

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik des Klinikums München rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ. Prof. Dr. E. Rummeny)

**Die Genauigkeit der Magnetresonanztomographie zur Vorhersage eines
wandüberschreitenden Wachstums des rektalen Karzinoms im Vergleich zur Histologie**

-

**Ein Sequenzvergleich der SE Sequenzen T 2, T 1 und T 1 + Kontrastmittel nach
Behandlung durch neoadjuvante Radio-/Chemotherapie**

Tobias Maximilian Kraus

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

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny
2. Priv.-Doz. Dr. K. Wörtler

**Die Dissertation wurde am 02.01.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2007 angenommen.**

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
A. Einleitung	1
1. Das kolorektale Karzinom	1
1.1. Risikofaktoren	1
1.2. Lokalisation	2
1.3. Klinik	3
1.4. Stadieneinteilung	3
1.5. Therapie	5
1.6. Adjuvante / neoadjuvante Therapiekonzepte	7
2... Stand der Literatur	9
2.1. Transrectal Ultrasound	9
2.2. Computertomographie	10
2.3. Magnetresonanztomographie	10
3. Zielsetzung	13
B. Material und Methoden	11
1. Patientenkollektiv	14
2. Methoden	15
2.1. Terminierung	15
2.2. MRT-Untersuchungsmodalitäten	15
3. Auswertung	16
3.1. Tumorinfiltration	16
3.2. Evaluierung der Tumorausdehnung in der MRT	17
3.3. Lymphknoteninfiltration	17
3.4. Pathologie	17
4. Bildbeispiele	18
5. Statistische Auswertung	21
C. Ergebnisse	23
1. Häufigkeitsverteilung des T-Stadiums	23
1.1. Häufigkeitsverteilung einzelner Sequenzen	24
2. Pathologische Stadienverteilung - Goldstandart	26
3. Evaluation des MRT - Stagings	28
3.1. Evaluation des MRT – Staging in Vergleich zur Pathologie	28
3.2. Evaluierung einzelner MRT-Sequenzen	29
3.3. MRT-Sequenzen im Vergleich	32
3.4. Korrelationskoeffizient nach Spearman	33
3.5. ROC – Analyse	34
4. Detektion der Lymphknoteninfiltration	35
5. Bildbeispiele für falsch positive und falsch negative Befunde	37

D. Diskussion.....	39
E. Zusammenfassung	50
F. Literaturverzeichnis	51
G. Danksagung	
H. Curriculum vitae	

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. B 1:	T2 Sequenz eines T3-Tumors
Abb. B 2:	T1 nativ Aufnahme eines T3-Tumors
Abb. B 3:	T1 + Gd Sequenz eines T3-Tumors
Abb. B 4:	T1 nativ Aufnahme eines T4-Tumors
Abb. B 5:	T2 Sequenz in sagittaler Schichtung
Abb. B 6:	T1 nativ Sequenz in sagittaler Schichtung
Abb. B 7:	T1 + Gd Sequenz in sagittaler Schichtung
Abb. C 1:	ROC Analyse
Abb. C 2:	T2 Sequenz in axialer Schichtung
Abb. C 3:	T1 nativ Sequenz in axialer Schichtung
Abb. C 4:	T1 + Gd Sequenz in axialer Schichtung
Abb. C 5:	T2 Sequenz in axialer Schichtung
Abb. C 6:	T1 + Gd Sequenz in axialer Schichtung
Tab. B 1:	Demographische Verteilung
Tab. C 1:	Verteilung Tumorstadium im MRT im Consensus
Tab. C 2:	Verteilung N-Stadium im MRT im Consensus
Tab. C 3:	T-Stadien T1 + Gd
Tab. C 4:	T-Stadien T1 nativ
Tab. C 5:	T-Stadien T2
Tab. C 6:	Verteilung der Tumorstadien in der Pathologie
Tab. C 7:	Verteilung der Nodalstadien
Tab. C 8:	Verteilung der Tumorstadien im Consensus
Tab. C 9:	statistische Auswertung T-Stadien im Consensus
Tab. C 10:	Verteilung der Tumorstadien T1 + Gd
Tab. C 11:	statistische Auswertung T-Stadien in T1 + Gd
Tab. C 12:	Verteilung der Tumorstadien T1 nativ
Tab. C 13:	statistische Auswertung T-Stadien T1 nativ
Tab. C 14:	Verteilung der Tumorstadien T2
Tab. C 15:	statistische Auswertung T-Stadien T2
Tab. C 16:	MRT T1 + Gd versus T1
Tab. C 17:	MRT T1 nativ versus T2
Tab. C 18:	MRT T1 + Gd versus T2

- Tab. C 19: Korrelationskoeffizient nach Spearman
- Tab. C 20: ROC Analyse
- Tab. C 21: Korrelation der MRT Befunde mit der Histologie
- Tab. C 22: statistische Auswertung MRT N-Stadien

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APC	Adenomatöse Poliposis Coli
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DCC	deleted in Colorectal Cancer
d.h.	das heißt
et al.	und andere
gad / Gd	Gadolinium
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaacetat
i.v.	intravenös
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
NPC	Negative Predictive Value
PAC	Predictive Accuracy
PPV	Positive Predictive Value
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
T	Tumorstadium
TE	Exzitationszeit
TME	totale mesorektale Excision
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
TR	Relaxationszeit
TRUS	transrectal ultrasound
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USPIO	ultrasmall supermagnetic iron oxide
V.	Vena/Vene
Z.n.	Zustand nach

A. Einleitung

1. Das Kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist in westlichen Industrienationen weit verbreitet und stellt mit jährlich über 30.000 Todesfällen in Deutschland die zweithäufigste maligne Neoplasie dar (Otto, H.F. 2001, S.694). In westlichen Industrienationen nimmt die Inzidenz jährlich zu; in Deutschland zählt man Neuerkrankungen von jährlich 50/100.000 Einwohner/Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres, wobei es sich bei Männern um das zweithäufigste und bei Frauen um das dritthäufigste Karzinom überhaupt handelt (Graeven, U., Schmiegel, W. 2004, S.1237).

1.1. Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren eines kolorektalen Karzinoms gehören neben einigen Vorerkrankungen auch bestimmte Lebensgewohnheiten und genetische Prädisposition.

Zu Vorerkrankungen, die zur Entstehung eines kolorektalen Karzinoms führen können, gehören unter anderem langjährige entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. die Colitis ulcerosa. Außerdem neigen im Kolon angesiedelte Polypen zur Entartung. Neoplastische Polypen werden als Adenome bezeichnet und machen ca. 70% aller Polypen aus, daneben gibt es die benignen hyperplastischen Polypen, und die Pseudopolypen. Für die Entstehung des Kolon- und Rektalkarzinoms ist die Adenom-Karzinom-Sequenz anerkannt (Otto, H.F. 2001, S.694). Dabei finden sich konsekutive Veränderungen der Kolonschleimhaut, die von der normalen Schleimhaut über das tubuläre Adenom, das Adenom mit schweren Atypien bis zum Karzinom reichen.

Die westlichen Lebensgewohnheiten begünstigen das Auftreten des kolorektalen Karzinoms. Dazu zählt eine ballaststoffarme Diät sowie ein erhöhter Gehalt der Nahrung an tierischen Proteinen und Fetten (Stallmach, A., Köhne, G. 1999, S.603). Bei der Eiweißverdauung im Darm entstehen unter Einwirkung von Bakterien Ammoniumionen, welche sich in Tierversuchen als zytotoxisch erwiesen haben. Durch die Aufnahme von Nahrungsfetten kommt es zu einer vermehrten Sekretion von primären Gallensäuren. Diese werden durch bakterielle Gärungs- und Fermentierungsprozesse im Kolon zu den sekundären Gallensäuren Lithocholsäure und Desoxycholsäure umgewandelt. Lithocholsäure und Desoxycholsäure sind im Tierversuch stark karzinogen.

Bei an kolorektalen Karzinom erkrankten Bevölkerungsgruppen findet sich ein erhöhter Anteil dieser sekundären Gallensäuren im Stuhl. Ballaststoffe vermehren die Stuhlmasse durch starke Bindung von Wasser und führen so zu einer schnelleren Stuhlpassage. Dadurch kommt es zu einer verminderten Konzentration der im Stuhl enthaltenen Schadstoffe und zu einer verminderten Kontaktzeit der Karzinogene mit der Darmschleimhaut. Protektiv hingegen wirken sich fett- und fleischarme Diät, salat- und gemüsereiche sowie seefischreiche Kost als auch eine schnelle Stuhlpassage aus. Diskutiert werden auch exogene Schadstoffe wie Alkohol und Nikotin. (Wolfram, G. 1999, S.2004)

Neben einer positiven Familienanamnese gibt es seltene genetische Faktoren, die für einen kolorektalen Tumor prädisponieren. Hierzu zählt die familiäre adenomatöse Polyposis als eine obligate Präkanzerose. Die Ursache der familiären adenomatösen Polyposis ist der Verlust des APC-Tumorsuppressorgens auf dem Chromosom 5q21 (Otto, H.F. 2001, S.695). Eine Schlüsselrolle kommt beim kolorektalen Karzinom auch dem DCC-Gen, einem Tumorsuppressorgen zu. Dieses Gen liegt auf dem Chromosom 18q21. Bei Genverlust besteht unter Adenomen im Kolon eine erhöhte Dysplasierate mit deutlich gesteigertem Entartungs- und Erkrankungsrisiko (Vogelstein, B., Kinzler, K.W. 2004; Böcker, W. et al 2001, S.181). Eine weitere genetische Präkanzerose ist das hereditäre, nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt. Das Lynch-Syndrom macht ca. 5% aller kolorektalen Karzinome aus. Die Erkrankung folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang und geht mit dem Auftreten der Erkrankung um das 45. Lebensjahr vergleichsweise früh einher. Zusätzlich besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an weiteren Neoplasien zu erkranken. In mehr als 40% der Fälle handelt es sich hierbei um Endometrium-Karzinome, häufig auch um Ovarial-, Magen- und Urothel-Karzinome (Graeven, U., Schmiegel, W. 2004, S.1237).

1.2. Lokalisation

Die kolorektalen Tumore sind zu 60% im Rektum, zu ca. 25 % im Signum, zu ca. 10% im Colon ascendens und Zäkum lokalisiert. Über 90% der kolorektalen Karzinome entwickeln sich auf dem Boden vorbestehender Adenome, 95% sind Adenokarzinome (Lepenies, J. 2000, S.174). Seltener findet man muzinöse Adenokarzinome, Siegelring-Karzinome, Plattenepithelkarzinome sowie weitere seltene histologische Typen (Otto, H.F. 2001, S.695).

1.3. Klinik

Die Symptome des kolorektalen Karzinoms sind meist unspezifisch. Beschwerden treten oft erst spät auf, da der Tumor langsam wächst und lange klinisch stumm bleiben kann. Müdigkeit und Leistungsminderung können bedingt durch einen chronischen Blutverlust durch den Tumor auftreten. Weitere Symptome können ungeklärte Gewichtsabnahme sowie Änderungen der Stuhlgewohnheiten darstellen. Blutbeimengungen im Stuhl, kolikartige Schmerzen und Ileuserscheinungen kündigen bereits ein fortgeschrittenes Stadium an (Graeven, U., Schmiegel, W. 2004, S.1238).

1.4. Stadieneinteilung

Das kolorektale Karzinom wird nach der TNM-Klassifikation oder nach Dukes eingeteilt, wobei die TNM-Klassifikation mehr und mehr an Bedeutung gewinnt.

1.4.1 TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (UICC) 2002

T Primärtumor	
T X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T 0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumor infiltriert Submucosa
T 2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T 3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T 4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nach regionärer Lymphadenektomie, mindestens 12 Lymphknoten
N1	Metastasen in 1-3 perikoloischen bzw. perirektalen Lymphknoten

N2	Metastasen in 4 oder mehr perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten
----	---

M Fernmetastasen	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
MO	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.4.2 Dukes Klassifikation (1932)

Astler-Coller Version modifiziert nach Turnbull 1975

Stadium A	Tumor reicht maximal in die Muscularis propria; keine Lymphknotenmetastasen
Stadium B 1	Tumor erreicht die Muscularis propria ohne sie zu überschreiten
Stadium B 2	Tumor breitet sich über die Muscularis propria hinaus aus; keine Lymphknotenmetastasen
Stadium C 1	Lymphknotenmetastasen liegen vor, aber nicht an der Grenze des Resektates, d.h. Grenzlymphknoten negativ
Stadium C 2	Lymphknotenmetastasen liegen vor, Grenzlymphknoten positiv
Stadium D	Fernmetastasen

UICC Klassifikation	
UICC 0	Carcinoma in situ
UICC 1	Infiltration von Mukosa, Submukosa und maximal bis in die Lamina muscularis propria (Dukes A)
UICC 2	Infiltration von perikolischem bzw. perirektalem Fettgewebe (Dukes B)
UICC 3	Lymphknotenmetastasen (Dukes C)
UICC 4	Fernmetastasen (Dukes D)

In der ursprünglichen Dukes Klassifikation waren die Infiltration von Nachbarorganen und das Vorhandensein von Fernmetastasen nicht enthalten. Dies hat zusätzlich zu der oben gezeigten Ergänzung von Coller und Astler zu verschiedenen weiteren Modifikationen geführt, wobei die Klassifikation nach der UICC die gebräuchlichste ist.

Die hämatogene Metastasierung folgt dem venösen Rückfluss und erfolgt zuerst über die Leber, bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen kann entsprechend des venösen Abstroms eine Metastasierung auch über die Vena cava in die Lunge erfolgen (Otto, H.F. 2001 S.696).

Die lymphogene Metastasierung des Rektumkarzinom erfolgt in Abhängigkeit der Tumorlokalisation über drei mögliche anatomische Metastasenstraßen:

Oberes Drittel (12-18 cm):	paraaortale Lymphknoten
Mittleres Drittel (6-12 cm):	zusätzlich über die Beckenwand
Unteres Drittel (0-6 cm):	zusätzlich über inguinale Lymphknoten

1.5. Therapie

Die Prognose des Patienten wird im wesentlichen durch die lokale Ausdehnung des Primärtumors bestimmt. Von entscheidender Bedeutung ist hier das Vorliegen eines wandüberschreitenden Tumorwachstums (Bissett, I.P et al 2001; Maier, A., Fuchsjäger, M. 2003). Diese Faktoren werden wie auch der Nodalstatus und das Vorliegen von Fernmetastasen in den gebräuchlichen Klassifikationen nach Dukes und im TNM System berücksichtigt. Neuere Studien zeigen zudem, dass der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie eine bedeutende Rolle spielt (Cawthorn, S.J. et al 1990). Eine Erhaltung des Sphinkters ist im Hinblick auf die Lebensqualität sicherlich wünschenswert, die onkologische Radikalität steht jedoch im Vordergrund. Bei tief sitzenden Tumoren ist ein adäquater Abstand zum distalen Absetzungsrand essentiell. Im allgemeinen wird ein minimaler (in-vivo) Abstand von 3 cm akzeptiert, der sich am fixierten Präparat durch Schrumpfung auf etwa 1,5 cm reduziert. Patienten mit einer Tumorausbreitung nach distal von mehr als 2 cm z.B. submukös oder diskontinuierlich per Satelliten sind letztlich selten und kommen in der Regel nur bei anaplastischen oder sehr großen Tumoren vor (Williams et al, 1984). Eine positive Korrelation von lokalen Rezidiven mit einem Absetzungsrand von mehr als 2 cm hat sich zumindest nicht zeigen lassen (Hojo et al, 1986). Als kontinenzerhaltende Operation steht die tiefe anteriore Rektumresektion zur Verfügung, die eine tiefe Anastomose nahe am Analkanal ermöglicht. Von R.J. Heald wird die totale oder partielle mesorektale Exzision mit kompletter

Entfernung des entsprechenden Kompartimentes und möglichst unverletzter Faszienhülle propagiert (Heald et al, 1982 und 1986). Ist der Sphinkter primär involviert oder der Sicherheitsabstand von minimal 2 cm zur Resektionsgrenze nicht gegeben, so bleibt nur die abdominoperineale Rektumamputation nach Miles und damit ein dauerhaftes Kolostoma (Miles et al, 1971). Sehr frühe Tumorstadien (T1) des Rektumkarzinoms ohne Lymphgefäßinvasion können durch transanale Lokalresektion behandelt werden. Bei der Diskontinuitätsresektion nach Hartmann, die dem Notfall oder Patienten mit hohem operativem Risiko vorbehalten ist, wird der orale Teil aus der Bauchdecke ausgeleitet und der aborale Teil blind verschlossen. Die Kontinuität kann in einem zweiten Eingriff wiederhergestellt werden. Zur Unterstützung der Heilung einer kolorektalen Anastomose kann auch die Anlage eines protektiven Kolo- oder Ileostomas in Betracht gezogen werden. (Dürig, M. 2003, S. 418).

