

Aus dem  
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Untersuchungstechnische Optimierung der Computertomographie (CT) in der onkologischen Bildgebung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Dr. rer. medic. Georg Böning, M.Sc.**

<b>Eingereicht:</b>	<b>09/2020</b>
<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. med. Axel R. Pries</b>
<b>1. Gutachter/in:</b>	<b>Prof. Dr. med. Maciej Pech</b>
<b>2. Gutachter/in:</b>	<b>Prof. Dr. med. Ralf-Thorsten Hoffmann, MBA</b>

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 in den Originalarbeiten betrachtete Tumorentitäten .....	5
1.1.1 hypervaskularisierte, abdominelle Tumoren.....	5
1.1.2 nicht-kleinzellige Lungentumoren .....	8
1.2 Grundlagen der Computertomographie .....	9
1.2.1 Bedeutung und Anwendungsgebiete in der Onkologie .....	9
1.2.2 Strahlenschutz und Dosiswerte .....	9
1.2.3 Bildqualität und Zusammenhänge ausgewählter Parameter .....	10
1.2.4 Bildrekonstruktionstechniken .....	11
1.3 Spektrale CT .....	12
1.3.1 Grundlagen und Bauformen.....	12
1.3.2 Spektral-CT basierte Parameter .....	12
1.4 Struktur und Zielsetzung der Arbeit .....	14
2. Eigene Arbeiten .....	15
2.1 Vergleich der applizierten Dosis und der Bildqualität im Staging-CT bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) unter Nutzung des Standards der gefilterten Rückprojektion (FBP) und adaptiver, statistischer, iterativer Rekonstruktion (ASIR) (Originalarbeit 1).....	15
2.2 Nutzung von spektral-CT basierten, virtuell monochromatischen Datensätzen in der klinischen Routine bei Patienten mit hypervaskularisierten abdominellen Tumoren – Evaluation von Effektivität und Effizienz (Originalarbeit 2).....	24
2.3 Schrittweise Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Jodquantifizierung eines schnell spannungswechselnden Zwei-Energie-CT der zweiten Generation: vom 3D-Druck-Phantom zu einer simplen Lösung für die klinische Routine (Originalarbeit 3) .....	34
2.4 Spektrale CT und ihre spezifischen Parameter im Staging von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren: Technische Möglichkeiten und klinische Relevanz (Originalarbeit 4) .....	44

2.5 Tumorverhalten bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie – Kann spektrale CT ein Rezidiv vorhersagen? (Originalarbeit 5).....	57
3. Diskussion.....	68
3.1 Iterative Rekonstruktion und Optimierung konventioneller CT-Parameter .....	68
3.2 Spektrale CT in der onkologischen Bildgebung .....	71
4. Zusammenfassung.....	78
5. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen .....	82
6. Literaturangaben .....	83
Danksagung.....	90
Erklärung.....	91

## Abkürzungsverzeichnis

3D	three-dimensional
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
ALARA	as low as reasonably achievable
ASIR	adaptive statistical iterative reconstruction
BMI	Body-Mass-Index
CA	contrast agent
CNR	contrast-to-noise ratio
CRT	chemoradiotherapy
CT	computed tomography
CTDI <sub>vol</sub>	volume computed tomography dose index
DECT	dual-energy CT
DIC	difference in iodine content
DLP	Dose-length product
DOTATATE	DOTA-Tyr(3)octreotat
DOTATOC	DOTA-Phe(1)-Tyr(3)octreotid
EBUS	endobronchialer Ultraschall
EGFR	epidermal growth factor receptor
F <sup>18</sup> -FDG	Flour-18 - 2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose
FBP	filtered back projection
HCC	hepatocellular carcinoma
IC	iodine content
IR	iterative reconstruction
keV	Kiloelektronenvolt
kVp	peak kilovoltage
LN <sub>s</sub>	lymph nodes
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	material suppressed images
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NEN	neuroendocrine neoplasms
NET	neuroendocrine tumor
NIC	normalised iodine content
NSCLC	non-small-cell lung cancer
PD <sub>FU</sub>	progressive disease during follow-up
PD <sub>SCT</sub>	progressive disease in spectral CT
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRRT	Peptid-Radiorezeptorthherapie
PR <sub>SCT</sub>	partial response in spectral CT
RCC	renal cell carcinoma
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	region of interest
SCC	squamous-cell carcinoma
SCT	spectral computed tomography
SD <sub>FU</sub>	stable disease during follow-up
SD <sub>SCT</sub>	stable disease in spectral CT
SIRT	selektive, intraarterielle Radiotherapie
SNR	signal-to-noise ratio
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
VMI	virtual monochromatic images
VNC	virtual non-contrast
VNS	virtual non-contrast series

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prinzipielle Zusammenhänge ausgewählter Parameter .....	10
Abbildung 2: Prinzipielle Funktionsweise der iterativen Rekonstruktion.....	11

# 1. Einleitung

## 1.1 in den Originalarbeiten betrachtete Tumorentitäten

### 1.1.1 hypervaskularisierte, abdominelle Tumoren

Im Hinblick auf die Optimierung von untersuchungstechnischen Parametern der Computertomographie (CT) sind hypervaskularisierte Tumoren besonders relevant. Durch die verhältnismäßig ausgeprägte Anreicherung jodhaltiger Kontrastmittel wirken sich Veränderungen der Kontrastierungsverhältnisse in diesen Tumoren stärker aus. Im Abdomen sind drei typische, hypervaskularisierte Tumorentitäten die neuroendokrinen Neoplasien (NEN), das hepatozelluläre Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) und einige Subtypen des Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC).

#### *Neuroendokrine Neoplasien*

Die neuroendokrinen Neoplasien sind eine seltene, heterogene Tumorgruppe, welche u.a. abdominell in diversen Primärlokalisationen auftritt (1). U.a. anhand des Proliferationsmarkers Ki-67 können verschiedene Differenzierungsgrade der NEN differenziert werden (1,2). Diese reichen von hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (G1/G2, neuroendocrine tumors, NET), welche ein eher benignes Verhalten zeigen, bis hin zu aggressiven neuroendokrinen Karzinomen (G3, neuroendocrine carcinoma, NEC) (1,2). Letztere sind abdominell jedoch eher selten (1).

Klinisch wird zwischen funktionellen und nicht funktionellen Tumorvarianten unterschieden (3). Die individuelle Symptomatik ist dabei abhängig von den sezernierten Hormonen/Zytokinen (3). Werden vasoaktive Stoffe wie z.B. Serotonin, Histamin oder Bradykinin produziert, kann der Symptomkomplex des Karzinoidsyndroms auftreten (4). Bestandteile sind u.a. vasodilatationsbedingter Flush und Diarrhoe (4). Typischerweise tritt das Karzinoidsyndrom jedoch erst bei einer fortgeschrittenen Erkrankung mit ausgeprägter hepatischer Metastasierung in Erscheinung, da zuvor ein hepatischer Abbau der Substanzen erfolgt (4).

