*. 2011; 29(28):3753-60.
82. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Current colorectal cancer reports*. 2018; 14(2):37-55.
83. Rengo M, Picchia S, Marzi S, Bellini D, Caruso D, Caterino M, Ciolina M, De Santis D, Musio D, Tombolini V, Laghi A. Magnetic resonance tumor regression grade (MR-TRG) to assess pathological complete response following neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(70):114746-55.
84. Kukuk GM, Greschus S, Goldstein S, Pieper CC. *Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag KG. 2017.
85. Backens M. [Basic principles and technique of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging]. *Der Radiologe*. 2015; 55(9):762-70.

86. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *American journal of roentgenology*. 2007; 188(6):1622-35.
87. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003; 45(3):169-84.
88. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2007; 17(6):1385-93.
89. Schmid-Tannwald C, Reiser MF, Zech CJ. [Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the abdomen]. *Der Radiologe*. 2011; 51(3):195-204.
90. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1797-810.
91. Choi BB, Kim SH, Kang BJ, Lee JH, Song BJ, Jeong SH, Yim HW. Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2012; 10:126.
92. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2002; 16(2):172-8.
93. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009; 253(1):116-25.
94. Sassen S, de Booiij M, Sosef M, Berendsen R, Lammering G, Clarijs R, Bakker M, Beets-Tan R, Warmerdam F, Vliegen R. Locally advanced rectal cancer: is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? *European radiology*. 2013; 23(12):3440-9.
95. Van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013; 269(1):101-12.
96. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawy HM, Kamel Y, Nada N, Denewar A. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *American journal of neuroradiology*. 2007; 28(6):1146-52.
97. Thomas AMK, Busch U. Sir Godfrey Hounsfield at 100. *Zeitschrift für medizinische Physik*. 2019; 29(4):299-301.
98. DenOtter TD, Schubert J. *Hounsfield Unit*. StatPearls. Treasure Island , US: StatPearls Publishing LLC. 2020.
99. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*. 2015; 276(3):637-53.

100. Alvarez RE, Macovski A. Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography. *Physics in medicine and biology*. 1976; 21(5):733-744.
101. Buzug TM. *Computed Tomography from photon statistics to modern Cone-Beam CT*. Berlin-Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag. 2008.
102. Rassouli N, Etesami M, Dhanantwari A, Rajiah P. Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology: principles and applications. *Insights into imaging*. 2017; 8(6):589-98.
103. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Küttner A, Achenbach S, Becker C, Kopp A, Ohnesorge BM. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *European radiology*. 2006; 16(2):256-68.
104. Ehn S, Sellaerer T, Muenzel D, Fingerle AA, Kopp F, Duda M, Mei K, Renger B, Herzen J, Dangelmaier J, Schwaiger BJ, Sauter A, Riederer I, Renz M, Braren R, Rummeny EJ, Pfeiffer F, Noël PB. Assessment of quantification accuracy and image quality of a full-body dual-layer spectral CT system. *Journal of applied clinical medical physics*. 2018; 19(1):204-17.
105. Goodsitt MM, Christodoulou EG, Larson SC. Accuracies of the synthesized monochromatic CT numbers and effective atomic numbers obtained with a rapid kVp switching dual energy CT scanner. *Medical Physics*. 2011; 38(4):2222-32.
106. Grajo JR, Sahani DV. Dual-Energy CT of the Abdomen and Pelvis: Radiation Dose Considerations. *Journal of the American College of Radiology*. 2018; 15(8):1128-32.
107. Johnson TR. Dual-energy CT: general principles. *American journal of roentgenology*. 2012; 199:3-8.
108. Sauter AP, Kopp FK, Münzel D, Dangelmaier J, Renz M, Renger B, Braren R, Fingerle AA, Rummeny EJ, Noël PB. Accuracy of iodine quantification in dual-layer spectral CT: Influence of iterative reconstruction, patient habitus and tube parameters. *European journal of radiology*. 2018; 102:83-8.
109. Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willemink MJ, Schmidt BT, Flohr T, Schilham A, Milles J, Oudkerk M, Leiner T, Vliegenthart R. Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *European radiology*. 2017; 27(9):3904-12.
110. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The oncologist*. 2008; 13 Suppl 2:4-7.
111. Graser A, Johnson TR, Chandarana H, Macari M. Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen. *European radiology*. 2009; 19(1):13-23.
112. Baxa J, Vondráková A, Matoušková T, Růžicková O, Schmidt B, Flohr T, Sedlmair M, Ferda J. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *European radiology*. 2014;24(8):1981-8.