Zusätzlich zur chirurgischen Therapie wird bei fortgeschrittenen Stadien eine kombinierte Radiochemotherapie angewandt. Nach dem Klinikmanual des Universitätsklinikums München rechts der Isar qualifizieren sich für eine neoadjuvante Therapie mit 5-FU und 45 Gy Patienten mit wandüberschreitendem Wachstum (T3 + T4). Bei positivem Lymphknotenbefall im Stadium T3 und T4 wird eine adjuvante Therapie mit 2 postoperativen Zyklen von 5-FU und Leukovorin und einem Zyklus Radiochemotherapie mit 45 Gy und 5-FU als kontinuierliche Infusion durchgeführt. Sowohl bei der neoadjuvanten als auch bei der adjuvanten Therapie wird eine Senkung der Lokalrezidivrate angestrebt. (Bumm, R., Siewert J.R. 2004)

Die Therapie des Rektumkarzinoms kann entweder aufgrund von Metastasierung oder Lokalrezidiven nicht erfolgreich sein. Die Lokalrezidivrate variiert je nach Tumorstadium und Therapieform zwischen 3% und 32% (Sagar, P.M., Pemberton, J.H. 1996). Die mikroskopisch inkomplette Entfernung des Tumors ist mittlerweile als Hauptursache für Rezidive anerkannt (Adam, I.J. et al, 1994 ; Quirke, P. et al, 1996). So haben Quirke et al dargestellt, dass R1-Resektionen mit mikroskopischem Verbleib von Tumorzellen in 83% der Fälle zu einem lokalen Rezidiv führen. Mittlerweile hat sich der Status des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM = circumferential resection margin) als ein prognostische Faktor für das Auftreten von Lokalrezidiven etabliert (Wibe, A. et al, 2002). So stellt auch nach Arbeiten von Wiggers, T., van de Velde, C.J. (2002) der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie oder deren Infiltration neben den klassischen TNM Kriterien einen wichtigen prognostischen

Faktor für das Rektumkarzinom dar (Wiggers, T., van de Velde, C.J. 2002). Die Infiltrationstiefe des Tumors in Relation zur mesorektalen Faszie kann zwar mit bildgebenden Verfahren gemessen werden, hat aber bislang keinen Eingang in die Staging Klassifikationen gefunden. Nach der Studie von Nagtegaal et al 2002 ist ein CRM von mindestens 2 mm erforderlich, um Lokalrezidive zu vermeiden (5,8% >2mm vs. 16% <2mm). Zusätzlich besteht für Patienten mit einem CRM von weniger als 1 mm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen sowie eine kleinere Überlebensrate (Nagtegaal, ID. et al, 2002).

1.6. Adjuvante / neoadjuvante Therapiekonzepte

Die Frage der neoadjuvanten (prä-operativ) oder adjuvanten (post-operativ) Radiotherapie beim Rektumkarzinom wurde und wird kontrovers diskutiert. Über die letzten Jahrzehnte wurde in den USA nach erfolgreichen Studien mit Verbesserung sowohl des Auftretens von Lokalrezidiven und des 5-Jahres-Überlebens (Gastrointestinal Study Group 1985, Krook, J.E. et al 1991) in der National Cancer Institute Consensus Conference 1990 die postoperative Radiochemotherapie für Patienten im Stadium TNM II und III empfohlen (NIH Consensus Conference 1990).

In einer großen europäischen Studie konnte gezeigt werden, dass präoperative Radiotherapie gegenüber der Chirurgie allein, das Auftreten von Lokalrezidiven von 27% auf 11% senkt (Swedish Rectal Cancer Trial 1997). Nachdem jeweils TME und präoperative Radiotherapie gezeigt haben, dass dadurch die Lokalrezidivhäufigkeit gesenkt werden konnte, wurde von Kapiteijn eine Studie angestellt, die beide Ansätze kombiniert. Die Lokalrezidivrate lag mit 2,4% der Fälle nach Radiotherapie und TME in Kombination signifikant unter der in der Gruppe mit TME allein (8,2%). Somit kann bei einem Patientenkollektiv von 1861 Patienten von einem eindeutig protektiven Effekt der neoadjuvanten Radiotherapie gesprochen werden (Kapiteijn, E. et al, 2001). Dies bestätigte auch ein Studie von Sauer et al in der die neoadjuvante mit der adjuvanten Radiochemotherapie verglichen wurde (Sauer, R. et al, 2004). Es zeigte sich bei einem Patientenkollektiv von 823 Patienten, dass es nach neoadjuvanter Radiochemotherapie in nur 6% der Fälle zu einem Lokalrezidiv kam. Bei adjuvanter Therapie lag diese Rate bei 13%. Auf das Gesamtüberleben hatten die Wahl der Therapieform keinen Einfluss.

Gerade die präoperative Entscheidung zu einer neoadjuvanten Therapie macht ein genaues Staging des Rektumkarzinoms mittels bildgebender Verfahren unabdingbar. „Over- und

Understaging“ können reduziert werden, was zur Vermeidung unnötig radikaler Operationsmethoden und Behandlungen führt. Die Entscheidung zu einer neo-adjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren ($>T3$) muss zuverlässig getroffen werden, da dies nicht nur für das Auftreten von Lokalrezidiven eine Rolle spielt, sondern auch von Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen ist. Die Bewertung der Infiltrationstiefe des Tumors und auch die Detektion von Fernmetastasen erfordert hier den Einsatz bildgebender Verfahren.

2. Stand der Literatur

Das Staging eines Karzinoms ist entscheidend für die Therapie und somit auch für die Prognose. Insbesondere entscheidet das Tumorstadium über die Notwendigkeit einer Radio- und/oder Chemotherapie gekoppelt mit einer chirurgischen Tumorsektion.

Beim Staging des kolorektalen Karzinoms wurden in den letzten Jahren vor allem durch Neuerungen und Verbesserung vorhandener Techniken Erfolge erzielt. Für das nicht invasive Staging des kolorektalen Karzinoms stehen heute zur Diagnostik der transrektale Ultraschall (TransRectal UltraSound - TRUS), die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung.

2.1. Transrectal ultrasound (TRUS)

Nach aktuellen Ergebnissen liegt beim transrektalen Ultraschall die Gesamtübereinstimmung (overall accuracy) mit der Pathologie beim Primärstaging bei 84% (Maier, A., Fuchsjäger, M. 2003). Eine Fehlerquelle liegt in der Beurteilung eines wandüberschreitenden Wachstums, aufgrund der Schwierigkeit entzündliche Prozesse im Tumor umgebenden Gewebe vom eigentlichen Tumor abzugrenzen. Die Genauigkeit der Diagnose bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel ist wegen der Unübersichtlichkeit der Verhältnisse am Übergang in den Analkanal eingeschränkt (Herzog, U. et al, 1993; Sailer, M. et al, 1997). Nach Chemotherapie und/oder Bestrahlung sinkt die Genauigkeit bei der erneuten Tumorklassifizierung und der Fragestellung der Wandüberschreitung auf ca. 50% aufgrund einer postradiogenen diffusen Darmwandverdickung. Außerdem ist die Beurteilung durch die Schwierigkeit Tumorränder abzugrenzen eingeschränkt und durch ein diffuses Anschwellen der mesorektalen Faszie erschwert (Napoleon, B. et al, 1991; Glaser, F. et al, 1993).

Ein weiterer Schwachpunkt der Endosonographie, wie auch der MRT, ist die Differenzierung zwischen auf die Mukosa beschränkten Tumoren und den Tumoren, welche die Tunica muscularis infiltrieren - also der Unterscheidung zwischen T1 und T2 – Stadium (Maier, A., Fuchsjäger, M. 2003). Auch kann TRUS in der Regel nicht für stenosierende und im oberen Rektumdrittel befindliche Tumore verwendet werden, da sich Stenosen nicht passieren lassen und das obere Rektumdrittel nicht erreicht werden kann. Zudem besteht bei diesem „real time“ Verfahren im Vergleich zu CT und MRT eine größere Untersucherabhängigkeit. Vergleichende Studien zwischen CT und TRUS zeigten eine Überlegenheit des TRUS beim lokalen Staging und bei der Festlegung des nodalen Status (Maier, A., Fuchsjäger, M. 2003).

Im Gegensatz zum Ultraschall ist es mit der CT aufgrund der geringen Dichteunterschiede für Röntgenstrahlen nicht möglich einzelne Darmwandschichten abzugrenzen und damit eine genaue Aussage über eine Infiltration des perirektalen Fettgewebes und geringgradige Wandüberschreitung zu treffen.

2.2. Computertomographie (CT)

R.F. Thoeni (Thoeni et al, 1981) zeigte in seinen Arbeiten für das CT eine gute Korrelation zwischen Bildgebung und pathologischen Befunden. Bestärkt durch die guten Ergebnisse schlug Theoni außerdem ein Klassifikationssystem vor, welches das Rektumkarzinom in vier Stadien auf Basis von CT-Befunden einteilt. In den folgenden Jahren beschreibt Theoni allerdings eine deutlich schlechtere Korrelation mit einer overall accuracy von 41 % bis 64 %; da jedoch die Einteilung in beiden Studien nicht der TNM-Klassifikation entspricht, ist die klinische Aussagekraft eingeschränkt. Vergleichend stellte Zerhouni et al im Jahr 1990 die Untersuchungsergebnisse von CT und MRT in einer multizentrischen Studie mit insgesamt 478 Patienten gegenüber. Als Goldstandard diente der pathologische Befundbericht. Hinsichtlich der lokalen Tumordinfiltration wies zu dieser Zeit das CT eine höhere Sensitivität auf (Zerhouni, E.A. et al, 1990). Die anfänglich guten Ergebnisse bezüglich des Tumorstaging mit der CT sind nach heutiger Sicht möglicherweise auf ein ausgewähltes Patientenspektrum mit fortgeschrittenen Tumoren zurückzuführen. Größere Untersuchungen mit moderner Multislice CT Technik gibt es bislang allerdings nicht.

2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist im Hinblick auf das lokale Staging des Rektumkarzinoms ein vielversprechendes bildgebendes Verfahren (Laghi, A. et al, 2002). Vor allem der hohe Weichteilkontrast und die Fähigkeit Karzinome von der mesorektalen Faszie abzugrenzen sind die Vorteile gegenüber anderen Verfahren (Bisett, I.P. 2001; Torkzad, M. et al, 2003). Brown et al konnten 1999 bei 25 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Hilfe von Dünnschicht-MRT das histopathologische Tumorstadium korrekt vorhersagen (Brown, G. et al, 1999). Beets-Tan, R.G et al zeigten hingegen, dass der Status des zirkumferentiellen Resektionsrandes mit höherer Genauigkeit vorhergesagt werden konnte als das histologische T-Stadium. Dies erlaubte die Identifizierung von Patienten mit besonderem Risiko für ein Lokalrezidiv (Beets-Tan, G.L. 2001). Identifizierte Risikopatienten könnten so bereits vor der Operation einer multimodalen Therapie zugeführt werden (Brown, G., Daniels, I.R. 2005). In beiden Studien stützt sich die Diagnostik im wesentlichen auf hochauflösende T2-gewichtete

MRT Bilder für deren Entstehung kein paramagnetisches Kontrastmittel erforderlich ist. Es ist allerdings weiterhin kontrovers, ob und inwiefern die Applikation von Kontrastmitteln die Aussagekraft der MRT verbessern kann.

Bereits im Jahre 1996 entstand unter Wallengren et al eine Studie zur Aussagekraft des MRT beim Staging des Rektumkarzinoms nach Applikation von Kontrastmitteln. Gadolinium (Gd-DTPA) intravenös wurde als positives Kontrastmittel und ein Klistiers auf Basis von supraparamagnetischen Eisenoxid wurde aufgrund der Signalauslöschung als negatives Kontrastmittel verwendet. Bei den untersuchten zwölf Patienten wurde gezeigt, dass durch Doppelkontrastuntersuchung eine gute Abgrenzung des Tumors möglich war. T2 gewichtete Aufnahmen wurden hingegen aufgrund der langen Aufnahmedauer damals als eingeschränkt beurteilbar betrachtet. Die sehr guten Ergebnisse wurden auf folgende Tatsachen zurückgeführt: Durch die i.v. Gabe von Gd-DTPA zeigt sich ein deutliches Enhancement der Mukosa, da die Mukosa stark durchblutet ist. Die erhöhte Signalintensität der Mukosa in T1 gewichteten Bildern kann zur Beurteilung der normalen Darmwand und zur Differenzierung der Mukosa, Tunica muscularis und des umgebenden Gewebes herangezogen werden. Zusätzlich wird durch das rektal applizierte paramagnetische Klistier das Darmlumen gedehnt, somit lässt sich eine hohe Detailauflösung der Darmwand erreichen (Wallengren, N.O. et al, 1996). Vier Jahre später konnte Wallengren in einer ähnlichen Studie die vorherigen Ergebnisse bekräftigen. So wurde die Applikation von Kontrastmittel als hilfreich erachtet und die Bildgebung mit Kontrastmittel als aussagekräftiger angesehen als ohne Kontrastmittel (Wallengren, N.O. et al, 2000).

In gleicher Weise konnten auch in einer weiteren Studie im Jahr 1997 beim Staging mit Kontrastmittel gute Ergebnisse erzielt werden: Zwei erfahrene Radiologen erreichten jeweils eine Übereinstimmung mit den histopathologischen Resultaten von 89% respektive 86%. Allerdings wurden nur T1 Tumore mit Hilfe von Kontrastmittelanreicherung identifiziert, wobei sich die Muscularis propria gut darstellen ließ. T2 und T3 Tumore wurden hingegen ohne Zuhilfenahme von Kontrastmittel in T2 Sequenz bewertet (Vogl, T.J. et al, 1997).

Zu einem anderen Ergebnis kamen Okizuka et al. Beim Staging von 32 Patienten mit und ohne Kontrastmittel konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Sequenzen festgemacht werden. So war die Bewertungsgenauigkeit beim Staging mit und ohne Kontrastmittel ähnlich: 72% Genauigkeit ohne Kontrastmittel und 68% mit

Anreicherung. Bei der Erkennung von Tumoren war die T1 gewichtete mit Kontrastmittel angereicherte Sequenz jedoch aussagekräftiger (Okizuka, H. et al, 1997). Ein letztlich etabliertes MRT Standardprotokoll für das lokale Staging bei Patienten mit Rektumkarzinom gibt es in der Literatur bislang nicht. Hochauflösende Magnetresonanztomographie ist in vielen Behandlungszentren bei kolorektalem Karzinom mittlerweile „state of the art“ und die Ergebnisse mit „moderner“ Technik ist wahrscheinlich nur eingeschränkt mit denen in älteren Untersuchungen vergleichbar.

3. Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist der Vergleich verschiedener MRT-Sequenzen zum Staging des Rektumkarzinom, die mit MRT Scanner neuer Bauart akquiriert wurden. Insbesondere wird die Genauigkeit der Magnetresonanztomographie zur Vorhersage eines wandüberschreitenden Wachstums im Vergleich zur Histologie untersucht sowie native und kontrastgestützte MR-Bilder vergleichend analysiert.

B. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 91 Patienten der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar retrospektiv ausgewertet. Alle Untersuchungen wurden im Institut für radiologische Diagnostik im Klinikum Rechts der Isar in München durchgeführt; berücksichtigter Zeitraum ist August 1999 bis Oktober 2003. Die demographischen Daten sind in der Tabelle B 1 aufgelistet.

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	91	64	27
prozentualer Anteil	100%	70%	30%
Altersmedian	62 ± SD	62 ± SD	62 ± SD

Tabelle B 1

Die Patienten wurden einer neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie zugeführt. Einschlusskriterium für eine Behandlung innerhalb eines neoadjuvanten Therapiekonzepts waren ein bioptisch gesichertes Rektumkarzinom mit wandüberschreitendem Wachstum (cT3), mit und ohne lokoregionären Lymphknotenbefall (N0/N+). Zudem durften die Patienten nicht in Form einer Chemotherapie oder Strahlentherapie vorbehandelt und nicht an einem Zweittumor erkrankt sein.

Das Behandlungskonzept sah eine neoadjuvante Radiochemotherapie nach folgendem Schema vor: Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45 Gray in 25 Fraktionen a 1,8 Gray kontinuierlich über fünf Wochen von Montag bis Freitag; parallel dazu wurde eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (250 mg/ m² Körperoberfläche/ Tag) appliziert.

Nach Restaging des Tumors wurden die Patienten operiert, wobei die Operation nach Lage des Tumors als kontinenzerhaltende anteriore Rektumresektion bei Tumoralage im oberen oder mittleren Rektumdrittel oder als abdominoperineale Rektumexstirpation bei Lokalisation in unteren Rektumdrittel nach Miles erfolgte.