Die Diagnostik richtet sich ebenfalls nach der Ausprägung der NEN. Neben der Bestimmung von Chromogranin A kann bei Verdacht auf Karzinoidsyndrom z.B. die Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Sammelurin analysiert werden (4). Zum Ausschluss des Syndroms der multiplen endokrinen Neoplasien kann auch eine genetische Beratung bei einer familiären Häufung verdächtiger NEN sinnvoll sein (3,5).

Bildgebend werden die kontrastmittelverstärkte CT oder MRT regelhaft in der Diagnostik eingesetzt (6). Außerdem können nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit DOTA-Phe(1)-Tyr(3)octreotid (DOTATOC) in Kombination mit Gallium-68 verwendet werden, um mittels Bindung an oberflächliche Somatostatinrezeptoren eine Tumorvisualisierung zu erreichen (6). Bei entdifferenzierten Tumorvarianten z.B. G3 NEC sind diese Verfahren jedoch aufgrund einer reduzierten Rezeptorexpression limitiert und es sollte stattdessen eher Fluor-18 - 2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose (F<sup>18</sup>-FDG) verwendet werden (6).

Therapeutisch steht bei resektablen, abdominellen NEN ein operatives Vorgehen im Vordergrund (3). Resektion bzw. Debulking können auch erwogen werden, wenn intestinale Passagestörungen durch die Tumormasse auftreten oder funktionelle Symptome medikamentös nicht kontrollierbar sind. Bei differenzierten Tumorformen können zudem Somatostatin-Analoga oder die Peptid-Radiorezeptorthherapie (PRRT) z.B. mittels Lutetium-177 - DOTA-Tyr(3)octreotat (DOTATATE) Therapieoptionen bilden (3). Des Weiteren können verschiedene Chemotherapieschemata in Erwägung gezogen werden. Bei hochdifferenzierten G1 NET kann auch eine „watch and wait“ Strategie verfolgt werden. Aufgrund der typischerweise starken Vaskularisation der NEN kann bei isolierter, symptomatischer Lebermetastasierung auch lokaltherapeutisch interveniert werden (7). Mögliche Verfahren sind die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die selektive, intraarterielle Radiotherapie (SIRT) (7).

### *Hepatozelluläres Karzinom*

Das HCC gehört weltweit zu den häufigsten Tumorentitäten und wird häufig erst in späten Stadien diagnostiziert (8). Der primäre Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC ist die Leberzirrhose im Rahmen chronischer Lebererkrankungen diverser Ätiologien (8). Die weltweit häufigsten Gründe für Zirrhosen in diesem Zusammenhang sind Hepatitis B gefolgt von Alkoholabusus und Hepatitis C, wobei deutliche geographische Differenzen in der Verteilung bestehen (8). Seltene histologische Formen, welche auch in nicht zirrhotischer Leber oder bei Kindern auftreten können, sind das fibrolamelläre HCC und das Hepatoblastom (9,10). Da jedoch in der Regel eine Zirrhose vorliegt orientieren sich die klinischen Klassifikationssysteme des HCC auch an der Leberfunktion (11).

Eine typische Symptomatik für das HCC existiert nicht, sodass die Diagnose zum Teil zufällig oder im Rahmen der Überwachung bei Leberzirrhose gestellt wird (8,11). Auch ein rezidivierendes bzw. multizentrisches Auftreten kann bei Zirrhose beobachtet werden.

In der Bildgebung des HCC werden jeweils kontrastmittelverstärkte CT, MRT und auch die Sonographie eingesetzt (11). Als Besonderheit kann das HCC neben der pathologischen Beurteilung auch per Bildgebung gesichert werden (11). Es muss dafür eine typische Darstellung (arterielle Hypervaskularisation, Kontrastmittelauswaschen) vorliegen (11).

Bei fehlender Zirrhose wird therapeutisch die Resektion bevorzugt (11). Unter Berücksichtigung der Mailand-Kriterien kann auch eine Lebertransplantation geprüft werden (11). Zu den minimalinvasiven Therapieoptionen zählen neben TACE und SIRT auch verschiedene lokalablativ Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Brachytherapie (11,12). Abhängig vom Tumorstadium existieren auch systemische Therapiemöglichkeiten, so kann z.B. der Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib angewendet werden (11).

### *Nierenzellkarzinom*

Es existieren diverse, histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms, welche verschiedene Optionen zur gezielten Therapie bieten (13). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines RCC wurden u.a. Nikotinabusus, Adipositas und Hypertonus identifiziert, wobei jedoch häufig keine dieser vorliegen (13).

In frühen Stadien weisen Nierenzellkarzinome häufig keine Symptome auf und werden als Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren anderer Indikation identifiziert (13). Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung können Hämaturie, Schmerzen oder eine tastbare Raumforderung auffällig werden (13).

Bildgebend können Ultraschall, CT und MRT eingesetzt werden. Regelmäßig wird dabei Kontrastmittel verwendet, wobei insbesondere dessen Dynamik zur Diagnose beiträgt.

Therapeutisch steht bei lokalisierten Tumorstadien das operative Vorgehen im Vordergrund (13). Neben der vollständigen Nephrektomie kann z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion auch eine Teilresektion erwogen werden (13). Insbesondere bei älteren Patienten mit begrenzter Lebenserwartung, hoher Komorbidität mit entsprechenden Operationsrisiken oder bei kleinen Tumoren können auch lokalablativ Verfahren angeboten werden (13). Verwendet werden u.a. Radiofrequenzablation und Kryoablation (13). Die systemischen Therapieoptionen in fortgeschrittenen Tumorstadien richten sich nach dem pathologischen Befund. Für das klarzellige Nierenzellkarzinom werden u.a. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mechanistic target of rapamycin (mTOR) - Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren empfohlen (13,14). Eine Strahlentherapie kann z.B. bei symptomatischen, ossären Metastasen erwogen werden.

### 1.1.2 nicht-kleinzellige Lungentumoren

Lungentumoren sind die häufigste, onkologische Todesursache weltweit (15). Die meisten Patienten leiden dabei an nicht-kleinzelligen Tumoren (non-small-cell lung cancer, NSCLC) zu deren häufigsten Subtypen das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom (squamous-cell carcinoma, SCC) zählen (15). Nikotinabusus ist der Hauptrisikofaktor für alle malignen Lungentumoren (15). Das Adenokarzinom ist der häufigste Lungentumortyp bei Personen die niemals geraucht haben (15). Prognosefaktoren sind neben der Tumorausbreitung u.a. sog. Treibermutationen (15).

Trockener Husten, Gewichtsverlust und Hämoptysen sind Beispiele unspezifischer Symptomatik bei Lungentumoren (16). Des Weiteren können paraneoplastische Syndrome auftreten und zur Diagnose führen (17).

Neben Basisuntersuchungen wie dem Röntgen-Thorax werden für die primäre und Ausbreitungsdiagnostik insbesondere die Kontrastmittel-CT und das F<sup>18</sup>-FDG-PET-CT eingesetzt (18). Bei der CT sollte eine Abbildung des Oberbauches inklusive der Nebennieren erfolgen, da es sich um eine typische Metastasierungslokalisation handelt (18). Zudem bestehen insbesondere bei kleinen Tumoren für die PET-CT Limitationen u.a. aufgrund von Partialvolumeneffekten (18). Die Diagnosesicherung u.a. über eine gezielte Biopsie kann bronchoskopisch bzw. mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) oder über transthorakale Punktion unter CT- bzw. Ultraschallsteuerung erfolgen (18).