113. Zhang LJ, Wu S, Wang M, Lu L, Chen B, Jin L, Wang J, Larson AC, Lu GM. Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: Comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings. *European journal of radiology*. 2012; 81(8):1766-75.
114. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *The New England journal of medicine*. 1971; 285(21):1182-6.
115. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *Journal of the National Cancer Institute*. 1990; 82(1):4-6.
116. Saclarides TJ, Speziale NJ, Drab E, Szeluga DJ, Rubin DB. Tumor angiogenesis and rectal carcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 1994; 37(9):921-6.
117. Deliu IC, Ciurea P, Neagoe D, Bezna MC, Gheonea IA, Uscatu CD, Dumitrescu T, Ciurea T. Evaluation of Angiogenesis in Colorectal Cancer. *Current health sciences journal*. 2015; 41(2):145-51.
118. Fenjvesi A. [Prognostic significance of tumor-induced angiogenesis in colorectal carcinoma]. *Medicinski pregled*. 2003; 56(5-6):263-268.
119. Al-Najami I, Beets-Tan RG, Madsen G, Baatrup G. Dual-Energy CT of Rectal Cancer Specimens: A CT-based Method for Mesorectal Lymph Node Characterization. *Diseases of the colon and rectum*. 2016; 59(7):640-7.
120. Koonce JD, Vliegenthart R, Schoepf UJ, Schmidt B, Wahlquist AE, Nietert PJ, Bastarrika G, Flohr TG, Meinel FG. Accuracy of dual-energy computed tomography for the measurement of iodine concentration using cardiac CT protocols: validation in a phantom model. *European radiology*. 2014; 24(2):512-8.
121. Sellerer T, Noël PB, Patino M, Parakh A, Ehn S, Zeiter S, Holz JA, Hammel J, Fingerle AA, Pfeiffer F, Maintz D, Rummeny EJ, Muenzel D, Sahani DV. Dual-energy CT: a phantom comparison of different platforms for abdominal imaging. *European radiology*. 2018; 28(7):2745-55.
122. Van Hamersvelt RW, Eijsvoogel NG, Muhl C, de Jong PA, Schilham AMR, Buis N, Das M, Leiner T, Willeminck MJ. Contrast agent concentration optimization in CTA using low tube voltage and dual-energy CT in multiple vendors: a phantom study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2018; 34(8):1265-75.
123. Body mass index, *World Health Organization Europe, 2021*. Abgerufen auf <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (12.11.21).
124. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Espin E, Jimenez LM, Matzel KE, Palmer GJ, Sauermann A, Trenti L, Zhang W, Laurberg S, Christensen P. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Diseases of the colon and rectum*. 2014; 57(5):585-91.
125. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, Kranenburg EK, van de Velde CJ. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *The British journal of surgery*. 2008;95(8):1020-8.

126. Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *International wound journal*. 2019; 16(1):243-9.
127. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Perez RO. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Diseases of the colon and rectum*. 2013; 56(10):1109-17.
128. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, Widmar M, Ganesh K, Yaeger R, Cercek A, Weiser MR, Nash GM, Guillem JG, Temple LKF, Chalasani SB, Fuqua JL, Petkovska I, Wu AJ, Reingold M, Vakiani E, Shia J, Segal NH, Smith JD, Crane C, Gollub MJ, Gonen M, Saltz LB, Garcia-Aguilar J, Paty PB. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *Journal of the American Medical Association - Oncology*. 2019 ;5(4):e185896.
129. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *The British journal of radiology*. 2005; 78(934):934-8.
130. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Guber G, Wolff R, Rich TA, Skibber J. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999; 44(5):1027-38.
131. Brown CL, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ, Shashidharan M, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2003; 46(9):1189-93.
132. Ascenti G, Mazziotti S, Mileto A, Racchiusa S, Donato R, Settineri N, Gaeta M. Dual-source dual-energy CT evaluation of complex cystic renal masses. *AJR - American journal of roentgenology*. 2012; 199(5):1026-34.
133. Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, Macari M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF, Johnson TR. Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Investigative Radiology*. 2010; 45(7):399-405.
134. Lee SH, Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Hong YJ, Choi BW. Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: an initial experience. *European journal of radiology*. 2013; 82(11):2043-9.
135. Deniffel D, Sauter A, Dangelmaier J, Fingerle A, Rummeny EJ, Pfeiffer D. Differentiating intrapulmonary metastases from different primary tumors via quantitative dual-energy CT based iodine concentration and conventional CT attenuation. *European journal of radiology*. 2019; 111:6-13.
136. Deniffel D, Sauter A, Fingerle A, Rummeny EJ, Makowski MR, Pfeiffer D. Improved differentiation between primary lung cancer and pulmonary metastasis by combining dual-energy CT-derived biomarkers with conventional CT attenuation. *European journal of radiology*. 2021; 31(2):1002-10.

137. Zhang Z, Zou H, Yuan A, Jiang F, Zhao B, Liu Y, et al. A Single Enhanced Dual-Energy CT Scan May Distinguish Lung Squamous Cell Carcinoma From Adenocarcinoma During the Venous phase. *Academic radiology*. 2020; 27(5):624-9.
138. Jepperson MA, Cernigliaro JG, Ibrahim el SH, Morin RL, Haley WE, Thiel DD. In vivo comparison of radiation exposure of dual-energy CT versus low-dose CT versus standard CT for imaging urinary calculi. *Journal of endourology*. 2015; 29(2):141-6.
139. Lenga L, Leithner D, Peterke JL, Albrecht MH, Gudauskas T, D'Angelo T, et al. Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Contrast-Enhanced Dual-Source CT of the Chest: Single-Versus Dual-Energy and Second-Versus Third-Generation Technology. *American journal of roentgenology*. 2019; 212(4):741-7.
140. Sun YS, Zhang XP, Tang L, Ji JF, Gu J, Cai Y, et al. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology*. 2010; 254(1):170-8.
141. Blazic IM, Lilic GB, Gajic MM. Quantitative Assessment of Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Combined Chemotherapy and Radiation Therapy: Comparison of Three Methods of Positioning Region of Interest for ADC Measurements at Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2017; 282(2):418-28.

## ***Danksagung***

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Daniela Pfeiffer, meiner Doktormutter, die mir dieses interessante Thema überlassen hat. Ich danke ihr für die in jeder Hinsicht hervorragende Betreuung und sehr große Hilfsbereitschaft. Sie stand mir in jeder Phase der Arbeit immer mit kompetentem Rat und viel Geduld zur Seite. Dies gilt auch für meinen Betreuer Dr. Andreas Sauter, bei dem ich mich ebenfalls herzlich bedanken möchte.

Des Weiteren danke ich dem gesamten Lehrstuhlteam und der Forschungsgruppe für die schöne gemeinsame Zeit und Unterstützung sowie für die inspirierenden Gespräche und Anregungen.

Schließlich möchte ich der Direktion der radiologischen Klinik des Klinikum rechts der Isar für die Ermöglichung dieser Arbeit herzlich danken.