Der pathologische Befund des Rektumsresektats bzw. Amputats wurde als Goldstandard verwendet. Patienten, bei denen Teile der Therapie nicht vollständig durchgeführt werden konnte, wurden nicht berücksichtigt.

2. Methoden

2.1. Terminierung

Im Rahmen des Tumorstagings wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Nach Abschluss des Stagings wurde die neoadjuvante Radiochemotherapie begonnen. Das präoperative Tumorrestaging erfolgte im Median 12 Wochen (9 - 19 Wochen) nach dem Primärstaging. Die untersuchten Parameter und die Untersuchungsdurchführung waren für beide Untersuchungen identisch. Die Operation erfolgte im Median 11 Tage (4-27 Tage) nach dem Tumorrestaging.

2.2. MRT - Untersuchungsmodalitäten

Für die MRT-Untersuchung diente ein 1,5 Tesla MR-Scanner „Gyrosan NT“ der Firma „Philips Medical Systems“, Niederlande. Vor Untersuchungsbeginn wurde das Rektum mit Ultraschallgel in Kombination mit dem eisenhaltigen Kontrastmittel „Lumirem“ (Guerbet GmbH, Deutschland) im Mischungsverhältnis 10:1 als negativ Kontrastmittel gefüllt. Die rektale Füllung wurde manuell mit Hilfe von 60ml Spritzen appliziert.

Die Schnittführungen der MRT wurden für alle Sequenzen sagittal und axial entlang der Tumorchauptachse ausgerichtet. Die Schichtdicke betrug 6 mm bei einem „interslice gap“ von 10%. Zunächst wurden T2 danach T1 nativ Schichtserien angefertigt. Nach Bolus-Applikation von Gadolinium (Magnevist, Gd-DTPA, Schering AG, Berlin, Deutschland) intravenös (0,2 ml / kg Körpergewicht) als Kontrastmittel wurden die T1 + KM Schichtserien angefertigt.

Direkt vor der Untersuchung wurde zur Verminderung von Artefakten die Darmmotilität durch die Gabe von 20 mg Buthylscopolaminiumbromid (Buscopan: Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim, Deutschland) reduziert. Bei Kontraindikationen wie Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie wurde alternativ Glukagon (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dänemark) appliziert, sofern kein Diabetes mellitus vorlag. Die Untersuchungsdauer beträgt in etwa 45 min.

Die Sequenzparameter waren folgendermaßen festgelegt:

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	Flip (°)	Echo Train (n)	NSA (n)	Matrix (pixel)	SL (mm)	FOV (mm)	Dauer (min)
Lokalizier	shortest	20	90	-	1	256	6-8	250/100	1-2
T1	456-633	13-26	90	-	1	512	5-6	160/80	3-4
T2	2500	120	90	14	1	512	5-6	250/100	3-4

Abkürzungen: T1: T1-gewichtete spin-echo (SE) Sequenz in gekippt axialer oder sagittaler Orientierung; T2: T2-gewichtete fast-spin-echo (FSE) Sequenz in gekippt axialer oder sagittaler Orientierung. TR: Repetitionszeit; (für die T2 FSE ist die effektive Echozeit im Zentrum des k-Raumes angegeben); Matrix: Anzahl der Bildpunkte; Flip: Flipwinkel; Echo Train: Echo-train-length; NSA: Anzahl der Wiederholungen; SL: Schichtdicke; FOV: field-of-view; Dauer: Akquisitionsdauer für die Sequenz.

3. Auswertung

Die MRT-Bilder wurden von zwei erfahrenen Radiologen ohne Kenntnisse des pathologischen Befundes beurteilt. Die Befundung fand im Konsens statt. Die Ergebnisse wurden in einen dafür vorgegebenen, für alle Patienten identischen Auswertungsbogen eingetragen. Für das Tumorstaging und das Restaging wurde der gleiche Auswertungsbogen herangezogen und die Bilder nach den selben Kriterien befundet. Unter anderem wurden folgende Daten erhoben: das Tumorstadium, das befallene Rektumsegment, die kраниokaudale Tumorausdehnung, die maximale Wanddicke, sowie das Nodalstadium.

Das T-Stadiums des Tumors wurde für die Sequenzen T2, T1 und T1+Gd jeweils getrennt untersucht und bewertet. In Zusammenschau aller Sequenzen wurde dann eine abschließende Bewertung erstellt. Erhobene Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen.

3.1. Tumorinfiltration

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach der TNM Klassifikation (nach UICC '97)

MRT:

T 1: Tunica muscularis nicht infiltriert

T 2: Tumor infiltriert die Tunica muscularis

T 3: Tumordinfiltration über die Tunica muscularis hinaus in das Mesorektum

T4: Infiltration anderer Organe

3.2. Evaluierung der Tumorausdehnung in der MRT

Die kraniokaudale Tumorausdehnung wurde auf allen MRT-Aufnahmen vor und nach neoadjuvanter Therapie vermessen. Zur Bestimmung der maximalen Wanddicke wurden axiale Aufnahmen wiederum vor und nach neoadjuvanter Therapie vermessen. Die Festlegung des T-Staging wurde anhand einer Konfidenzskala von 1–5 ermittelt. Dabei wurde der radiologische Befund bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines wandüberschreitenden Tumorwachstums folgendermaßen eingeordnet: 1= sichere Wandüberschreitung, 2= wahrscheinliche Wandüberschreitung, 3= fragliche Wandüberschreitung, 4= Wandüberschreitung wenig wahrscheinlich, 5= sicher keine Wandüberschreitung, x= Aufnahme nicht verwertbar.

Skalenwerte 1 - 3 wurden als wandüberschreitendes Tumorwachstum, also T3 angesehen; 4 und 5 wurden als T2 Tumore eingestuft.

3.3. Lymphknoteninfiltration

Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 mm wurden im MRT als infiltriert betrachtet. Die Beurteilung des Lymphknotenbefalls richtete sich ebenfalls nach der TNM Klassifikation.

3.4. Pathologie

Die pathologische Untersuchung wurde im Institut für Pathologie der Technischen Universität München vorgenommen. Das gewonnene Resektionsmaterial wurde zunächst gereinigt und 24 Stunden in Formalin fixiert. Anschließend wurden die Präparate in Paraffin eingebettet, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und unter 25- bis 400-facher Vergrößerung mikroskopisch betrachtet.

4. Bildbeispiele

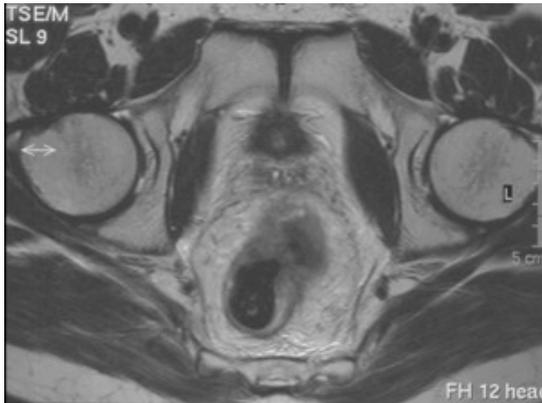


Abb. B1: T2-Sequenz eines T3-Tumors

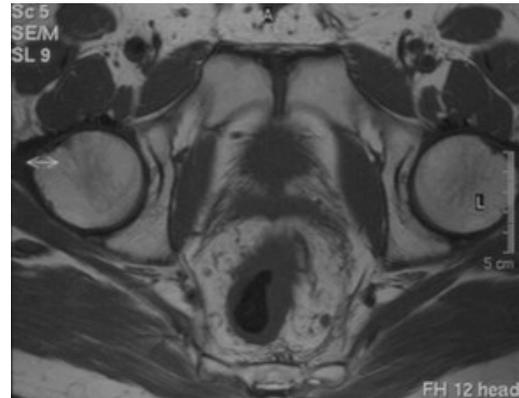


Abb. B2: T1 nativ Aufnahme eines T3-Tumors

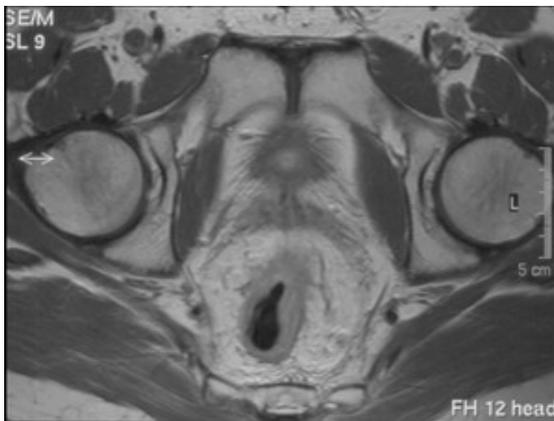


Abb. B3: T1 + Gd –Sequenz eines T3 Tumors

Abbildung B1-B3:

Es liegen die Aufnahmen eines T3-Tumors in axialer Schichtung vor:

Im Vergleich zu der T2-Aufnahme zeigt sich in der T1 am deutlichsten die Wandüberschreitung des Tumors in das umliegende Fettgewebe, allerdings besteht hier keine Möglichkeit der Differenzierung der Wandschichten, wie sie in der T2 (B1) und T1+Gd (B3) möglich ist. Es zeigt sich in der T1 gewichteten Sequenz mit Gd-DTPA eine semizirkuläre Wandverdickung des Rektum, die max. ca. 1 cm misst. Es besteht eine unscharfe Randbegrenzung des wandverdickten Rektum zum umgebenden Fettgewebe. Zusätzlich Nachweis spikulärer Ausläufer in das Fettgewebe. Aufgrund der erkennbaren Wandüberschreitung wurde das Tumorstadium im Abgleich mit dem pathologischen Befund korrekt als T3 gewertet.

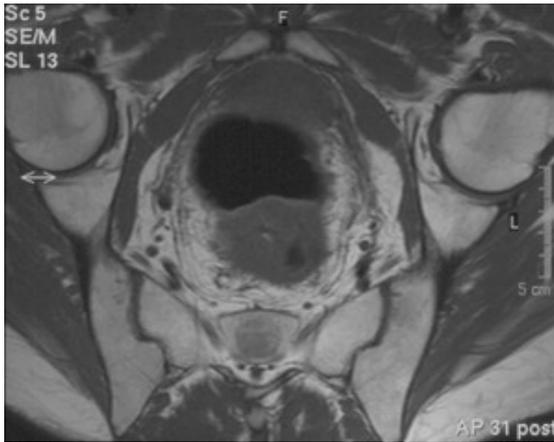


Abb. B4: T1 nativ Aufnahme eines T4 Tumors

Abb. B4: T1 gewichtete Sequenz in axialer Schichtung. Deutliche Wandverdickung des Rektum. Trotz rektaler Füllung mit negativ Kontrastmittel ist nur noch ein geringes Residuallumen im Rektum nachweisbar. Die deutliche Wandverdickung des Rektum, die max. 3,5 cm beträgt, zeigt teils eine inhomogene Binnenstruktur. Der Tumor liegt der Blasen hinterwand breitbasig ohne abgrenzbare Fettschicht zwischen Blasen hinterwand und Tumor an. Dorsal und lateral des Tumor lässt sich die mesorektale Faszie als feine linienförmige Struktur abgrenzen.



Abb. B5: T2 Sequenz in sagittaler Schichtung



Abb. B6: T1 nativ Sequenz in sagittaler Schichtung

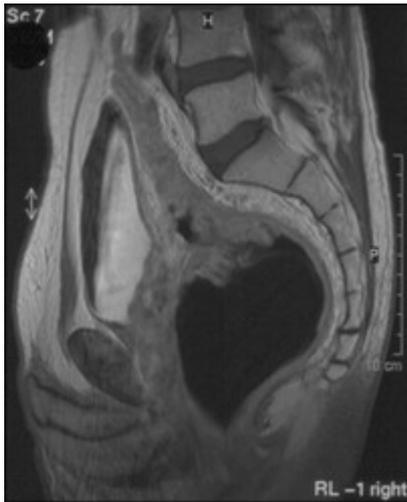


Abb. B7: T1 + Gd – Sequenz in sagittaler Schichtung

Abbildung B5-7:

Sagittale Schichtserien eines Rektumtumors im mittleren Drittel. Der Abstand zum Eingang des Analkanals ist in dieser Orientierung besonders gut festzulegen. Ein wandüberschreitendes Tumorwachstum ist in keiner der Sequenzen nachweisbar. Alle Untersuchungen wurden mit negativem Kontrastmittel durchgeführt, um eine Distension des Rektum und eine gute Abgrenzbarkeit der Rektumwand zu erreichen. Eine Differenzierung einzelner Wandschichten ist auf der Basis der nativen T1 - Aufnahmen (B6) wiederum nicht möglich.

5. Statistische Auswertung

Alle angegebenen Mittelwerte sind arithmetische, außerdem wurden die Standardabweichungen in üblicher Weise ermittelt. Die Genauigkeit der MRT zur Ermittlung der lokalen Wandüberschreitung des Tumors wurde nach den folgenden statistischen Definitionen ermittelt:

Sensitivität:

Sensitivität = richtig Positive / richtig Positive + falsch Negative

Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der eine vorhandene Wandüberschreitung auch als solche erkannt wird.

Spezifität:

Spezifität = richtig Negative / richtig Negative + falsch Positive

Unter Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der eine fehlende Wandüberschreitung als solche nachgewiesen wird.

Der positive prädiktive Wert:

PPV = richtig Positive / richtig Positive + falsch Positive

Der positive prädiktive Wert eines Befundes sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Wandüberschreitung tatsächlich vorliegt, wenn der Befund positiv ist.

Der negative prädiktive Wert:

NPV = richtig Negative / richtig Negative + falsch Negative

Der negative prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Wandüberschreitung tatsächlich *nicht* vorliegt, wenn der Befund negativ ist.

Die PAC (predictive accuracy):

PAC = richtig Positive + richtig Negative / richtig Positive + richtig Negative + falsch Positive + falsch Negative

Die gesamte prädiktive Genauigkeit sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit Patienten mit und ohne wandüberschreitenden Tumor als richtig erkannt werden, wenn der Befund positiv bzw. negativ ist.

Der Vergleich zwischen den Gruppen bzw. Untersuchungsverfahren wurde unter Zuhilfenahme einer Vierfeldertafel durchgeführt. Als Maß für das Signifikanzniveau wurde der p-Wert auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle p-Werte sind zweiseitig.

Korrelationskoeffizient nach Spearman

Für die Korrelation zwischen den T-Stadien gemäß dem histologischen Goldstandard und dem MRT wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman benutzt.

Kappa-Statistik

Für den Vergleich der diskreten Tumorstadien mit verschiedenen Methoden oder im Vergleich zur Histologie wurde die Cohens-Kappa Statistik verwendet. Diese Methode berechnet ein Maß für die Übereinstimmung nominaler trennscharfer Werte unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Übereinstimmung (Cohen 1960 und 1968). Der Wert null entspricht hierbei einer zufälligen Übereinstimmung (theoretisch sind auch Werte bis -1.0 bei fehlender Übereinstimmung möglich). Der maximale Wert beträgt 1.0 und entspricht einer kompletten Übereinstimmung. Entsprechend werden Werte von $0-0.25$ als geringe, $0.25-0.50$ als mäßige, $0.50-0.75$ als gute und Werte ab $0.75-1.00$ als sehr gute Übereinstimmung betrachtet.

χ^2 – Test

Für den Vergleich der overall predictive accuracy wurde der Pearson χ^2 – Test durchgeführt. Die Ergebnisse werden als χ^2 – Wert, Anzahl der Freiheitsgrade und als p-Wert angegeben.

ROC Analyse (Receiver Operating Characteristic)

Als weitere statistische Methode wurde die Receiver Operator Characteristics (ROC) Analyse zur Evaluation der Daten auf der Basis des unter Kapitel C.2.4 und C.3.4 beschriebenen 5 Punkte Score Systems für die Sicherheit (Konfidenz) eines wandüberschreitenden Tumorwachstums verwendet. Diese wurde von CE Metz erstmalig beschrieben und erlaubt neben der Berechnung der area under the curve (AUC) auch den statischen Vergleich der Flächen, die den verschiedenen Methoden bzw. MRT Sequenzen erreichbar waren (Metz, 1986). Die Ergebnisse werden als Fläche unter der Kurve, p-Wert und 95% Konfidenz-Intervall angegeben.

C. Ergebnisse

1. Häufigkeitsverteilung des T – Stadiums

Die Auswertung der MRT – Untersuchung nach erfolgter neoadjuvanter Therapie und unmittelbar vor der Operation ergab folgende Verteilung. Die Befundung erfolgte hierbei im Consensus für alle Sequenzen.