Die Auswahl des individuellen Therapiekonzeptes richtet sich neben dem Tumorstadium nach weiteren Prognosefaktoren. Es ist eine Vielzahl von Kombinationen aus Operationen, Chemotherapien, Strahlentherapie und Immuntherapien möglich (18). Daher erfolgt die Therapieplanung regelhaft in einer interdisziplinären Tumorkonferenz (18).

## **1.2 Grundlagen der Computertomographie**

### 1.2.1 Bedeutung und Anwendungsgebiete in der Onkologie

Die CT gehört in der onkologischen Bildgebung zu den wichtigsten Modalitäten. Sie erreicht eine hohe Sensitivität und Spezifität für diverse Fragestellungen. Zudem zeichnet sie sich durch eine breite Verfüg-/Anwendbarkeit und eine hohe Patientenakzeptanz aus (19). Konsekutiv sind seit Jahren steigende CT-Untersuchungszahlen zu beobachten (20).

Die CT wird im gesamten onkologischen Verlauf eingesetzt. Den ersten Beitrag liefert sie in der Detektion von Neoplasien. Neben der klinisch indizierten, spezifischen Suche werden dabei auch regelmäßig entsprechende Läsionen als Zufallsbefunde entdeckt. Im zweiten Schritt trägt die CT zur Differenzierung von malignitätssuspekten Befunden sowie zur Ausbreitungsbeurteilung (Staging) bei. Im letzten Schritt wird die CT zur Verlaufsbeurteilung während und nach Therapien verwendet, wobei unterschiedliche Verfahren zur Anwendung kommen. Beispielhaft seien die Beurteilungskriterien für solide Tumoren (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) genannt, bei denen Zielläsionen anhand ihres Diameters analysiert werden (21).

### 1.2.2 Strahlenschutz und Dosiswerte

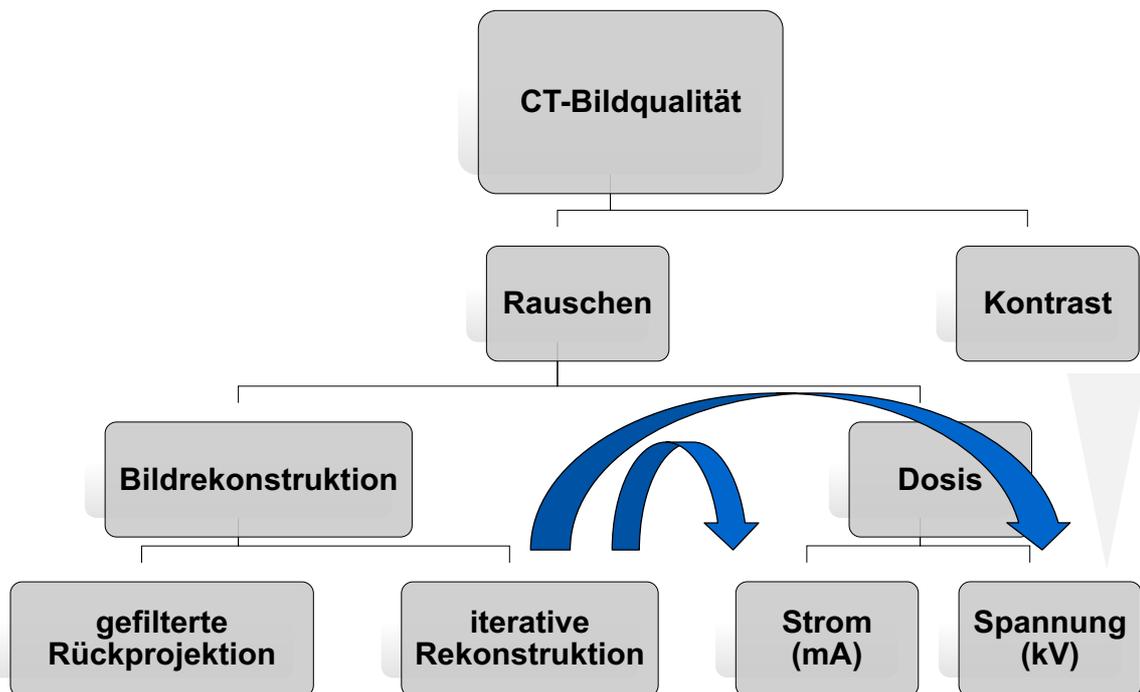
Die CT basiert auf Röntgenstrahlung und unterliegt damit neben allgemeinen auch gesetzlichen Vorgaben zum Strahlenschutz. Grundsätzlich gilt für jede Anwendung von Röntgenstrahlung das sog. ALARA-Prinzip (as low as reasonably achievable), welches besagt, dass so wenig Dosis wie sinnvollerweise möglich eingesetzt werden soll. Hintergrund dafür sind insbesondere stochastische Strahlenschäden durch ionisierende Strahlung mit entsprechenden Risiken für die Entwicklung sekundärer Malignome (22). Dabei hat die verwendete Strahlendosis direkten Einfluss auf das Vorkommen von Erbgutschäden (23).

Zur Quantifizierung der applizierten Dosis existieren diverse Messgrößen. Der CT-Dosisindex für die spiral-CT (volume computed tomography dose index,  $CTDI_{vol}$ ) wurde unter Berücksichtigung des Tischvorschubs pro Rotation (pitch) vom U.S. Department of Health and Human Services definiert (24). Die Werte des  $CTDI_{vol}$  basieren auf standardisierten Phantommessungen und sind unabhängig von der Scanlänge. Aus der Multiplikation des  $CTDI_{vol}$  mit der Scanlänge ergibt sich das Dosis-Längen-Produkt (dose-length product, DLP). Durch erneute Multiplikation des DLP mit Gewichtungsfaktoren ergibt sich die effektive Dosis.

### 1.2.3 Bildqualität und Zusammenhänge ausgewählter Parameter

Die CT-Bildqualität kann u.a. über Bildrauschen und -kontrast eingeschätzt werden. Zur objektiven Beurteilung können z.B. Signal- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse (signal-/contrast-to-noise ratio, SNR/CNR) angewendet werden. Eine subjektive Qualitätseinschätzung kann z.B. über Likert-Skalen zu diversen Parametern erfolgen.

Prinzipielle Zusammenhänge zwischen ausgewählten, untersuchungstechnischen Parametern, applizierter Dosis und Bildqualitätskriterien sind in Abbildung 1 dargestellt.



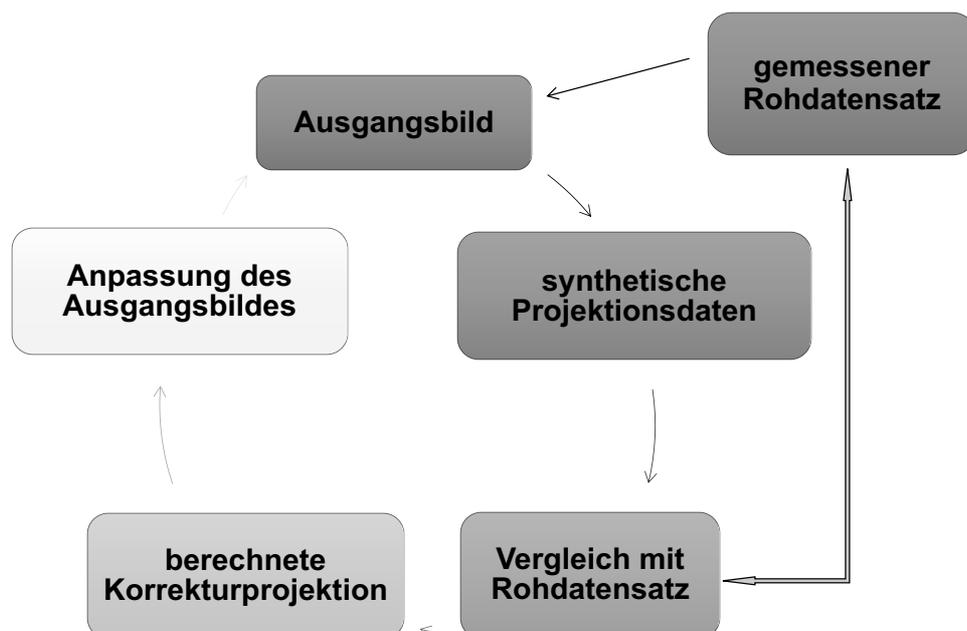
**Abbildung 1: Prinzipielle Zusammenhänge ausgewählter Parameter**

Die Bildqualität einer CT-Untersuchung und damit letztlich auch die diagnostische Sicherheit bei der Beurteilung werden u.a. durch Bildkontrast und -rauschen definiert. Letzteres hängt wiederum von der applizierten Dosis und der gewählten Bildrekonstruktion ab. Prinzipiell steigt durch eine Verminderung der Dosis das Bildrauschen an. Eine Dosisreduktion kann einerseits über Dezimierung des Röhrenstroms erfolgen. Andererseits bietet die Absenkung der Röhrenspannung einen weiteren Ansatzpunkt. Dies gilt jedoch nicht zwingend für adipöse Patienten. Bei Verwendung von Dosisautomatiken kann es hier aufgrund einer Absorptionssteigerung bei niedrigen Photonenenergien zu einer kompensatorischen Erhöhung des Röhrenstroms kommen, um am Detektor genügend Photonen für die Bilderzeugung zu erhalten.

Die Reduktion der Röhrenspannung hat außerdem Auswirkungen auf den Bildkontrast. Insbesondere bei Verwendung jodhaltiger CT-Kontrastmittel führt die Spannungsreduktion zu einer Steigerung des Kontrastes. Grund dafür ist die aus der Spannungsreduktion resultierende Annäherung der mittleren Photonenenergie des Röntgenspektrums an die Absorptionskante des Jods. Dieser Zusammenhang kann genutzt werden, um bei unveränderter Jodmenge eine höhere Kontrastierung zu erzielen oder bei vergleichbarer Kontrastierung die Jodmenge zu reduzieren (25). Der Effekt ist umso ausgeprägter, je stärker die Vaskularisierung/Jodanreicherung eines Gewebes ist und kann somit zu einer verbesserten diagnostischen Leistung beitragen. Eine Verminderung des Kontrastmittelvolumens kann zudem Untersuchungsrisiken, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, reduzieren (26).

#### 1.2.4 Bildrekonstruktionstechniken

Im Vergleich zum langjährigen Standard der gefilterten Rückprojektion (filtered back projection, FBP) können iterative Rekonstruktionsalgorithmen (iterative reconstruction, IR) angewendet werden, um Bildrauschen zu vermindern (27). Dadurch kann entweder eine Verbesserung der Bildqualität bei gleichbleibender Dosis erreicht oder ein aus Dosisreduktion resultierender Rauschanstieg ausgeglichen werden (vgl. Abbildung 1). Eine Variante dieser Rekonstruktionsalgorithmen ist die adaptive, statistische, iterative Rekonstruktion (adaptive statistical iterative reconstruction, ASIR). Die prinzipielle Funktionsweise der IR ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Prinzipielle Funktionsweise der iterativen Rekonstruktion**

Die Funktion der IR basiert auf einem real gemessenen Rohdatensatz. Aus diesem wird zunächst unter Verwendung der gefilterten Rückprojektion ein Ausgangsbild generiert. Im nächsten Schritt wird dieser Prozess umgekehrt und es werden synthetische Projektionsdaten generiert, welche mit dem real gemessenen Pendant verglichen werden. Auf Basis der Abweichung im Vergleichsprozess kann eine Korrekturprojektion erzeugt und das Ausgangsbild entsprechend angepasst werden. Dieser Vorgang kann mehrfach erfolgen (Iteration), wodurch eine schrittweise Annäherung an die Realsituation erfolgt.

## **1.3 Spektrale CT**

### 1.3.1 Grundlagen und Bauformen

Die spektrale oder auch Zweienergie-CT (dual-energy CT, DECT) basiert auf der Anwendung zweier Röntgenspektren mit unterschiedlichen Spitzenenergien (peak kilovoltage, kVp) in einem Scan. Das Prinzip der DECT ist bereits seit Jahren bekannt und wurde aufgrund höherer applizierter Dosen lediglich bei wenigen Indikationen (z.B. Differenzierung von Harntraktkonkrementen) eingesetzt. Durch die Kombination mit IR wurde ihre Anwendung u.a. auch in der onkologischen Bildgebung interessant (28,29). Die technische Umsetzung der DECT wurde von den Geräteherstellern unterschiedlich gelöst. Kommerziell verfügbar werden entweder sequenzielle Scans einer Röhre (rotate-rotate), zwei versetzte Röntgenröhren (dual-source), eine schnelle Spannungsumschaltung (kV-switching) oder zweilagige Detektoren (dual-layer) eingesetzt; wobei jeder Ansatz individuelle Vor- und Nachteile bietet (30). Des Weiteren können sich die Systeme in ihrer Leistungsfähigkeit z.B. hinsichtlich Detektion geringer Jodkonzentrationen unterscheiden (31-35).

### 1.3.2 Spektral-CT basierte Parameter

Basierend auf einem CT-Scan in spektraler Technik können in der weiteren Verarbeitung (postprocessing) verschiedene Parameter bzw. Bilddatensätze erzeugt werden, welche u.a. in der onkologischen Bildgebung den Informationswert der CT steigern könnten (28-30).

#### *Virtuell monochromatische Bilddaten*

Basierend auf den Differenzen in den mittels DECT aufgenommenen Datensätzen können sog. virtuell monochromatische (bzw. -energetische) Bilddaten (virtual monochromatic images, VMI) erzeugt werden. Diese unterscheiden sich von konventionellen auf einem Photonenpektrum basierenden CT-Scans dadurch, dass u.a. Rausch- und Kontrastverhältnisse eines Scans mit exakt

einer Photonenenergie (Kiloelektronenvolt, keV) simuliert werden (vgl. auch 1.2.3 Bildqualität und Zusammenhänge ausgewählter Parameter).