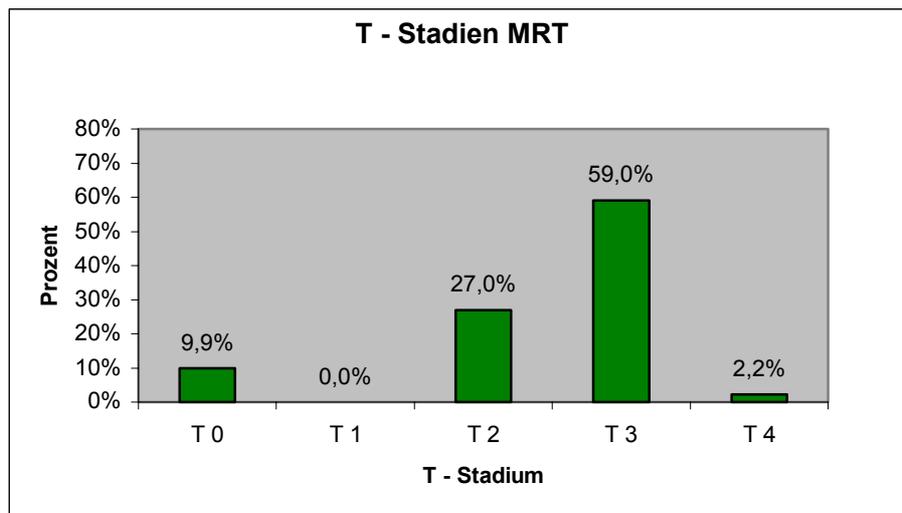


Tabelle C 1: Verteilung Tumorstadium im MRT im Consensus

Die Lymphknoteninfiltration war wie folgt auf die einzelnen Stadien verteilt.

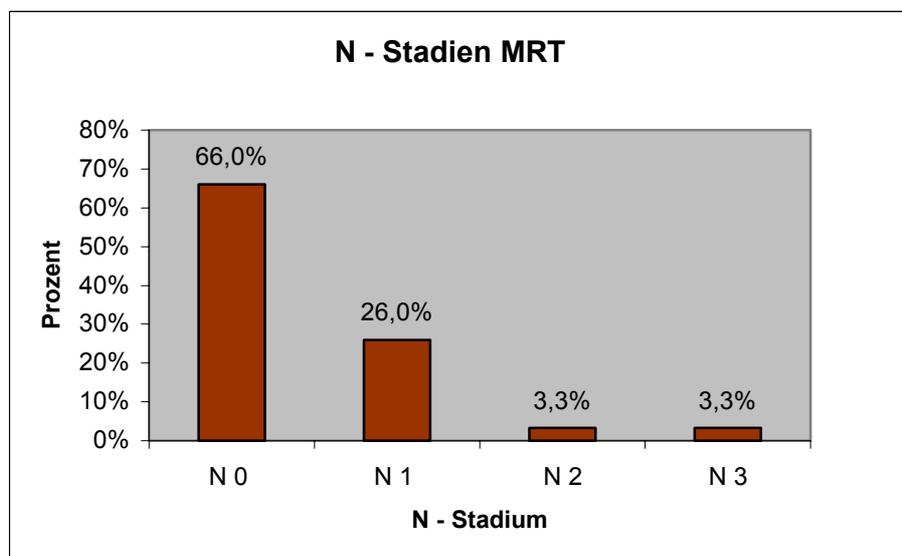


Tabelle C 2 : Verteilung N – Stadium MRT im Consensus

1.1. Häufigkeitsverteilung einzelner Sequenzen

Anhand der nachfolgenden Tabellen soll veranschaulicht werden, inwieweit die Beurteilung der einzelnen Sequenzen variiert. Den Untersuchern lag jeweils nur eine Bilderserie vor, entweder T1 + Gd, T1 nativ oder T2.

1.1.1. T1 + Gd

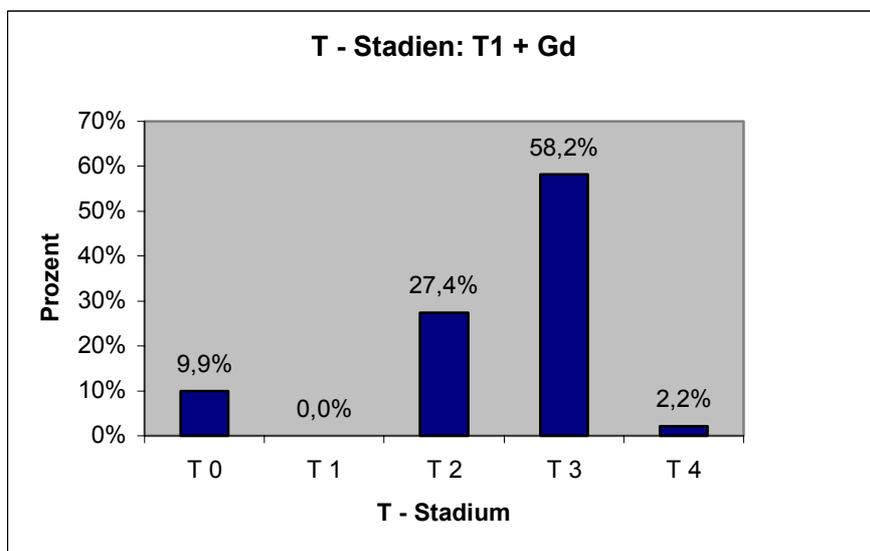


Tabelle C 3: T–Stadien T1 + Gd

Die Ergebnisse der Auswertung der kontrastmittelverstärkten Aufnahmen zeigt nur geringfügige Abweichungen von der Gesamtbeurteilung.

1.1.2. T1 nativ Sequenz

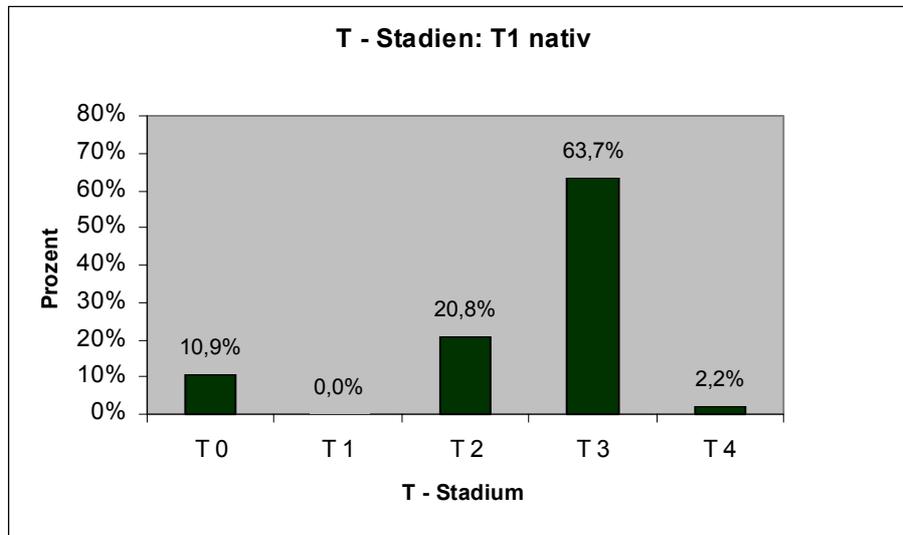


Tabelle C 4: T-Stadien T1 nativ

Bei der alleinigen Bewertung von T1 nativ Aufnahmen (Tabelle C4) zeigt sich im Vergleich zur Gesamtbeurteilung (Tabelle C1) ein um 4,7% höherer Anteil an T3 Tumore, die Zahl der T2 Tumore ist 6,2% geringer.

1.1.3. T2 - Sequenz

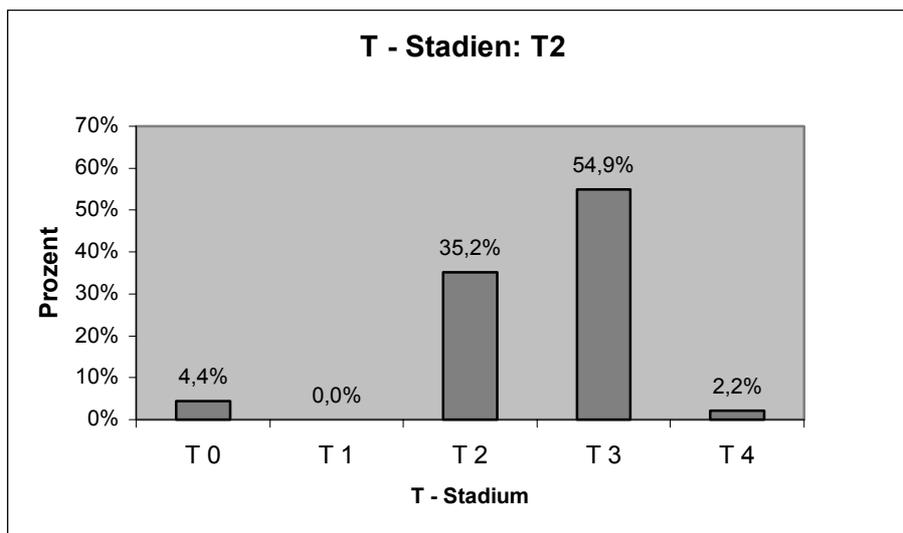


Tabelle C 5: T-Stadien T2

Bei der alleinigen Bewertung der T2 Sequenzen (Tabelle C5) zeigt sich mit 4,4% ein deutlich geringerer Anteil an T0 Stadien. Ebenso finden sich weniger T3 Tumore mit 54,9% vs. 59,0% in der Gesamtbeurteilung (Tabelle C1). Signifikant mehr Tumore wurden jedoch als T2

Tumor bewertet – 35,2% der Fälle wurden hier als T2 Tumor gewertet während in der Gesamtbeurteilung nur 27,0% aller Tumore als T2 angesehen wurden.

2. Pathologische Stadienverteilung - Goldstandard

Die Stadieneinteilung der lokalen Ausbreitung der Tumore nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wurde anhand der pathologischen Präparate festgelegt. Für die Verteilung der Karzinome ergaben sich in der Pathologie folgende Anteile:

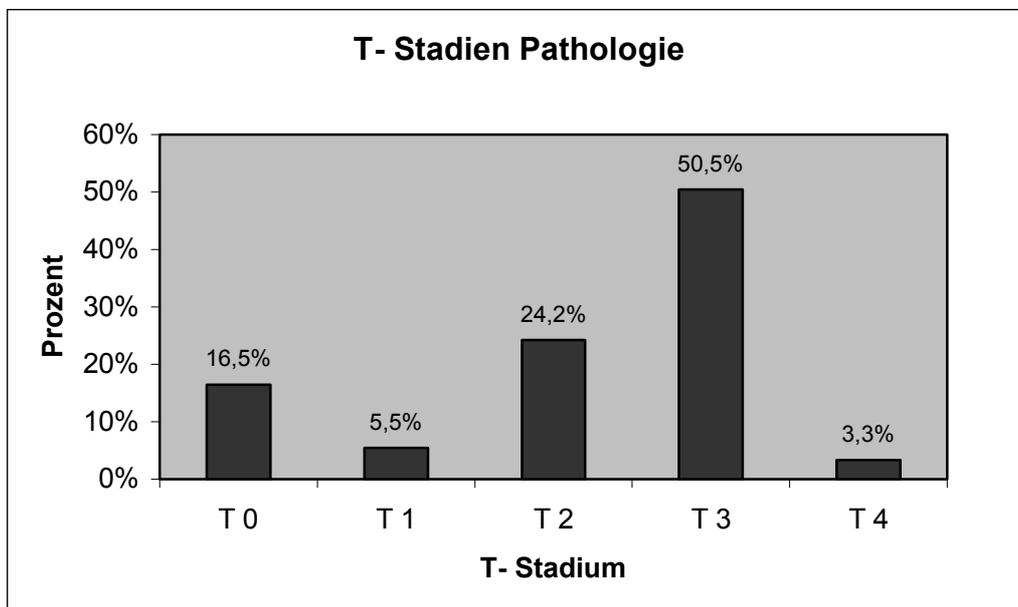


Tabelle C 6: Verteilung der Tumorstadien in der Pathologie

Wie in Tabelle C 6 zu sehen, lag bei über der Hälfte der Tumore zum Zeitpunkt der Operation nach neoadjuvanter Therapie ein T3 Stadium vor. Im Vergleich zur MRT-Beurteilung finden sich hier deutlich mehr T0 und T1 Tumore, während tatsächlich weniger T3 Tumore vorliegen.

Tabelle C 2 veranschaulicht die Verteilung der Lymphknotenstadien nach neoadjuvanter Radiochemotherapie:

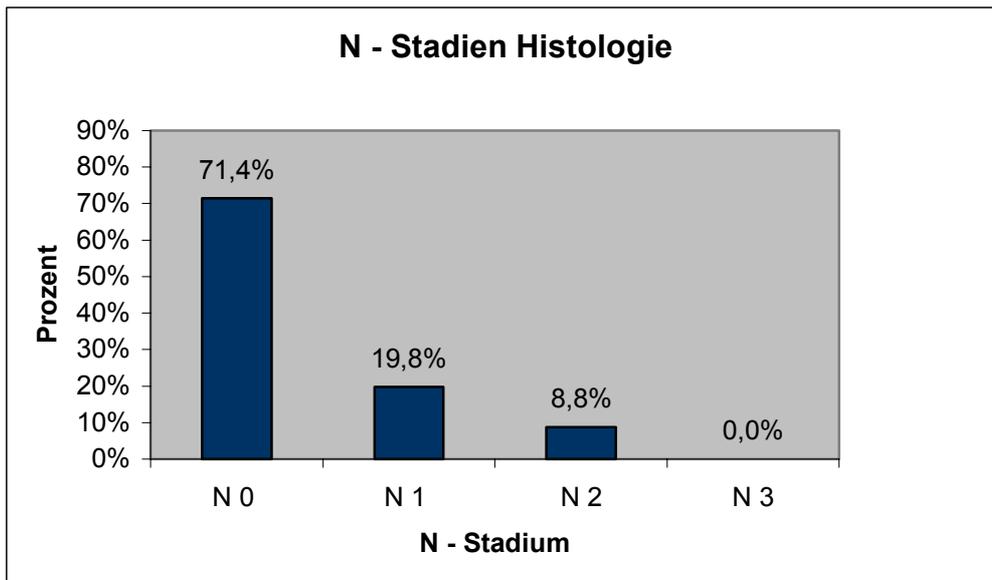


Tabelle C 7 : Verteilung der Nodalstadien

Es ist ersichtlich, dass in über 70% der Fälle keine regionalen Lymphknotenmetastasen vorliegen, obwohl sich zum Untersuchungszeitpunkt in gut 50% der Fälle bereits eine Wandüberschreitung feststellen ließ.

3. Evaluation des MRT-Staging

3.1. Evaluation des gesamten MRT-Staging im Abgleich zur Pathologie

Die Übereinstimmungen in der Beurteilung des T-Stadiums mit Hilfe der MRT sind der Tabelle C 8 zu entnehmen. Die Anzahl der korrekt bewerteten Tumore ist grau unterlegt, ein Overstaging bzw. Understaging ist jeweils oberhalb bzw. unterhalb abzulesen.

		MRT im Consensus					
		n	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4
Pathologie	15	T 0	7	0	3	4	0
	5	T 1	0	0	2	3	0
	22	T 2	2	0	14	6	0
	46	T 3	0	0	6	40	0
	3	T 4	0	0	0	1	2

Tabelle C 8: Verteilung der Tumorstadien

Hieraus ergibt sich eine gesamte Übereinstimmung der MRT – Befunde mit den pathologischen Befunden von 69,2%. Ein Overstaging fand sich bei 19,8% der Fälle; ein understaging bei knapp 10%. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung lag bei 0,50 (0,36-0,66). Hinsichtlich der Wandüberschreitung, der Differenzierung zwischen T2 und T3 Tumore, gab es in der MRT in 6 von 58 Fällen ein Overstaging; in 8 Fällen kam es zu einem Understaging.

Bei der statistischen Auswertung fanden sich für die Magnetresonanztomographie die in der Tabelle C 9 dargestellten Werte. Die Bewertung richtet sich nach der korrekt erkannten Wandüberschreitung des Tumors. Die Beurteilung und die Bewertung berücksichtigen alle MRT-Sequenzen.

	Wert	Anzahl (n)
Sensitivität	88 %	43/49
Spezifität	69 %	29/42
PPV	77 %	43/56
NPV	83 %	29/35
PAC	79 %	72/91

Tabelle C 9: statistische Auswertung MRT T-Stadien

3.2. Evaluation einzelner MRT-Sequenzen

In den nachfolgend aufgeführten Tabellen sind die Bewertungsergebnisse der einzelnen MRT-Sequenzen aufgeführt.