#### *Gewebeschwächungskurven*

Wird in den VMI ein Bereich/Gewebe markiert (region of interest, ROI) kann über alle VMI hinweg eine Gewebeschwächungskurve erstellt werden, welche Zusatzinformationen z.B. für die Gewebedifferenzierung liefern könnte.

#### *Jodkarten und virtuell materialunterdrückte Bilddaten*

Durch Absorptionsdifferenzen in der DECT können Materialien getrennt dargestellt werden (36). Insbesondere unter Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln ist dies interessant, da die Jodanreicherung gesondert von eventuell überlagernden Kontrastanhebungen visualisiert werden kann. Dies könnte wiederum zur Gewebedifferenzierung genutzt werden. Im Umkehrschluss können in virtuell materialunterdrückten Bilddaten (material suppressed images, MSI) Materialien auch selektiv aus Bildern entfernt werden, was z.B. zur Generierung virtuell nativer (virtual non-contrast, VNC) Bildsätze genutzt werden kann. Diese bieten dann die Möglichkeit auf reale Nativ-Scans zu verzichten und somit die applizierte Dosis zu reduzieren (37).

#### *Materialquantifizierung*

Die DECT bietet auch die Möglichkeit einer Materialquantifizierung, welche praktisch durch ROI-Messungen in Materialkarten realisiert wird. In einer Jodkarte kann somit die Jodkonzentration (iodine concentration, IC) bzw. eine z.B. zur Aorta normalisierte IC (normalized iodine concentration, NIC) gemessen werden. Letzteres erfolgt um phasentiming-bedingte Konzentrationsdifferenzen zu minimieren.

## 1.4 Struktur und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation verschiedener Ansätze zur untersuchungstechnischen Optimierung der Computertomographie in der onkologischen Bildgebung. Die erste Originalarbeit fokussiert sich auf die Anwendung iterativer Rekonstruktion. Es soll dabei folgende Fragestellung beantwortet werden:

- Kann eine iterative Bildrekonstruktion in Staging-CTs von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden, um die applizierte Dosis gegenüber dem bisherigen Standard der gefilterten Rückprojektion zu reduzieren, ohne Bildqualität und diagnostische Sicherheit zu gefährden (Originalarbeit 1)?

Die vier folgenden Originalarbeiten widmen sich dem Einsatz der spektralen CT in der onkologischen Bildgebung mit den spezifischen Fragestellungen:

- Ist die spektrale CT bei Patienten mit hypervaskularisierten, abdominellen Tumoren dosisneutral durchführbar und die Beurteilung virtuell monoenergetischer Bilddatensätze in der klinischen Routine hinsichtlich Bildqualität und diagnostischer Sicherheit zielführend und effizient (Originalarbeit 2)?
- Existieren relevante Einflussgrößen auf die Genauigkeit von Jodkonzentrationsmessungen in der spektralen CT, wie hoch sind potentielle Messfehler und gibt es eine, in der klinischen Routine praktikable, Lösung zur Fehlerrelativierung (Originalarbeit 3)?
- Kann die spektrale CT zur Differenzierung von benignen/malignen pulmonalen Raumforderungen bzw. Lymphknoten, Subtypen von nicht-kleinzelligen Lungentumoren und zur Entitätsbestimmung von Nebennierenraumforderungen beitragen (Originalarbeit 4)?
- Können anhand spektraler CT-Parameter bei nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie Hinweise auf vitales Resttumorgewebe gefunden bzw. das resultierende Tumorverhalten im Verlauf vorhergesagt werden (Originalarbeit 5)?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Vergleich der applizierten Dosis und der Bildqualität im Staging-CT bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) unter Nutzung des Standards der gefilterten Rückprojektion (FBP) und adaptiver, statistischer, iterativer Rekonstruktion (ASIR) (Originalarbeit 1)

**Böning G, Schäfer M, Grupp U, Kaul D, Kahn J, Pavel M, Maurer M, Denecke T, Hamm B, Streitparth F.**

*Comparison of applied dose and image quality in staging CT of neuroendocrine tumor patients using standard filtered back projection and adaptive statistical iterative reconstruction.*

Eur J Radiol 2015;84:1601-1607.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.04.017>

Seit Jahren ist eine steigende Anzahl von CT-Untersuchungen zu beobachten (20). Auch zukünftig wird sich dieser Trend wahrscheinlich fortsetzen. Dabei sind CT-Untersuchungen bereits aktuell für den überwiegenden Teil der medizinisch bedingten Strahlenexposition der Bevölkerung verantwortlich, obwohl ihr prozentualer Anteil an allen Untersuchungen mit Anwendung ionisierender Strahlung relativ gering ist (20). Der Grund dafür liegt in einer verhältnismäßig hohen Dosisapplikation pro einzelner CT-Untersuchung (20).

Grundsätzlich führt jede Anwendung ionisierender Strahlung zu einem Risiko stochastischer Strahlenschäden in Organismen. Dies wird im Rahmen der medizinischen Bildgebung insbesondere dann relevant, wenn Patienten mit prognostisch günstigen Erkrankungen und entsprechend langen Krankheitsverläufen regelmäßig CT-Untersuchungen erhalten. Das Risiko stochastischer Strahlenschäden und daraus resultierender, sekundärer Tumorerkrankungen steigt mit der applizierten Gesamtdosis aller Untersuchungen und ist aufgrund einer langen Restlebenszeit für junge Patienten höher (23). Daher gilt für jede CT-Untersuchung das ALARA-Prinzip.

Durch malignombedingte Lebenszeitlimitationen spielen Risiken durch die Anwendung ionisierender Strahlung in der onkologischen CT-Bildgebung eher eine untergeordnete Rolle. Ausnahmen bilden Screening, Patienten nach kurativen Therapien sowie solche mit

niedrigmalignen Primären und entsprechend langen Krankheitsverläufen (22). Eine derartige Gruppe bilden hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren.

Die applizierte Dosis einer CT-Untersuchung kann als  $CTDI_{vol}$  angegeben werden und ist damit unabhängig von der Scanlänge. Einstellungen von Röhrenstrom und -spannung beeinflussen neben der Dosis auch Parameter der Bildqualität von CT-Untersuchungen, insbesondere Bildrauschen und -kontrast.

Steigerungen der verfügbaren Rechenleistung durch Hardwareentwicklung ermöglichten in den letzten Jahren die praktische Anwendung, bereits aus anderen Modalitäten bekannter, sogenannter iterativer Bildrekonstruktionsalgorithmen für die großen Datenmengen in der CT-Bildgebung. Diese Algorithmen können eingesetzt werden, um insbesondere das Bildrauschen in rekonstruierten CT-Bildern zu vermindern. Damit kann entweder bei gleicher Dosis eine entsprechend verbesserte Bildqualität erreicht oder die Dosis z.B. über Röhrenstromabsenkung reduziert werden.

Ziel dieser Arbeit war daher, anhand objektiver und subjektiver Kriterien zu evaluieren, ob die iterative Rekonstruktion in Staging-CTs von NET-Patienten eingesetzt werden kann, um die Dosis gegenüber dem bisherigen FBP-Standard zu reduzieren, ohne die diagnostische Sicherheit zu gefährden.

Dafür wurden in einem intraindividuellen Vergleich bei 28 NET-Patienten Abdomen-Staging-CT-Untersuchungen analysiert. Neben der Erfassung der applizierten Strahlendosis als  $CTDI_{vol}$ , wurde die Bildqualität quantitativ anhand von Signal- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnissen (*signal-to-noise ratio (SNR)*, *contrast-to-noise ratios (CNRs)*) gemessen. Des Weiteren erfolgte die qualitative Einschätzung u.a. hinsichtlich diagnostischer Sicherheit und Sichtbarkeit der Tumorläsion durch zwei unabhängige, erfahrene Befunder unter Zuhilfenahme einer 5-Punkt Likert-Skala. Es konnte gezeigt werden, dass durch die iterative Rekonstruktion eine Reduktion des Mittelwertes der applizierten Dosis von 37,6% gegenüber dem FBP-Standard möglich ist. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der subjektiven diagnostischen Sicherheit bzw. Sichtbarkeit der Tumorläsion. Quantitativ konnte sogar eine signifikante Steigerung des CNR zwischen Tumor und Leber erreicht werden. Die iterative Rekonstruktion ist somit geeignet bei Patienten mit regelmäßigen CT-Untersuchungen die Kumulativdosis zu senken, ohne die diagnostische Sicherheit zu gefährden.

## **2.2 Nutzung von spektral-CT basierten, virtuell monochromatischen Datensätzen in der klinischen Routine bei Patienten mit hypervaskularisierten abdominellen Tumoren – Evaluation von Effektivität und Effizienz (Originalarbeit 2)**

**Böning G, Feldhaus F, Adelt S, Kahn J, Fehrenbach U, Streitparth F.**

*Clinical routine use of virtual monochromatic datasets based on spectral CT in patients with hypervascularized abdominal tumors - evaluation of effectiveness and efficiency.*

Acta Radiol 2019;60:425-432.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185118786077>

Durch iterative Rekonstruktion kann die Strahlendosis von CT-Untersuchungen reduziert werden (vgl. Originalarbeit 1). Durch eine Kombination mit einer Reduktion der CT-Röhrenspannung kann die Strahlendosis noch weiter verringert und zusätzlich die Kontrastierung insbesondere hypervaskularisierter Tumorkläsionen verbessert werden (25). In der klinischen Routine kann die Anwendung entsprechend optimierter CT-Protokolle jedoch herausfordernd sein. So ist eine Dosisreduktion über Röhrenspannungsverminderung nicht für adipöse Patienten möglich, da bei höherer Absorption weniger Photonen zur Bilderzeugung den Detektor erreichen und das Bildrauschen zunimmt. Wird eine Dosisautomatik verwendet, kann zudem gegenregulatorisch eine Erhöhung des Röhrenstroms erfolgen und somit bei eingeschränkter Bildqualität die applizierte Dosis sogar ansteigen. Außerdem kann bei Ausführung der Staging-CTs in unterschiedlichen Institutionen, unter Verwendung verschiedener Protokolle, eine valide Verlaufsbeurteilung erschwert sein. Grund dafür ist, dass u.a. subtile subjektive Änderungen der Läsionsdarstellung z.B. hinsichtlich Vaskularisation zur Beurteilung eines Therapieansprechens herangezogen werden. Eine mögliche Lösung bietet die spektrale CT. Sie basiert auf der Detektion von Röntgenspektren unterschiedlicher, mittlerer Photonenenergien, wobei diverse technische Umsetzungen am Markt verfügbar sind. Das Prinzip der dual-energy CT ist seit langem etabliert. Wegen der, verglichen zum Standardverfahren, höheren Dosisbelastung wurde es jedoch regelhaft nur für wenige, spezifische Fragestellungen (z.B. Charakterisierung von Harnwegskonkrementen) eingesetzt. Durch den Anstieg verfügbarer Rechenleistung ist seit einigen Jahren die Kombination der spektralen CT mit fortgeschrittenen, iterativen Rekonstruktionsalgorithmen verfügbar. Durch die resultierende Dosisreduktion und praktikable Bildberechnungszeiten ist nun auch der Einsatz im onkologischen Setting möglich. Auf Basis eines spektralen CT-Datensatzes können

verschiedene Anwendungen ausgeführt werden. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit virtuell monochromatische Bilddatensätze (virtual monochromatic images, VMI) zu erzeugen. Diese ähneln in ihren Bildeigenschaften insbesondere hinsichtlich Bildrauschen/-kontrast realen Untersuchungen mit verschiedenen Röhrenspannungen bzw. entsprechenden, mittleren Photonenenergien. Mithilfe der VMI können aus einem einzigen CT-Scan Bilddaten diverser Energielevel berechnet werden. Dadurch wird allerdings die Anzahl der zu beurteilenden Bilder deutlich erhöht. Auf Basis der VMI können zudem Gewebeschwächungskurven erstellt werden. Diese wiederum könnten, insbesondere bei hypervaskularisierten Tumoren, zur Entitätsdifferenzierung beitragen.

In dieser Studie wurde daher für Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren zunächst die dosisneutrale Durchführbarkeit der spektralen CT betrachtet. Des Weiteren wurde analysiert, ob die Beurteilung der VMI hinsichtlich Bildqualität/diagnostischer Sicherheit in der klinischen Routine zielführend und effizient möglich ist. Dafür wurden insgesamt 451 CT-Bilddatensätze von 41 Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren (hepatozelluläre Karzinome, neuroendokrine Tumoren, Nierenzellkarzinome) analysiert. Es erfolgte ein intraindividueller Vergleich der applizierten Dosis zwischen der arteriellen Kontrastmittelphase in spektraler Technik und der portalvenösen Kontrastmittelphase des jeweils identischen Scanbereichs in Standardtechnik. Nach Erstellung der VMI (40 bis 140keV in 10keV Schritten) wurden quantitative (SNR, CNRs) und qualitative (5-Punkt Likert-Skalen) Analysen vorgenommen, um Bildqualität/diagnostische Sicherheit einschätzen zu können. Außerdem wurde die potenzielle Befundungszeit anhand der zu betrachtenden Bildanzahl geschätzt. Als Ergebnis konnte im intraindividuellen Vergleich gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede der Dosismittelwerte zwischen der arteriellen Kontrastmittelphase in spektraler und der portalvenösen Phase in Standardtechnik bestehen (SCT arterielle Phase:  $9,6 \pm 4,7$  mGy, Standardtechnik portalvenöse Phase:  $10,5 \pm 5$  mGy). In VMI mit niedrigen Energieleveln stieg u.a. der Mittelwert der Kontrastverhältnisse zwischen Tumor und Leber signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Der Kontrastanstieg wurde auch in der subjektiven Auswertung bestätigt und resultierte in einer höheren diagnostischen Sicherheit hinsichtlich hypervaskularisierter Tumorkläsionen. Die geschätzte Befundungszeit für die in der Studie verwendeten VMI beträgt jedoch das 11-fache des Standardverfahrens. Zusammenfassend ist die spektrale CT dosisneutral durchführbar und VMI können die diagnostische Sicherheit bezüglich hypervaskularisierter Tumoren steigern. Eine Betrachtung aller Datensätze ist jedoch aufgrund der deutlich höheren, potentiellen Befundungszeit keine effiziente Option in der klinischen Routine.