3.2.1. T-Stadien in der T1 + Gd Sequenz

		MRT - T1+Gd					
		N	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4
Pathologie	15	T 0	7	0	3	4	0
	5	T 1	0	0	2	3	0
	22	T 2	2	0	14	6	0
	46	T 3	0	0	6	39	0
	3	T 4	0	0	0	1	2

Tabelle C 10: Verteilung der Tumorstadien T1 + Gd

Hinsichtlich der Wandüberschreitung weist die Betrachtung der Sequenz T1+Gd ein Overstaging in 6 Fällen auf; ein Understaging in 8 von 58 Casus. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung lag bei 0,49 (0,34-0,64). Diese Ergebnisse sind nahezu identisch mit der Beurteilung im Consensus.

	Wert	Anzahl (n)
Sensitivität	86 %	42/49
Spezifität	67 %	28/42
PPV	76 %	42/55
NPV	82 %	28/34
PAC	77 %	70/91

Tabelle C 11: statistische Auswertung MRT T 1+ Gd T-Stadien

Für den Vergleich der Sequenz T1+Gd mit dem histopathologischen Goldstandard nahm der χ^2 – Test einen Wert von 111,45 an; bei 12 Freiheitsgraden und einem p-Wert <0,001 an.

3.2.2. T – Stadien in der T 1 nativ Sequenz

		MRT - T1 nativ					
		n	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4
Pathologie	15	T 0	5	0	3	6	0
	5	T 1	0	0	3	2	0
	22	T 2	3	0	4	15	0
	46	T 3	2	0	9	34	0
	3	T 4	0	0	0	1	2

Tabelle C 12: Verteilung der Tumorstadien T1 nativ

Zu anderen Ergebnissen kommt die Auswertung der nicht kontrastmittelunterstützten T1. Overstaging in 15 Fällen, Understaging in 14 Fällen. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung lag bei 0,17 (0,01-0,34). Im Vergleich zur T1+Gd ist das mehr als eine Verdopplung der bezüglich der Wandüberschreitung falsch bewerteter Fälle.

	Wert	Anzahl (n)
Sensitivität	76 %	37/49
Spezifität	43 %	18/43
PPV	62 %	37/60
NPV	62 %	18/29
PAC	62 %	56/91

Tabelle C 13: statistische Auswertung MRT T1 nativ T-Stadien

Für den Vergleich der Sequenz T1 nativ mit dem histopathologischen Goldstandard nahm der χ^2 – Test einen Wert von 74,73 an; bei 12 Freiheitsgraden und einem p-Wert <0,001 an.

3.2.3. T – Stadien in der T2 Sequenz

		MRT - T2					
		n	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4
Pathologie	15	T 0	3	0	5	6	0
	5	T 1	0	1	3	1	0
	22	T 2	1	0	14	7	0
	46	T 3	0	0	10	35	0
	3	T 4	0	0	0	1	2

Tabelle C 14: Verteilung der Tumorstadien T2

In der Sequenz T2 zeigt sich ein Overstaging bezüglich der Wandüberschreitung in 7 Fällen, 10 TNM T3 Tumore wurden präoperativ als T2 Tumor bewertet. Der Kappa-Wert lag bei 0,38 (0,23-0,53). Somit zeigt sich auch wiederum eine etwas geringere Übereinstimmung als in der T1+Gd.

	Wert	Anzahl (n)
Sensitivität	78 %	38/49
Spezifität	67 %	28/42
PPV	73 %	38/52
NPV	72 %	28/39
PAC	73 %	66/91

Tabelle C 15: statistische Auswertung MRT T2 T-Stadien

Für den Vergleich der Sequenz T2 mit dem histopathologischen Goldstandard nahm der χ^2 – Test einen Wert von 102,32 an; bei 16 Freiheitsgraden und einem p-Wert <0,001 an.

3.3. MRT-Sequenzen im Vergleich

3.3.1. T 1 + Gd versus T 1

Der Vergleich der T 1 Sequenz mit Kontrastmittel (Gadolinium) mit der nativen T 1 Sequenz führte zu den folgenden Werten:

	T 1 gad	T 1
Sensitivität	86 %	76 %
Spezifität	67 %	43 %
PPV	76 %	62 %
NPV	82 %	62 %
PAC	77 %	62 %

Tabelle C 16: MRT T 1 gad versus MRT T 1

Hierbei ist anhand der Ergebnisse zu erkennen, dass die Kontrastmittel unterstützte Sequenz bessere Ergebnisse bezüglich der Sensitivität, Spezifität, des PPV, des NPV und der PAC liefert. Vor allem schneidet die T1 nativ für die Spezifität sehr schlecht ab.

3.3.2. T 1 versus T 2

Ein Vergleich der statistischen Ergebnisse für T 1 nativ- und T 2-Aufnahmen ist in Tabelle C 15 dargestellt:

	T 1	T 2
Sensitivität	76 %	78 %
Spezifität	43 %	67 %
PPV	62 %	73 %
NPV	62 %	72 %
PAC	62 %	73 %

Tabelle C 17: MRT T 1 nativ versus MRT T 2

Im Vergleich der T1 nativ mit der T2 sind ebenso deutlich bessere Ergebnisse mit der T2 gewichteten Sequenz festzustellen.

3.3.3 T 1 + Gd versus T 2

Die Gegenüberstellung von kontrasthaltigen T 1 Aufnahmen und T 2 Darstellungen ist in Tabelle C 16 zusammengefasst:

	T 1 gad	T 2
Sensitivität	86 %	78 %
Spezifität	67 %	67 %
PPV	76 %	73 %
NPV	82 %	72 %
PAC	77 %	73 %

Tabelle C 18: MRT T 1 gad versus MRT T 2

Vergleichend für die kontrasthaltigen T1 Sequenzen und die T2 Wichtung lässt sich feststellen, dass die Kontrastmittel verstärkte Sequenz für die Sensitivität und den negative predictive value etwas bessere Ergebnisse liefert. PPV, PAC unterscheiden sich weniger deutlich. Die Spezifität ist für beide Sequenzen mäßig. Beide Sequenzen neigen also zu einer Überschätzung der Tumorausdehnung.

3.4. Korrelationskoeffizient nach Spearman

Hinsichtlich des Korrelationskoeffizienten nach Spearman lässt sich insgesamt feststellen, dass jede der Sequenzen mit der Pathologie bezüglich der T-Stadien korreliert. Die Höhe der Korrelation ist jedoch in den einzelnen Sequenzen unterschiedlich. Die Sequenz T1 + Gd korreliert nach Spearman mit 0,606 mit der Pathologie. Hierbei ist der p-Wert $< 0,001$. Die Sequenz T2 korreliert nach Spearman mit 0,484 mit dem Goldstandard ($p < 0,001$). Für die T1 nativ ließ sich ein Korrelationskoeffizient von 0,350 ermitteln, bei einem p-Wert = 0,001.

Spearman's rho			T1 + Gd	T1 nativ	T2
	Pathologie				
		Correlation Coefficient	0,606	0,350	0,484
		Sig. (2-tailed)	<0,001	0,001	<0,001
		N	89	89	89

Die Korrelation ist auf der 0.01 Ebene signifikant.

Tabelle C 19: Korrelationskoeffizient nach Spearman

3.5. ROC Analyse

Die ROC Analyse wurde als Verfahren zur Beurteilung der Konfidenz der Wandüberschreitung in den einzelnen MRT-Sequenzen verwendet.

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error(a)	p-Wert	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
T1 + Gd	0,782	0,050	<0,001	0,684	0,880
T1 nativ	0,635	0,059	0,028	0,519	0,751
T2	0,747	0,053	<0,001	0,643	0,850

Tabelle C 20: ROC Analyse

Die ROC Analyse nimmt für die Fläche unter der Kurve (Area under the curve) für die T1 + Gd und für die T2 einen deutlich größeren Wert an als für die T1 nativ Sequenz. Mit einer Fläche unter der Kurve (Area under the curve) von 0,782 ist außerdem die T1 + Gd auch noch etwas höher als die T2 mit 0,747. Die Unterschiede zwischen den Flächen unter der Kurve sind statistisch allerdings nicht signifikant. Die Konfidenzintervalle überlappen deutlich.

Die Resultate werden durch die folgende Grafik veranschaulicht.

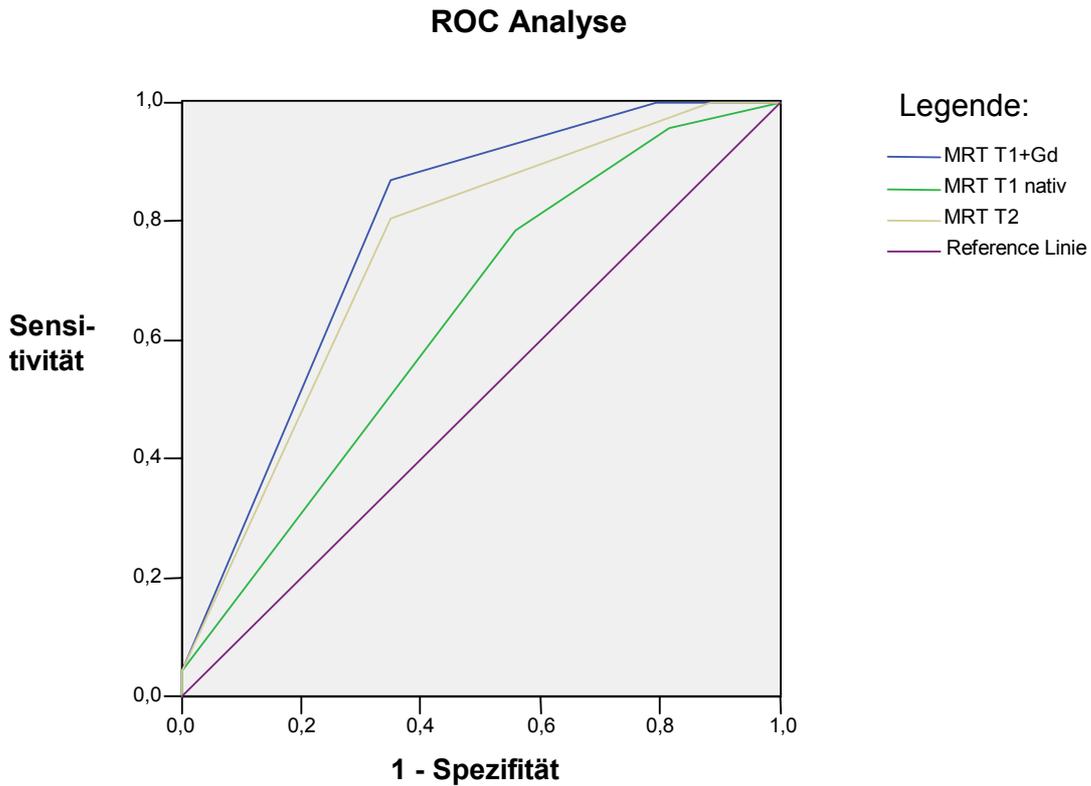


Abb. C 1: ROC Analyse

4. Detektion der Lymphknoteninfiltration

Befundübereinstimmungen bei der Beurteilung des N-Stadiums mit Hilfe der MRT sind in Tabelle C 17 zu erkennen. Die Anzahl der korrekt bewerteten Lymphknotenbeteiligung ist grau unterlegt, ein Overstaging bzw. Understaging ist oberhalb respektive unterhalb abzulesen. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung lag bei 0.35 (0.18-0.54).

		MRT			
		N 0	N 1	N 2	-
Histologie	n				
	65	N 0	51	11	2
	18	N 1	6	10	2
	8	N 2	3	3	2
	-	-	-	-	-

Tabelle C 21: Korrelation der MRT-Befunde mit der Histologie

Aus vorliegenden Daten ergibt sich eine gesamte Übereinstimmung von 68%. Ein Overstaging lag in 18% der Fälle vor, sowie ein Understaging in 13% der Fälle. In einem Fall konnte keine Aussage getroffen werden.

	Wert	Referenz
Sensitivität	65 %	17/26
Spezifität	78 %	51/65
PPV	57 %	17/30
NPV	85 %	51/60
PAC	75 %	68/91

Tabelle C 22: statistische Auswertung MRT N-Stadien

Die statistische Auswertung ergab für die Magnetresonanztomographie die in Tabelle C 19 dargestellten Werte. Der statistischen Auswertung liegt die Abgrenzung eines positiven Nodalstatus ($\geq N 1$) von einem negativen Nodalstatus ($< N 1$) zugrunde.

5. Beispiele für falsch positive und falsch negative Befunde

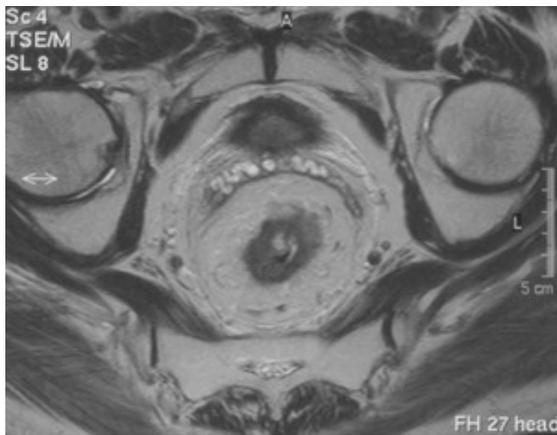


Abb. C 2: T2 Sequenz in axialer Schichtung

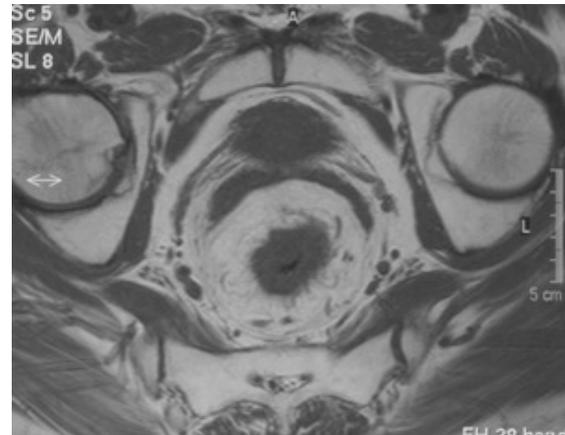


Abb. C 3: T1 nativ Sequenz in axialer Schichtung

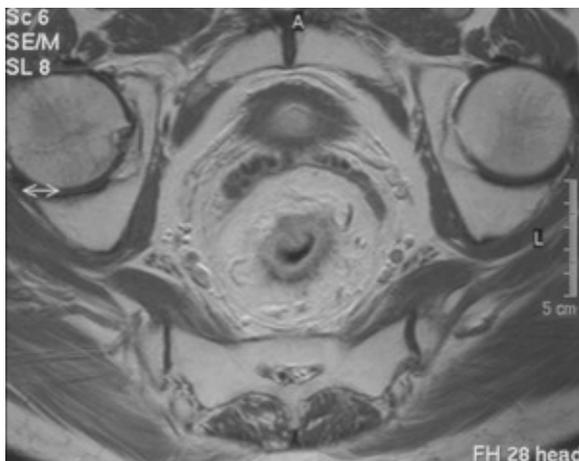


Abb. C 4: T1+ Gd Sequenz in axialer Schichtung

Die Abbildungen C1 – C3 zeigen einen falsch negativen Befund:

In allen Sequenzen zeigt sich eine deutliche zirkuläre Verdickung der Rektumwand.

In der T2 (C1) und T1 + Gd (C3) Sequenz zeigt sich der Tumor zwar nicht scharf zum umliegenden Gewebe abgegrenzt, allerdings sind Tumorausläufer in das umliegende Fettgewebe nicht abgrenzbar. In der T1 nativ Sequenz (C2) zeigen sich hingegen spikuläre Ausläufer in das Fettgewebe, die wohl durch die Kontrastmittelgabe in der kontrastverstärkten Sequenz maskiert wurden. In der T2-Sequenz wurden möglicherweise die Tumorausläufer durch umgebendes Ödem (in T2 signalreich) im signalreichen Fettgewebe maskiert. Aufgrund der vorangegangenen Strahlentherapie wurden die strahligen Ausläufer des Tumor in das umliegende Fettgewebe nicht als Wandüberschreitung gewertet, sondern als postradiogene Wandveränderung. Tumorstadium im MRT-Befund somit T2; der pathologische Befund ergab ein T3 – Stadium.



Abb. C 5: T2 Sequenz in axialer Schichtung

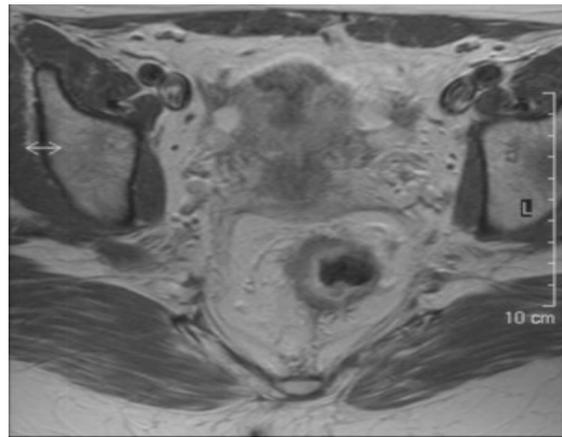


Abb. C 6: T1 + Gd Sequenz in axialer Schichtung

Die Abbildungen C4 und C5 zeigen einen falsch positiven Befund:

Es zeigt sich in beiden Sequenzen (C4 und C5) eine semizirkuläre Wandverdickung des Rektum. In der T2-Sequenz (C4) zeigt sich der Tumor relativ scharf abgegrenzt zum umliegenden Fettgewebe. In der kontrastverstärkten T1-Sequenz (C5) zeigt sich neben der deutlichen Kontrastmittelanreicherung an der Rektumwand eine deutlich unscharfe Begrenzung des Tumors zum umliegenden Fettgewebe, es lassen sich auch kleine spikuläre Tumorausläufer in das Fettgewebe nachweisen. Tumorstadium somit T3, der pathologische Befund ergab ein T2-Stadium.

D. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten wurden deutliche Verbesserungen in der Therapie des kolorektalen Karzinoms erzielt. Ein besseres Verständnis der Erkrankung, standardisierte chirurgische Techniken wie die TME und modernes, verbessertes chirurgisches Gerät sind als Gründe hierfür anzuführen (Blumberg, D., Ramanathan, R.K. 2002). Zudem führen je nach Tumorstadium differenzierte Therapieschemata zu einer besseren Effizienz der Therapie. Entscheidend für den differenzierten Einsatz individueller Therapieschemata ist letztlich ein zuverlässiges Tumorstaging,

Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten bösartigen Neubildungen. Nahezu die Hälfte dieser Tumore ist im Bereich des Rektums lokalisiert (Butch, 1986; Thoeni, 1991). Die Prognose des Rektumkarzinoms wird von einer Reihe von Faktoren bestimmt. Hierzu zählen unter anderem die Infiltration des Tumors innerhalb der Wandschichten des Rektums und in das mesorektale Fettgewebe (Jass et al, 1989; Harrison et al, 1994; Willett et al, 1999), das Vorhandensein von befallenen Lymphknoten (Wolmark et al, 1986) sowie der Nachweis von Fernmetastasen. Entsprechend werden diese Faktoren in den gebräuchlichen Staging Klassifikationen nach Dukes und auch im TNM System abgebildet. Neuere Studien zeigen zudem, dass auch die Ausdehnung einer Wandüberschreitung des Tumors in das mesorektale Fettgewebe und die Nähe bzw. Infiltration der zirkumferentiellen Resektionsgrenze (CRM) für den betroffenen Patienten von prognostischer Bedeutung ist (Adam et al, 1994; Cawthorn et al, 1990; Slater et al, 2006; Klessen et al, 2006; Tatli et al, 2006).

Die meisten Faktoren der lokalen Tumorausbreitung wurden traditionell mit histopathologischen Methoden untersucht und waren somit in der Regel erst nach der Operation festzulegen. Mit zunehmender Akzeptanz neo-adjuvanter multimodaler Therapiekonzepte gewinnt der Wunsch nach einer exakten präoperativen Festlegung solcher Faktoren an Gewicht. Eine Patientenselektion auf der Basis von individuellen Risikofaktoren soll ermöglicht werden (Barrett et al, 1998). So ließ sich eine Reduktion der Lokalrezidivrate durch eine präoperative Strahlentherapie mit und ohne zusätzliche Chemotherapie nachweisen (Kapiteijn et al, 2001; Medich et al, 2001; Onaitis et al, 2001; Sauer et al, 2004). Ein Teil der positiven Wirkung einer („long-course“) Radiatio und Chemotherapie scheint eher mit einer Verkleinerung des Tumors und einer damit verbesserten Operabilität als mit einem „downstaging“ im engeren Sinne assoziiert zu sein. Andererseits ist der Profit einer neo-

adjuvanten Therapie bei Patienten mit kleineren Tumoren in einer operativ gut zugänglichen Lokalisation möglicherweise geringer und so ist nicht unumstritten, ob in diesen Fällen eine Vorbehandlung und die damit assoziierte Morbidität gerechtfertigt ist (Dahlberg et al, 1998). Ein detailliertes präoperatives Staging mittels bildgebender Verfahren wäre potentiell in der Lage Patienten auf der Basis etablierter Risikofaktoren und dem Grad der Tumorregression zu selektieren bei denen eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors möglich ist.

Verschiedene bildgebende Verfahren zum lokalen Staging des Rektumkarzinoms sind bislang untersucht worden. Hierzu zählen im wesentlichen die Computertomographie (CT), der endoluminale Ultraschall (EUS) und seit einigen Jahren auch die Magnetresonanztomographie (MRT). Prinzipiell ist es nur mit der MRT und dem Ultraschall möglich einzelne Wandschichten des Rektums abzugrenzen und auf diese Weise die Ausdehnung des Tumors in Beziehung zur Tunica muscularis festzulegen. Wegen der geringen Dichteunterschiede der verschiedenen Rektumwandschichten für Röntgenstrahlen ist die CT trotz ihrer überragenden Ortsauflösung nicht in der Lage einzelne Schichten der Rektumwand zu differenzieren. Der endoluminale Ultraschall bietet eine relativ gute Ortsauflösung. Der Einsatz ist jedoch bei stenosierenden Tumoren problematisch oder unmöglich. Zudem besteht bei diesem „real time“ Verfahren eine größere Untersucherabhängigkeit. Insbesondere nach externer Radiatio kann in der EUS eine induzierte Fibrose oder desmoplastische Reaktionen nur schwer von Tumorausläufern unterschieden werden und auf diese Weise zu falsch positiven Befunden führen (Maier et al, 1997).

Beim Staging des Rektumkarzinoms liegt in der MRT, wie auch beim EUS, die größte Problematik in der Überschätzung der Tumorausdehnung und folglich Erhebung von falsch positiven Befunden hinsichtlich eines wandüberschreitenden Tumorwachstums. Ein Unterschätzen der Tumorausdehnung ist hingegen weniger häufig zu beobachten. Falsch positive Befunde im Hinblick auf eine Infiltration des Tumors über die Rektumwand hinaus in des mesorektale Fettgewebe wird in der Literatur hauptsächlich der desmoplastischen Reaktion zugeordnet (Beets-Tan et al, 2004). Diese perirektale Fibrose kommt nach Bestrahlung, aber auch bei nicht bestrahlten Rektumkarzinomen vor und kann zu einer streifigen Infiltration in der Umgebung der Rektumwand führen, die unter Umständen mit einer Tumordinfiltration verwechselt werden kann. Das Vorhandensein solcher Veränderungen kann ebenso die Genauigkeit der Festlegung des Abstandes zur mesorektalen Faszie mittels

MRT negativ beeinflussen bzw. der Abstand unterschätzt werden (Brown et al, 2003). Experimentelle Untersuchungen haben für die äußere muscularis propria und Tumorgewebe auf der Basis von Relaxationszeiten ein nahezu identisches Signalverhalten gezeigt, was letztlich die Festlegung der Tumorausbreitung zusätzlich erschwert (Stollfuss et al, 2006). Nachdem sowohl die Überschreitung der Rektumwand, als auch der Abstand zur Resektionsgrenze als Einschlusskriterien für eine neoadjuvante Radiochemotherapie verwendet werden, kommt der Vermeidung falsch positiver Befunde in der MRT eine besondere Bedeutung zu.

Die bislang veröffentlichten Studien hinsichtlich der Untersuchungsstrategien in der MRT sind inhomogen und lassen keine abschließende Beurteilung bezüglich optimaler Pulssequenzen zu. In den letzten zwei bis drei Jahren wurden einige Studien publiziert, welche die T2-Wichtung in der MRT zur Festlegung der Tumorausdehnung in das mesorektale Kompartiment und die Beziehung des Tumors zu den Wandschichten des Rektums propagieren (Brown et al, 1999; Brown et al, 2004; Beets-Tan et al, 2001; Beets-Tan et al, 2003). Die vorliegende retrospektive Arbeit hatte den systematischen Vergleich von drei MRT-Standardsequenzen (T2, T1 nativ, T1+Gd) zum Staging des Rektumkarzinoms an einem größeren Patientenkollektiv zum Ziel. Insbesondere sollen hierbei Daten zur Wertigkeit von kontrastgestützten Bildern gewonnen werden, deren Wertigkeit im Verhältnis zu nativen MRT Sequenzen immer noch umstritten ist.

Vorhersage eines wandüberschreitenden Tumorwachstums – T-staging

In einer retrospektiven Analyse wurden Patientenuntersuchungen mittels der MRT aus dem Zeitraum 1999 bis 2003 ausgewertet. Insgesamt wurden 91 Patienten nach erfolgter Radiatio und Chemotherapie in die Analyse eingeschlossen. Die kumulative Gesamtgenauigkeit für die Vorhersage eines wandüberschreitenden Tumorwachstums lag unter Berücksichtigung aller Sequenzen bei 88% und war mit den Werten in aktuellen, aber auch älteren Untersuchungen vergleichbar:

Studie	n	Jahr	Wandüberschreitung	Gesamt N-Stadium
Eigene Daten	91	2006	88%	68%
Low et al	48	2003	95%	68%
Vliegen et al	83	2005	69% / 84%	---

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zu histologischen Resultaten bei allen MRT Sequenzen eine Tendenz zur Überschätzung der Wandüberschreitung und damit zu niedriger Spezifität. Betrachtet man die histologischen Ergebnisse so ist nicht bei allen Patienten eine Remission des Tumors nach kombinierter RCTX erkennbar. Nicht selten blieben Residuen, die hinsichtlich ihrer Vitalität in der MRT schwierig einzuschätzen waren. So zeigte sich eine nur mittlere Übereinstimmung aller MRT Sequenzen mit der Histologie für die Vorhersage des genauen T-Stadiums in der Kappa-Statistik. Vor allem zwischen den Stadien T2 und T3 war die Entscheidung schwierig und es wurde wie oben erwähnt oftmals fälschlicherweise ein wandüberschreitendes T3 Stadium angenommen, was in einer relativ niedrigen Spezifität Ausdruck fand. Die Ergebnisse zeigen hinsichtlich der Sensitivität für die Erkennung eines wandüberschreitenden Tumorwachstums für die MRT recht gute Ergebnisse. Der Vergleich der verwendeten MRT Pulssequenzen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den nativen T2 Bildern und den kontrastgestützten T1 Bildern. Die Genauigkeit der nativen T1 Bilder war erwartungsgemäß im Vgl. zu den anderen Sequenzen niedriger.

In der Literatur wird der Wert einer hochauflösenden T2 Sequenz wenig kontrovers diskutiert und ist als Bestandteil eines Standardprotokolls akzeptiert (Bissett, 2001; Brown et al, 1999). Bislang strittig ist jedoch die Frage nach dem zusätzlichen Wert kontrastgestützter MRT Sequenzen für die Diagnostik des Rektumkarzinoms. In der kürzlich veröffentlichten retrospektiven Untersuchung von Vliegen et al wurde der zusätzliche diagnostische Wert der kontrastgestützten T1 Sequenz gegenüber der Verwendung einer T2 Sequenz allein bei insgesamt 83 Patienten untersucht (56 Patienten ohne präoperative Therapie und 27 Patienten nach Radiatio). Die Gesamtgenauigkeit für die Vorhersage eines wandüberschreitenden Tumorwachstums (PAC) war mit 83% für Untersucher 1 und 69% für Untersucher 2 nicht wesentlich verschieden von den vorliegenden Ergebnissen. Auch Vliegen et al konnten keinen signifikanten Vorteil einer zusätzlichen kontrastgestützten T1 Sequenz nachweisen (Vliegen et al, 2005).

In einer Studie mit 32 Patienten fand Okizuka et al keinen Vorteil von fett-supprimierten T1 Bildern nach Kontrastmittelgabe gegenüber den konventionellen T1 und T2 Sequenzen (Okizuka et al, 1993). Obgleich in dieser Untersuchung die Nachweisrate und Abgrenzbarkeit für Rektumkarzinome mit Hilfe von kontrastgestützten Bildern besser war, so zeigte sich auf

der anderen Seiten eine Überschätzung von kleineren Tumoren durch entzündliche peritumorale Reaktionen. Diese Überschätzung war bei T2 Bildern geringer ausgeprägt.

In einer Studie von Maier et al aus dem Jahre 2000 wurde bei 106 Patienten ein besserer Nachweis und eine bessere Abgrenzbarkeit von Rektumkarzinomen durch eine Doppelkontrasttechnik mit intravenöser Gabe von Gadolinium-DTPA und intraluminaler Gabe von Ferrestine mit Ultraschallgel dokumentiert (Maier et al, 2000). Problematisch war jedoch auch in dieser Studie der hohe Anteil an falsch positiven Befunden. Es fand sich ein overstaging bei sechs von 10 Tumoren auf T1 Level sowie 13 von 22 Tumoren auf dem T2 Level. Low et al kamen 2003 zu dem Schluss, dass die MRT eine sehr gute Aussagekraft bezüglich des lokalen Tumorstaging aufweist - eine limitierte Aussagekraft hingegen bezüglich des nodalen Status. Low hielt die kontrastmittelverstärkten Aufnahmen zur Beurteilung des Rektumkarzinom für am besten geeignet (Low, 2003).

Eine Erklärung für diese differenten Ergebnisse könnte in einer anderen Patientenselektion zu finden sein. Low untersuchte ausschließlich Patienten ohne vorhergehende Radiochemotherapie.

Wallengren und andere fanden in einer Untersuchung, die im Jahre 2000 publiziert wurde eine bessere Abgrenzbarkeit der Wandschichten des Rektums mit einer Doppelkontrasttechnik gegenüber der nativen T2 Sequenzen (Wallengren et al, 2000). Wegen der langen Aufnahmezeiten betrachteten die Autoren den Wert der T2 als eingeschränkt. Es wurden allerdings konventionelle MRT Sequenzen mit geringer Auflösung verwendet, eine Tatsache die möglicherweise zum Teil die besseren Ergebnisse der kontrastgestützten Bilder relativiert. Vogl et al zeigten bei 35 Patienten mit oberflächlichen Tumoren eine hohe Genauigkeit einer dynamischen kontrastgestützten Sequenz für die Detektion von T1 Läsionen unter Verwendung einer endorektalen Spule. Tumoren auf dem Level T2 und T3 wurden ebenfalls mit hoher Genauigkeit erkannt, allerdings ergab sich aus der Applikation der kontrastgestützten Sequenz kein zusätzlicher Vorteil (Vogl et al, 1997). Insgesamt unterstützt die retrospektive Analyse unserer eigenen Daten die These vieler Literaturstellen, nach der es keinen signifikanten Vorteil für die Verwendung von Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis bei der MRT mit phased-array Technik zum Staging des Rektumkarzinoms gibt. Die insgesamt moderate Genauigkeit für die Festlegung des T Stadiums wird durch die Applikation von Kontrastmittel nicht verbessert. Die Überschätzung der Tumorstadiums als Folge desmoplastischer Reaktionen wird durch Kontrastmittelgabe nicht vermindert, die Abgrenzbarkeit der Wandschichten des Rektums, insbesondere der Submucosa nicht

verbessert (Laghi et al, 2002; Beets-Tan et al, 2001; Maier et al, 2000; Okizuka et al, 1993). Für kleinere, oberflächliche Tumoren ist wahrscheinlich der endorektale Ultraschall besser geeignet als eine MRT mit phased-array Spulentechnik.

Die moderate Genauigkeit für die Festlegung des T-Stadiums zeigt sich in Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen. In einer Studie aus dem Jahre 1997 an 49 Patienten zeigten Blomquist und andere eine Genauigkeit für den Nachweis eines wandüberschreitenden Tumorwachstums von 76% (Blomqvist et al, 1997). Die Autoren verwendeten eine T2-gewichtete fast-spin-echo Sequenz. In dieser Studie waren wiederum die meisten falschen Befunde durch peritumorale Fibrose verursacht, die eine Tumorausbreitung über die Rektumwand hinaus vorgetäuscht hat. In Studien, in denen für die Beurteilung der Rektumkarzinome eine Kombination aus T2 und kontrastgestützten Bildern verwendet wurden, wurde eine Genauigkeit für ein wandüberschreitendes Tumorwachstum zwischen nur 76 und 82% angegeben (Beets-Tan et al, 2001; Maier et al, 1997; Okizuka et al, 1993).