### **2.3 Schrittweise Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Jodquantifizierung eines schnell spannungswechselnden Zwei-Energie-CT der zweiten Generation: vom 3D-Druck-Phantom zu einer simplen Lösung für die klinische Routine (Originalarbeit 3)**

**Böning G, Jahnke P, Feldhaus F, Fehrenbach U, Kahn J, Hamm B, Streitparth F.**

*Stepwise analysis of potential accuracy-influencing factors of iodine quantification on a fast kVp-switching second-generation dual-energy CT: from 3D-printed phantom to a simple solution in clinical routine use.*

Acta Radiol 2020;61:424-431.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119861312>

Basierend u.a. auf den Ergebnissen von Originalarbeit 1 konnte in Originalarbeit 2 gezeigt werden, dass die Anwendung der spektralen CT in Kombination mit fortgeschrittenen, iterativen Rekonstruktionsalgorithmen bei Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren dosisneutral eingesetzt werden kann. Mithilfe der spektral-CT-basierten VMI konnten zudem hinsichtlich Bildqualität/diagnostischer Sicherheit Verbesserungen erreicht werden.

Auf der Grundlage eines spektralen CT-Datensatzes sind neben der Darstellung von VMI weitere Optionen möglich. Basierend auf Absorptionsdifferenzen in den eingesetzten Energiespektren können insbesondere Elemente mit hoher Dichte/Kernladungszahl differenziert, quantifiziert oder aus den Bilddaten entfernt werden. Dies ist für die onkologische CT insbesondere im Hinblick auf die objektive Quantifizierbarkeit einer Anreicherung jodhaltiger Kontrastmittel relevant. Eine valide Messung könnte dabei zur Entitätsdifferenzierung und Beurteilung im Rahmen der Therapiekontrolle beitragen.

Auf Basis physikalisch-technischer Grundlagen ist insbesondere bei CT-Untersuchungen des Abdomens von Abweichungen in der Jodquantifizierung auszugehen (32). Um eine valide Interpretation zur Nutzung in der klinischen Routine zu ermöglichen, ist die Kenntnis potentieller Einflussfaktoren sowie des Ausmaßes eventueller Abweichungen essentiell.

In dieser Arbeit wurde daher in einem ersten Schritt die Reliabilität der Jodquantifizierung in wiederholten Scans unter geringer Positionsvariation, sowie die Auswirkung von applizierten Maximal-/Minimaldosiswerten, mithilfe eines 3D-Druck-Phantoms evaluiert. In einem zweiten Schritt wurde ein semi-anthropomorphisches Phantom eingesetzt, um Abweichungen durch

Gewebe sowie die Positionierung des Ziels innerhalb des Scanvolumens zu untersuchen. In einem dritten Schritt wurde ein extrakorporaler Referenzkörper in Abdomen-Scans positioniert, um Abweichungen durch Patientendiameter und resultierende Dosisvariationen zu analysieren. In der Ergebnisauswertung des ersten Schrittes konnte gezeigt werden, dass sowohl die Positionierung des Zielvolumens innerhalb des Zylinderphantoms, als auch das verwendete Dosislevel einen signifikanten (jeweils  $p < 0,001$ ) Einfluss auf die Ergebnisse der Jodkonzentrationsmessung hatten. Im zweiten Schritt konnte bestätigt werden, dass die Genauigkeit der Jodkonzentrationsmessung von der Positionierung des Zielvolumens gegenüber dem gewebesimulierenden, semi-anthropomorphen Phantom abhängt. Der Mittelwert des relativen Fehlers in den Jodkonzentrationsmessungen betrug dabei  $23,7 \pm 0,1\%$  für die anteriore und  $24,4 \pm 0,2\%$  für die laterale Position des Referenzkörpers ( $p = 0,028$ ). Im dritten Schritt wurde bei Patientenuntersuchungen ( $n = 38$ ) mittels anteriorer Positionierung eines Referenzkörpers der Mittelwert des relativen Fehlers für die Jodkonzentrationsmessung mit  $19,6 \pm 5,6\%$  bestimmt. Des Weiteren konnten Korrelationen zwischen Patientenkörpermaßen, applizierter Dosis und gemessener Jodkonzentration nachgewiesen werden. Zusammenfassend sind CT-basierte Jodkonzentrationsmessungen abdominell mit Vorsicht zu interpretieren und potentielle Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Zudem wurde die Platzierung eines Referenzkörpers im Scanvolumen als praktikable Lösung zur Messfehlerrelativierung in der klinischen Routine identifiziert.

## **2.4 Spektrale CT und ihre spezifischen Parameter im Staging von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren: Technische Möglichkeiten und klinische Relevanz (Originalarbeit 4)**

Fehrenbach U, Kahn J, **Böning G**, Feldhaus F, Merz K, Frost N, Maurer MH, Renz D, Hamm B, Streitparth F.

*Spectral CT and its specific values in the staging of patients with non-small-cell lung cancer: technical possibilities and clinical impact.*

Clin Radiol 2019;74:456-466.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.010>

Die spektrale CT bietet mehrere Optionen zur Generierung von Daten, welche über die Informationen einer konventionellen CT hinausgehen. In der onkologischen Bildgebung könnten diese zusätzlichen Möglichkeiten zur Optimierung der Tumordetektion, Differenzierung/Entitätsbestimmung und zur Beurteilung eines Therapieansprechens beitragen.

Zu den regelmäßigen CT-Fragestellungen in der klinischen Routine zählt die Abklärung/Differenzierung pulmonaler Raumforderungen inklusive der Ausbreitungsdiagnostik. Außerdem sind in diesem Zusammenhang neben lymphatischen, insbesondere Tumormanifestationen in den Nebennieren sowie deren Abgrenzung zu benignen Adenomen relevant.

Basierend u.a. auf ersten Ergebnissen für abdominelle Tumoren der Originalarbeiten 2+3 wurde nun in Originalarbeit 4 die spektrale CT hinsichtlich onkologischer Anwendung im Thorax evaluiert. Im Vordergrund standen dabei die Differenzierung zwischen benignen/malignen intrapulmonalen Raumforderungen bzw. Lymphknoten, Unterschiede zwischen Subtypen nicht-kleinzelliger Lungentumoren und die Entitätsbestimmung von Nebennierenraumforderungen. Eventuelle Differenzen zwischen der Betrachtung vollständiger Raumforderungen inkl. möglicher Nekrosen und sog. Hotspots fanden Berücksichtigung. Als Nebenergebnis wurde zudem die Visualisierung thrombotisch bedingter, pulmonaler Perfusionsdefizite betrachtet.