Im Jahre 1999 untersuchten Brown et al die Möglichkeiten der Dünnschicht-MRT mit einer Auflösung von $0,6 * 0,6$ mm ohne Applikation von Kontrastmittel. Bei der präoperativen Beurteilung wurde hier insbesondere das Ausmaß der Tumorinfiltrationstiefe in das umliegende mesorektale Fettgewebe untersucht. Die Schichtdicke betrug für T 1 gewichtete Sequenzen 4 mm, für T 2 gewichtete Sequenzen 5mm. Die Untersuchung wurde ohne vorherige Darmpräparation sowie ohne die Verwendung von Spasmolytika oder Luft durchgeführt. Mit dieser Methode wurde in allen 25 untersuchten Fällen die richtige Aussage über das Tumorstadium gemacht. Außerdem waren sich die beiden Untersucher in allen Fällen hinsichtlich des Tumorstadiums einig. (Brown et al, 1999)

In einer der größten multizentrischen Studien, die zwischen 1989 und 1996 an fünf Kliniken entstand und von Zerhouni et al zusammengefasst wurde, erweist sich die CT als signifikant besser als die MRT bei der Beurteilung der lokalen Tumorinfiltration (Zerhouni et al, 1996). Die in dieser Studie gefundene Sensitivität der CT von 76 % liegt im Vergleich zur MRT mit einer Sensitivität von 49 % deutlich höher. Bei der Beurteilung der Lymphknoteninfiltration fand sich eine niedrige Sensitivität und eine hohe Spezifität für beide Methoden, ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung. Es wurden insgesamt 407 Patienten in die Studie eingeschlossen. Entsprechend dem Zeitrahmen der Datenakquisition wurden im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung zwangsläufig ältere Geräte bzw. Techniken verwendet. Hieraus

sind am wahrscheinlichsten die schlechteren Werte für die MRT zu erklären. Der methodische Ablauf der Untersuchungen entsprach ansonsten weitgehend dem in der vorliegenden Arbeit. Die MRT wurde nach Applikation von Glukagon mit einer Ganzkörperspule mit 1.0 T oder 1.5 T Geräten durchgeführt, die hinsichtlich Ihrer Auflösung und Signal/Rausch Verhältnis der hier verwendeten phased-array Spule unterlegen ist. Zudem standen offensichtlich nicht bei allen Patienten beide Untersuchungen zur Verfügung, was die vergleichsweise hohe Patientenzahl relativiert. Aus der Veröffentlichung von Zerhouni geht zudem nicht hervor, ob es sich in allen fünf Kliniken um die selben Geräte handelte, was wiederum die Vergleichbarkeit der Daten erschwert. Es wurde außerdem auf eine Kontrastgabe bei den MRT Untersuchungen verzichtet.

Den meisten Arbeiten liegt als wichtiges Kriterium für die Auswertung das Vorhandensein einer Wandüberschreitung (also ein cutoff $>$ oder $=$ T3) zugrunde. Daten über die direkte - und zugeben eher bescheidene - Korrelation von T-Stadien zwischen Histologie und den bildgebenden Verfahren werden in Regel nicht offengelegt. Die vorliegenden Daten zeigen für die MRT eine nur moderate Übereinstimmung mit der Histopathologie gemessen an den Ergebnissen in der Kappa-Statistik. Obwohl es im Laufe der Jahre einige Veröffentlichungen zum Staging des kolorektalen Karzinoms gab, ist es aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns und unterschiedlich angewandter Techniken nur eingeschränkt möglich, die Ergebnisse zu vergleichen. Auf dem Gebiet der MRT gab es in den letzten 10 Jahren einen kontinuierlichen technischen Fortschritt, der eine verbesserte Bildqualität ermöglichte und wahrscheinlich die schlechteren Ergebnisse in älteren Studien erklärt. Ein weiterer Grund für die erschwerte Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen sind vor allem die unterschiedlichen Sequenzparameter, die im Zusammenhang mit der generellen Aussagekraft einer Studie stehen. Außerdem bieten Studien, die mit wenigen Patienten durchgeführt wurden entsprechend unzureichend verlässliche Resultate.

Vorhersage des nodalen Status

Im Hinblick auf eine mögliche lymphogene Metastasierung gibt es im wesentlichen zwei Haupttrouten. Aus dem oberen Teil des Rektums erfolgt die Drainage und Aussaat entlang der superioren rektalen Venen und dem Abstrom der Vena mesenterica inferior. Der untere Teil des Rektums zeigt eine mögliche zusätzliche Route über die mittleren rektalen Venen in Richtung der internen Iliacalgefäße. Eine nach caudal entlang der inferioren rektalen Gefäße gerichtete lymphogene Metastasierung ist selten und kommt nur bei sehr fortgeschrittenen

Tumoren oder bei Involvierung des Analkanals vor. Die Ergebnisse früher anatomischer Studien zeigten, dass mehr als die Hälfte aller metastatischer Knoten in einer Umgebung von 3 cm vom Tumor weniger als 5 mm groß waren (Harnsberger et al, 1994; Monig et al, 1999). Bei der TME werden diese peritumorale Knoten mit dem Resektat entfernt. Die parailiacalen Lymphknoten werden jedoch in der Regel belassen. Bei tief sitzenden Rektumkarzinomen besteht daher ein gewisses Risiko für metastatisch betroffene parailiacale Lymphknoten, die möglicherweise verbleiben und potentieller Ort eines lokoregionalen Rezidiv sind. Moriya und andere (Moriya et al, 1997) illustrierten in ihrer Studie das Ausmaß des beschriebenen Risikos und stellten dar, dass 28% der von ihnen untersuchten Patienten mit Rektumkarzinom im unteren Drittel einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen; bei immerhin 6% der Patienten waren nur Knoten im Bereich der internen Iliacalgefäße betroffen, die bei der „Standard“ TME nicht entfernt werden. Die prognostische Signifikanz einer lymphogenen Metastasierung wurde in großen Studien wie der Niederländischen TME Studie dargestellt, in der Patienten mit einem positiven nodalen Status (Stadium III, TxN1) gegenüber den Patienten mit negativem nodalen Status (Stadium II T3N0) ein immerhin dreifach höheres Risiko für ein Lokalrezidiv aufweisen. Die präoperative Identifizierung solcher Patienten mit hohem Risiko hat insbesondere bei neo-adjuvanten Therapiekonzepten einen potentiell hohen Stellenwert.

Traditionell wird der Wert von bildgebenden Verfahren für die Untersuchung von potentiellen Lymphknotenmetastasen bei kolorektalem Karzinom als gering eingeschätzt. Dies hat seine Ursache in der Tatsache, dass im wesentlichen rein morphologische Kriterien für die Beurteilung von Knoten herangezogen werden, um eine maligne Infiltration vorherzusagen. Lymphknoten mit einer Größe von nur wenigen Millimetern sind nicht immer sicher zu identifizieren und das Größenkriterium in der MRT oder der CT wird oftmals bei 1 cm mehr oder minder empirisch festgesetzt. Das auch kleinere Läsionen maligne Zellen enthalten können und umgekehrt relativ große Lymphknoten nach Therapie reaktiv entstehen und keine Tumorzellen enthalten können ist leicht nachvollziehbar. Zudem ist gerade beim Rektumkarzinom die Rate an Mikrometastasen in ansonsten nicht vergrößerten Lymphknoten besonders hoch (Harnsberge et al, 1994; Monig et al, 1999).

Sehr große Variationen in der diagnostischen Genauigkeit für die Detektion von Lymphknotenmetastasen sind für den endorektalen Ultraschall (Rifkin et al, 1989; Herzog et al, 1993; Kwok et al, 2000; Vogl et al, 1997; Tio et al, 1991) und die Computertomographie

dokumentiert (Balthazar et al, 1988; Guinet et al, 1990; Kwok et al, 2000). Für MRT ist die Situation letztlich ähnlich. Trotz des guten Kontrastes für Weichgewebe ist es bislang nicht möglich gewesen mit nativen Bildern oder auch nach Gabe eines nicht spezifischen Kontrastmittels entzündliche Lymphknoten von Metastasen zu unterscheiden. Die Genauigkeit der MRT ohne Kontrastmittel variiert in der Literatur zwischen 39% und 95% (Hodgman et al, 1986; Kwok et al, 2000; Okizuka et al, 1993; Guinet et al, 1990; Indinnimeo et al, 1996; de Lange et al, 1990). Neuere Untersuchungen zeigten eine Verbesserung der Einschätzung peritumoraler Lymphknoten durch die Berücksichtigung ihrer Form und möglicher Signalinhomogenität in der MRT (Brown et al, 2003). Durch die Verwendung dieser zusätzlichen Kriterien war in einer Untersuchung eine Genauigkeit für die Charakterisierung von potentiell betroffenen Lymphknoten von immerhin 85% erzielt worden (Brown et al, 2003). Inwieweit auch bei entzündlichen Lymphknoten ähnliche Signalinhomogenitäten auftreten können bleibt allerdings unklar. Für die Detektion von lokoregionären Lymphknotenmetastasen bzw. Tumordepositionen im perirektalen Fettgewebe zeigen sich unter Verwendung des rein morphologischen Kriteriums $> 5\text{mm}$ in der vorliegenden Studie ähnlich wie bei den meisten älteren Untersuchungen enttäuschende Ergebnisse vor allem für die Sensitivität. Durch die sehr hohe Zahl von N0 Stadien vor allem bei Patienten nach RCTX werden die Ergebnisse für die Spezifität wohl überschätzt.

Ausblick

In Zukunft werden sicherlich vermehrt MRT Scanner mit höheren Feldstärken (z.B. 3 Tesla) sowie schnelleren Gradienten zum Einsatz kommen und die Bildqualität potentiell weiter verbessern. Ebenso könnte das Lymphknotenstaging von der Gabe spezifischer Kontrastmittel profitieren. Im Jahr 2004 konnten Koh et al hierzu in einer MRT Studie mit 12 Patienten vielversprechende erste Erkenntnisse gewinnen: unter Applikation von USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) kommt es durch Phagozytose von Zellen des reticuloendothelialen Systems zu einer Aufnahme des Kontrastmittels in normale Lymphknoten mit der Folge eines Signalverlustes in T2-gewichteten Gradientenechosequenzen. In befallenen Lymphknoten zeigen sich Defizite in der Kontrastmittelanreicherung (Koh et al, 2004). Allerdings besteht noch keine ausreichende klinische Erfahrung und Routine mit diesem Verfahren, weitere Studienergebnisse bleiben abzuwarten. Ebenfalls weitgehend unklar ist die Rolle der modernen Multislice-Computertomographie (MSCT) für die Diagnostik des Rektumkarzinoms. Immer schnellere Systeme mit mehr Schichten pro Rotation werden gebaut. Die MSCT ermöglicht die Gewinnung eines dreidimensionalen

Datensatzes mit nahezu vollständiger Pixelisotropie. Aus den sehr dünnen axialen Primärbildern (z.T. 0.75 mm) können rekonstruierte Schichtserien in allen Ebene des Raumes gewonnen werden, was theoretisch die Abgrenzbarkeit von Rektumtumoren verbessert. Die geringen Dichteunterschiede für Weichgewebe sind allerdings in der Computertomographie methodisch bedingt nicht zu eliminieren. Inwieweit der Einsatz der neuen Dual-Energy CT Geräte hieran etwas ändert bleibt abzuwarten.

Limitationen

Die Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse sollte unter Kenntnisnahme einiger Limitationen erfolgen, die durch den Aufbau der Studie und die Patientenselektion entstehen. Sie betreffen insbesondere die Einbeziehung von Patienten nach erfolgter Radiatio sowie die MRT Technik selbst. So ist es möglich durch die Verwendung von endorektalen Spulen bei kleineren, oberflächlichen Tumoren im Vergleich zu den von uns verwendeten Oberflächen Spulen eine größere Genauigkeit für die Erfassung der Tumorausdehnung innerhalb der Rektumwand zu erreichen (Maldjian et al, 2000; Gualdi et al, 2000). Wir sind jedoch der Auffassung, dass die möglichen Nachteile der endorektalen Technik wie der rasche Signalabfall in der Peripherie und die Probleme bei stenosierenden oder hoch sitzenden Tumoren durch den wahrscheinlich eher kleinen Vorteil in der Genauigkeit nicht zu rechtfertigen sind. Die Untersuchungen von Vogl et al lassen auf keinen großen Einfluss der Spulentechnik bei der kontrastgestützten MRT auf die Erfassung von T2 und T3 Tumoren schließen (Vogl et al, 1997).

Im Hinblick auf die Patientenselektion ergibt sich eine potentielle Beeinflussung der Sensitivität der Magnetresonanztomographie durch eine in diesem Studienaufbau unumgängliche Vorselektion fortgeschrittener Tumorstadien. Zudem waren alle Patienten in der Analyse einer Radio-Chemotherapie unterzogen worden. Ohne Zweifel kommt dem prätherapeutischen MRT eine weitaus größere Bedeutung zu als der MRT nach erfolgter neoadjuvanter Therapie kurz vor der Operation. Die posttherapeutischen Aufnahmen haben in aller Regel keinen Einfluss auf die weiteren Therapieentscheidungen mehr. Nachdem die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose an einem fortgeschrittenen Tumor litten und entsprechend einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden, standen als Goldstandard kaum histologische Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten zur Verfügung. Die Daten nach RCTX sind allerdings wohl in gewissen Maße mit der Situation vor Therapiebeginn

vergleichbar, wenn man die zuvor diskutierten Limitationen hinsichtlich der Spezifität berücksichtigt.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde die Genauigkeit unterschiedlicher MRT – Sequenzen für das Staging des Rektumkarzinom mit dem Ziel einer Optimierung des Standarduntersuchungsprotokolls verglichen. Der Fokus lag hierbei auf der Vorhersage eines wandüberschreitenden Tumorwachstums als wesentliches Einschlusskriterium für die neoadjuvante Radiochemotherapie. Es sollte insbesondere der Wert von nativen T2-gewichteten Bildern mit kontrastgestützten Sequenzen verglichen werden, deren Relevanz in der Literatur kontrovers diskutiert wird. In die Untersuchungen wurden insgesamt 91 Patienten mit bioptisch gesichertem Rektumkarzinom eingeschlossen. Es wurden MRT Untersuchungen nach Radiochemotherapie von zwei Untersuchern hinsichtlich der Tumorausdehnung mit Hilfe einer Konfidenzskala und die Ergebnisse mit dem histologischen Befund verglichen. Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte im wesentlichen durch eine Receiver-Operator-Characteristics (ROC) Analyse. Die Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersage eines wandüberschreitenden Tumorwachstums zeigten keinen signifikanten Vorteil von kontrastmittelgestützten Bildern gegenüber T2-gewichteten Schichtserien, für die keine Applikation von Kontrastmittel erforderlich ist. Die Gesamtgenauigkeit war für alle getesteten Sequenzen letztlich ähnlich und lag in Übereinstimmung mit den Publikationen der letzten Jahre um 80%. Für alle Sequenzen zeichnete sich eine Tendenz zur Überschätzung der Tumorausdehnung über die Rektumwand hinaus ab, was in einer relativ geringen Spezifität der MRT Ausdruck fand. Für die Beurteilung einer Lymphknotenbeteiligung waren die Ergebnisse eher enttäuschend. Durch den Einsatz spezifischer Kontrastmittel (USIOPS) ist eine potentielle Verbesserungen der Ergebnisse hinsichtlich des Lymphknotenstaging zwar denkbar, die Verfahren befinden sich jedoch noch in der Evaluationsphase und sind noch nicht klinisch etabliert. Insgesamt zeigte die MRT beim Staging des Rektumkarzinoms gute Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der für die Therapieplanung entscheidenden Festlegung eines wandüberschreitenden Tumorwachstums. Die MRT-Daten konnten allerdings retrospektiv nur nach erfolgter Radiochemotherapie mit den histologischen Ergebnissen verglichen werden, da die überwiegende Zahl der Patienten mit MRT Abklärung wegen eines fortgeschrittenen Tumors einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden. Ein Vorteil der kontrastgestützten T1-Sequenz gegenüber der nativen T2 ließ sich nicht dokumentieren. So ist ein Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe im Standardprotokoll zugunsten einer Konzentration auf die T2-gewichtete MR - Sequenz zu diskutieren.

F. Literaturverzeichnis

Adam, I.J., Mohamdee, M.O., Martin, I.G., Scott, N., Finan, P.J., Johnston, D., Dixon, M.F., Quirke P.

Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer.
Lancet 1994 Sep 10;344(8924):707-711

Balthazar, E.J., Megibow, A.J., Hulnick, D., Naidich, D.P.
Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT.
AJR Am J Roentgenol 1988; 150:301-306.

Barrett, M.W.
Chemoradiation for rectal cancer: current methods.
Semin Surg Oncol 1998; 15:114-119.

Beets-Tan, R.G., Beets, G.L., Vliegen, R.F., Kessels, A.G., Van Boven, H., De Bruine, A., von Meyenfeldt, M.F., Baeten, C.G., van Engelshoven, J.M.
Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery.
Lancet 2001 Feb 17;357(9255):497-504

Beets-Tan, R.G., Beets, G.L.
Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin?
Int J Colorectal Dis 2003; 18:385-391.

Beets-Tan, R.G., Beets, G.L.
Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging.
Radiology 2004 Aug;232(2):335-46

Beets-Tan, R.G., Lettinga, T., Beets, G.L.
Pre-operative imaging of rectal cancer and its impact on surgical performance and treatment outcome.
Eur J Surg Oncol 2005; 31:681-688.

Bissett, I.P., Fernando, C.C., Hough, D.M., Cowan, B.R., Chau, K.Y., Young, A.A., Parry, B.R., Hill, G.L.
Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer.
Dis Colon Rectum 2001 Feb;44(2):259-65.

Blomqvist, L., Holm, T., Rubio, C., Hindmarsh, T.
Rectal tumours--MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study.
Acta Radiol 1997; 38:437-444.

Blumberg, D., Ramanathan, R.K.
Treatment of colon and rectal cancer.
J Clin Gastroenterol 2002 Jan;34(1):15-26

- Böcker, W., Höfler, H.K., Kleinhues, P., Denk, H., Heitz PH.U.: Allgemeine Tumorpathologie, Biologie von Tumorzellen, Tumorsuppressorgene
In: „Pathologie“
Hrsg.: Bühling K.J., Lepenies J., Witt K.; Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2000, 2. Auflage, 179-181
- Brown, G., Richards, C.J., Newcombe, R.G., Dallimore, N.S., Radcliffe, A.G., Carey, D.P., Bourne, M.W., Williams, G.T.
Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients.
Radiology 1999; 211(1):215-22.
- Brown, G., Radcliffe, A.G., Newcombe, R.G., Dallimore, N.S., Bourne, M.W., Williams, G.T.
Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging.
Br J Surg 2003; 90:355-364.
- Brown, G., Richards, C.J., Bourne, M.W., Newcombe, R.G., Radcliffe A.G., Dallimore, N.S., Williams, G.T.
Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison.
Radiology 2003; 227:371-377.
- Brown, G., Kirkham, A., Williams, G.T., Bourne, M., Radcliffe, A.G., Sayman, J., Newell, R., Sinnatamby, C., Heald, R.J.
High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum.
AJR Am J Roentgenol 2004; 182:431-439.
- Brown G., Daniels, I.R.
Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project.
Recent Results Cancer Res 2005;165:58-74
- Bumm, R., Siewert, J.R.
Klinikmanual Technische Universität München
- Butch, R.J., Stark, D.D., Wittenberg, J., Trepper, J.E., Saini, S., Simeone, J.F., Mueller, P.R., Ferrucci, J.T.Jr.
Staging rectal cancer by MR and CT
AJR Am J Roentgenol 1986; 146:1155-1160.
- Cawthorn, S.J., Parums, D.V., Gibbs, N.M., A'Hern, R.P., Caffarey, S.M., Broughton, C.I., Marks, C.G.
Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer.
Lancet 1990 May 5;335(8697):1055-9
- Cohen, J.A.
A coefficient of agreement for nominal scales.
Educational and Psychological Measurement 1960; 20:37-46.

Cohen, J.A.

Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit.

Psychological Bulletin 1968; 70:213-220.

Dahlberg, M., Glimelius, B., Graf, W., Pahlman, L.

Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study.

Dis Colon Rectum 1998; 41:543-549; discussion 549-551.

de Lange, E.E., Fechner, R.E., Edge, S.B., Spaulding, C.A.

Preoperative staging of rectal carcinoma with MR imaging: surgical and histopathologic correlation.

Radiology 1990; 176:623-628.

Dürig, M.: Kolon und Rektum, Kolorektales Karzinom

In: „Chirurgie“

Hrsg.: Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B. Thieme Verlag Stuttgart – New York 2003 2. Auflage, 409-421

Gastrointestinal Tumor Study Group.

Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma.

N Engl J Med 1985; 312:1465-1472

Glaser, F., Kuntz, C., Schlag, P., Herfarth, C.

Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer.

Ann Surg 1993 Jan;217(1):64-71.

Graeven, U., Schmiegel, W.: Tumoren des Dün- und Dickdarms, Das Kolonkarzinom.

In: „Innere Medizin“

Hrsg: Bredel, W.E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2004, 5. Auflage, 1236-1240

Gualdi, G.F., Casciani, E., Guadalaxara, A., d'Orta, C., Polettini, E., Pappalardo, G.

Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings.

Dis Colon Rectum 2000; 43:338-345.

Guinet, C., Buy, J.N., Ghossain, M.A., Sezeur, A., Mallet, A., Bigot, J.M., Vadrot, D., Ecoiffier, J.

Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer.

Arch Surg 1990; 125:385-388.

Harnsberger, J.R., Vernava, V.M. 3rd, Longo, W.E.

Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer.

Dis Colon Rectum 1994; 37:73-87.

Harrison, J.C., Dean, P.J., el-Zeky, F., Vander Zwaag, R.
From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer.
Hum Pathol 1994; 25:498-505.

Heald, R.J., Husband, E.M., Ryall, R.D.
The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?
Br J Surg 1982; 69:613-616.

Heald, R.J., Ryall, R.D.
Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer.
Lancet 1986 Jun 28;1(8496):1479-82

Herzog, U., von Flue, M., Tondelli, P., Schuppisser, J.P.
How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer?
Dis Colon Rectum 1993 Feb;36(2):127-34

Hodgman, C.G., MacCarty, R.L., Wolff, B.G., May, G.R., Berquist, T.H., Sheedy, P.F. 2nd,
Beart, R.W.Jr., Spencer, R.J.
Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic
resonance imaging. Preliminary report.
Dis Colon Rectum 1986; 29:446-450.

Hojo, K.
Anastomotic recurrence after sphincter-saving resection for rectal cancer. Length of distal
clearance of the bowel.
Dis Colon Rectum 1986; 29:11-14.

Indinnimeo, M., Grasso, R.F., Cicchini, C., Pavone, P., Stazi, A., Catalano, C., Scipione, A.,
Fanelli, F.,
Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumors.
Int Surg 1996; 81:419-422.

Jass, J.R., Love, S.B.
Prognostic value of direct spread in Dukes' C cases of rectal cancer.
Dis Colon Rectum 1989; 32:477-480.

Kapiteijn, E., Marijnen, C.A., Nagtegaal, I.D., Putter, H., Steup, W.H., Wiggers, T., Rutten,
H.J., Pahlman, L., Glimelius, B., van Krieken, J.H., Leer, J.W., van de Velde, C.J.; Dutch
Colorectal Cancer Group.
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal
cancer.
N Engl J Med 2001 Aug 30;345(9):638-46

Klessen, C., Rogalla, P., Taupitz, M.
Local staging of rectal cancer: the current role of MRI.
Eur Radiol 2006.

Koh, D.M., Brown, G., Temple, L., Raja, A., Toomey, P., Bett, N., Norman, A.R., Husband, J.E.

Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations.

Radiology 2004; 231(1):91-9

Krook, J.E., Moertel, C.G., Gunderson, L.L., Wieand, H.S., Collins, R.T., Beart, R.W., Kubista, T.P., Poon, M.A., Meyers, W.C., Mailliard, J.A.,

Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma.

N Engl J Med 1991 Mar 14;324(11):709-15.

Kwok, H., Bissett, I.P., Hill, G.L.

Preoperative staging of rectal cancer.

Int J Colorectal Dis 2000; 15:9-20.

Laghi, A., Ferri, M., Catalano, C., Baeli, I., Iannaccone, R., Iafrate, F., Ziparo, V., Passariello, R.

Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil.

Abdom Imaging 2002 Jul-Aug;27(4):425-31

Lepenius J.: Grundlagen zur Pathologie der Verdauung, Kolorektales Karzinom.

In: „Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie“

Hrsg.: Bühling K. J., Lepenius J., Witt K.; Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2000, 2. Auflage, 165-174

Low, R.N., McCue, M., Barone, R., Saleh, F., Song, T.

MR staging of primary colorectal carcinoma: comparison with surgical and histopathologic findings.

Abdom Imaging 2003 Nov-Dec;28(6):784-93

Maldjian, C., Smith, R., Kilger, A., Schnall, M., Ginsberg, G., Kochman, M.

Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography.

Abdom Imaging 2000; 25:75-80.

Maier, A., Fuchsjäger, M.

Preoperative staging of rectal cancer.

Eur J Radiol. 2003 Aug;47(2):89-97

Maier, A., Kersting-Sommerhoff, B., Reeders, J.W., Judmaier, W., Schima, W., Annweiler, A.A., Meusel, M., Wallengren, N.O.

Staging of rectal cancer by double contrast MR Imaging using the rectally administered superparamagnetic iron oxide contrast agent ferristene and IV gadodiamide injection: results of a multicenter phase II trial.

J Magn Reson Imaging 2000; 12:651-660

Medich, D., McGinty, J., Parda, D., Karlovits, S., Davis, C., Caushaj, P., Lembersky, B.

Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications.

Dis Colon Rectum 2001; 44:1123-1128.

Metz, C.E.

ROC methodology in radiologic imaging.
Invest Radiol 1986; 21:720-733.

Miles, W.E.

A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908).
CA Cancer J Clin 1971; 21:361-364.

Monig, S.P., Baldus, S.E., Zirbes, T.K., Schroder, W., Lindemann, D.G., Dienes, H.P., Holscher, A.H.

Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer.
Ann Surg Oncol 1999; 6:579-581.

Moriya, Y., Sugihara, K., Akasu, T., Fujita, S.

Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer.
World J Surg 1997; 21:728-732.

Nagtegaal, I.D., Marijnen, C.A., Kranenbarg, E.K., van de Velde, C.J., van Krieken, J.H.

Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit.
Am J Surg Pathol 2002 Mar;26(3):350-7

Napoleon, B., Pujol, B., Berger, F., Valette, P.J., Gerard, J.P., Souquet, J.C.

Accuracy of endosonography in the staging of rectal cancer treated by radiotherapy.
Br J Surg 1991 Jul;78(7):785-8.

NIH consensus conference.

Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.
JAMA 1990 Sep 19;264(11):1444-50

Onaitis, M.W., Noone, R.B., Hartwig, M., Hurwitz, H., Morse, M., Jowell, P., McGrath, K., Lee, C., Anscher, M.S., Clary, B., Mantyh, C., Pappas, T.N., Ludwig, K., Seigler, H.F., Tyler, D.S.

Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience.
Ann Surg 2001; 233:778-785.

Okizuka, H., Sugimura, K., Yoshizako, T., Kaji, Y., Wada, A.

Rectal carcinoma: prospective comparison of conventional and gadopentetate dimeglumine enhanced fat-suppressed MR imaging.
J Magn Reson Imaging 1996 May-Jun;6(3):465-71

Otto H. F.: Kolon und Rektum, Kolorektale Karzinome.

In: „Pathologie“

Hrsg.: Böcker W., Denk H., Heitz P. U.; Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2001, 2. Auflage, 677-699

Quirke, P., Durdey, P., Dixon, M.F., Williams, N.S.

Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision.

Lancet 1986 Nov 1;2(8514):996-9

Rifkin, M.D., Ehrlich, S.M., Marks, G.

Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT.

Radiology 1989; 170:319-322.

Sagar, P.M., Pemberton, J.H.

Surgical management of locally recurrent rectal cancer.

Br J Surg 1996 Mar;83(3):293-304

Sailer, M., Leppert, R., Bussen, D., Fuchs, K.H., Thiede, A.

Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging.

Dis Colon Rectum 1997 Oct;40(10):1180-6

Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rodel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C.F., Karstens, J.H., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R.; German Rectal Cancer Study Group.

Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.

N Engl J Med 2004; Oct 21;351(17):1731-40.

Slater, A., Halligan, S., Taylor, S.A., Marshall, M.

Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin.

Clin Radiol 2006; 61:65-70.

Stallmach A., Köhne G.: Dickdarmerkrankungen, Kolorektale Karzinome.

In: „Thiemes Innere Medizin“

Hrsg.: Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurer H. H., Michel B.A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G.W., Wofram G., Zeitz M.

Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1999, 1. Auflage, 591-605

Stollfuss, J.C., Becker, K., Sandler, A., Seidl, S., Settles, M., Auer, F., Beer, A., Rummeny, E.J., Woertler, K.

Rectal Carcinoma: High-Spatial-Resolution MR Imaging and T2 Quantification in Rectal Cancer Specimens.

Radiology 2006; 241(1):132-41

Swedish Rectal Cancer Trial.

Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.

N Engl J Med 1997 Apr 3;336(14):980-7

Tatli, S., Mortele, K.J., Breen, E.L., Bleday, R., Silverman, S.G.
Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23:534-540.

Thoeni R.F., Moss A.A., Schnyder P., Margulis A.R.
Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 1991; 141:135-138

Tio, T.L., Coene, P.P., van Delden, O.M., Tytgat, G.N.
Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-170.

Torkzad, M., Lindholm, J., Martling, A., Blomqvist, L.
Retrospective measurement of different size parameters of non-radiated rectal cancer on MR images and pathology slides and their comparison. *Eur Radiol* 2003 Oct;13(10):2271-7. Epub 2003 May 10.

Vliegen, R.F., Beets, G.L., von Meyenfeldt, M.F., Kessels, A.G., Lemaire, E.E., van Engelshoven, J.M., Beets-Tan, R.G.
Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 2005; 234(1):179-88

Vogelstein, B., Kinzler, K.W.
Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004 Aug;10(8):789-99

Vogl, T.J., Pegios, W., Mack, M.G., Hunerbein, M., Hintze, R., Adler, A., Lobbeck, H., Hammerstingl, R., Wust, P., Schlag, P., Felix, R.
Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Jun;168(6):1427-34

Wallengren, N.O., Holtas, S., Andren-Sandberg, A.
Preoperative staging of rectal carcinoma using double contrast MR imaging. *Acta Radiologica* 1996; 37:791-798

Wallengren N.O., Holtas S., Andren-Sandberg A., Jonsson E., Kristoffersson D.T., McGill, S.
Rectal carcinoma:double contrast MR imaging for preoperative staging. *Radiology* 2000; 215:108-114

Wibe, A., Rendedal, P.R., Svensson, E., Norstein, J., Eide, T.J., Myrvold, H.E., Soreide, O.
Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):327-34

Wiggers, T., van de Velde, C.J.
The circumferential margin in rectal cancer. Recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer.* 2002 May;38(7):973-6

Williams, N.S.

The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer.
Br J Surg 1984; 71:575-581

Willett, C.G., Badizadegan, K., Ancukiewicz, M., Shellito, P.C.

Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?
Dis Colon Rectum 1999; 42:167-173.

Wolfram G.: Ernährung, Ernährungsmitbedingte Krankheiten, Dickdarmkarzinom.

In: „Thiemes Innere Medizin“

Hrsg.: Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurer H. H., Michel B.A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G.W., Wofram G., Zeitz M.; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1999, 1. Auflage, 1987-2023

Wolmark N, Fisher B, Wieand HS.

The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials.
Ann Surg 1986; 203:115-122.

Zerhouni, E. A., Rutter, C., Hamilton, S. R., Balfe, D. M., Megibow, A. J., Francis, I. R., Moss, A. A., Heiken, J. P., Tempany, C. M. C., Aisen, A. M., Weinreb, J. C., Gatsonis, C., McNeil, B. J.

CT and MR Imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the radiology diagnostic oncology group 2
Radiology 1996; 200: 443-451

G. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rummeny für die Möglichkeit am Institut für Röntgendiagnostik meine Promotion anzufertigen und für die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Link danke ich für die Überlassung des Themas und für die Einarbeitung in den Sachverhalt.

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Florian Auer für die freundliche Aufnahme, stets geduldige, unermüdliche Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, Denken und Schreiben. Gleichbleibend hohe Motivation, Spass an der Arbeit und außerordentliche Unterstützung sind sein besonderer Verdienst.

Bei Herrn Dr. med. Stoffuss bedanke ich mich herzlich für die sorgfältige und stete Hilfsbereitschaft in fachlichen Fragen. Insbesondere danke ich für die Hilfestellung bei der Interpretation der Ergebnisse und die freundliche Unterstützung während der Abfassung des Manuskriptes.

H. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Tobias Maximilian Kraus
Anschrift: Isabellastr. 27
80798 München
kraus.tobias@gmail.com
Geburtsdatum: 31.01.1980
Geburtsort: Böblingen
Eltern: Dr. med. Hans-Ulrich Kraus, Kinderarzt
Gerda-Regina Kraus, OSTR`

Schulbildung

1990-1999 Albertus-Magnus Gymnasium Rottweil am Neckar
1999 Abitur in den Fächern Englisch, Biologie, Mathematik und
Geschichte/Geographie

Hochschulbildung

2000-2003 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/2002 Ärztliche Vorprüfung
03/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 04/2003 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
Seit 06/2003 Doktorand am Institut für Diagnostische Radiologie an der Technischen
Universität München
03/2005 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005-2006 Praktisches Jahr in den Bereichen Chirurgie in München und Nizza,
Innere Medizin in Sydney und Rio de Janeiro und Orthopädie in
München
10/2006 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung - Staatsexamen