Insgesamt wurden 113 Patienten mit gesicherten, nicht-kleinzelligen Lungentumoren in die Studienkohorte eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine kontrastmittelgestützte CT des Thorax in spektraler Technik und es wurden VMIs, daraus abgeleitete Schwächungskurven inkl.

deren Anstiege, virtuell native Bildserien (virtual non-contrast series, VNS) und Jodkarten inkl. (normalisierter) Jodkonzentrationsquantifizierung zur Analyse verwendet. In den Ergebnissen zeigten Adenokarzinome signifikant ( $p=0,035$ ) höhere Mittelwerte der normalisierten Jodkonzentrationen ( $19,37\pm 8,11$ ) als Plattenepithelkarzinome ( $12,03\pm 6,04$ ). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen pulmonalen Metastasen und benignen Lungenbefunden beobachtet. In der Analyse von insgesamt 126 Lymphknoten zeigten gesicherte Metastasen ( $2,08\pm 1,05$  mg/ml) signifikant ( $p=0,023$ ) niedrigere Jodkonzentrationsmittelwerte als benigne Lymphknoten ( $2,58\pm 1,13$  mg/ml). Die 23 Nebennierenadenome in der Studie konnten mittels VNS mit hoher Sensitivität (91%) und Spezifität (100%) identifiziert werden. In zwei Fällen wurden zudem emboliebedingte, pulmonale Perfusionsdefizite detektiert. Zusammenfassend kann die spektrale CT zur Differenzierung von Subtypen nicht-kleinzelliger Lungentumoren und Identifikation von Lymphknotenmetastasen beitragen. Des Weiteren können virtuell native Bildserien helfen, adrenale Adenome von Metastasen zu differenzieren. Als Nebeneffekt können in Jodkarten emboliebedingte, pulmonale Perfusionsdefizite visualisiert werden.

## 2.5 Tumorverhalten bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie – Kann spektrale CT ein Rezidiv vorhersagen? (Originalarbeit 5)

Fehrenbach U, Feldhaus F, Kahn J, **Böning G**, Maurer MH, Renz D, Frost N, Streitparth F.  
*Tumour response in non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy – Can spectral CT predict recurrence?*

Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2019;63:641-649.

DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12926>

Die Verlaufsbeurteilung von nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie stellt in der onkologischen CT-Diagnostik eine besondere Herausforderung dar.

Durch direkt an die Tumorkläsion angrenzende, therapieassoziierte, fokal-pneumonitische Reaktionen sowie narbig-fibrotische Parenchymveränderungen, welche im Verlauf Veränderungen in der CT-Morphologie aufweisen, kann eine Abgrenzung zu Lokalrezidiven in der konventionellen CT schwierig bis unmöglich sein. Außerdem können Befunde durch akut-inflammatorische Geschehen maskiert werden.

In diesem Zusammenhang ist in der konventionellen CT auch eine Differenzierung von neuen Lymphknotenfiliae gegenüber einer inflammatorisch-reaktiven Lymphadenopathie partiell erst im Verlauf möglich.

U.a. aufgrund von Limitationen in der räumlichen Auflösung bzw. Tracer-Quantifizierung bei kleinen Befunden kann auch die F<sup>18</sup>-FDG-PET-CT keine universelle Lösung liefern (38,39).

Basierend auf ersten Ergebnissen von Originalarbeit 4 wurde daher anschließend in dieser Studie für nicht-kleinzellige Lungentumoren nach Radiochemotherapie evaluiert, ob anhand von Parametern der spektralen CT Hinweise auf vitales Resttumorgewebe gefunden werden bzw. das resultierende Tumorverhalten vorhergesagt werden kann. Außerdem wurde analysiert, inwiefern auch in der posttherapeutischen Situation die spektral-CT-Parameter zur Entitätsbeurteilung von Lymphknoten beitragen können.

Im Rahmen der Studie erhielten 83 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren eine kontrastmittelgestützte, spektrale CT des Thorax. Evaluiert wurden, neben dem Therapieansprechen anhand der RECIST 1.1-Kriterien, Jodkonzentrationen und

Schwächungskurven der Primären. Auf der Ebene der maximalen, diametralen Tumorausdehnung erfolgten Messungen sowohl für den gesamten Tumor als auch separat für Jodkonzentrationshotspots. Differenzen der Konzentrationen wurden berechnet. Als sekundäre Parameter wurden Jodkonzentrationen und Schwächungskurvenanstiege in insgesamt 61 mediastinalen Lymphknoten betrachtet. In den Ergebnissen der Studie zeigten 24 Patienten (29%) eine komplette Remission nach Radiochemotherapie. 34 Patienten (41%) hatten einen stabilen oder partiell regredienten Verlauf. Eine Erkrankungsprogression wurde bei 25 Patienten (30%) beobachtet. Dabei waren die Mittelwerte der (normalisierten) Hotspotjodkonzentrationen bei Fällen mit progredientem Krankheitsverlauf signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als bei solchen mit stabiler Erkrankung oder partieller Remission. 10 Patienten (12%) mit initial stabiler Erkrankung zeigten einen Progress im weiteren Verlauf von bis zu 18 Monaten nach der spektralen CT. In diesen Fällen war der Mittelwert der Hotspotjodkonzentrationen ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als bei Patienten mit stabiler Erkrankung im Verlauf. Vergrößerte Lymphknoten zeigten auch posttherapeutisch signifikant niedrigere Mittelwerte der (normalisierten) Jodkonzentrationen und Schwächungskurvenanstiege ( $p = 0,003-0,029$ ). Zusammenfassend können spektral-CT basierte Jodkonzentrationsmessungen bei nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie helfen, Rezidive vorherzusagen. Mithilfe der Hotspotanalyse konnten residuale Vaskularisationen als Indikator für vitales Tumorgewebe identifiziert werden. Analysen von Jodgehalt und Schwächungskurvenanstieg könnten außerdem bei der Identifikation von Lymphknotenmetastasen helfen.

### **3. Diskussion**

#### **3.1 Iterative Rekonstruktion und Optimierung konventioneller CT-Parameter**

Unter anderem aufgrund einer breiten Anwendung der CT in der onkologischen Bildgebung steigen die entsprechenden Untersuchungszahlen in den letzten Jahren kontinuierlich an (20).

Oberste Priorität in der CT-Bildgebung hat die diagnostische Sicherheit im Hinblick auf die klinische Fragestellung. Die Sicherstellung einer qualitativen CT-Diagnostik beginnt bereits mit der korrekten, möglichst optimalen Positionierung des Patienten im Scanner. Abweichungen von der Optimalposition haben, neben potentiellen Einschränkungen der diagnostischen Verwertbarkeit, auch eine höhere Strahlenexposition bzw. Fehlinterpretation der Dosiswerte zur Folge (40,41).

So kann beispielsweise schon die simple Positionierung der Arme bei CT-Untersuchungen polytraumatisierter Patienten die diagnostische Verwertbarkeit verbessern (42). Neuere Ansätze verwenden u.a. 3D-Kamerasysteme, um die korrekte Positionierung der Patienten bei verschiedenen Untersuchungsgebieten zu unterstützen (43,44).

Zur Reduktion von Metallartefakten können spezielle Algorithmen angewendet werden, was insbesondere bei orthopädisch/traumatologischen Fragestellungen von Bedeutung ist (45). Diese Anwendung hat jedoch auch für die onkologische CT-Bildgebung Relevanz. So kann beispielsweise die Detektion von Befunden im Kopf-Hals-Bereich durch Reduktion von Zahnersatzartefakten verbessert werden (46).

Durch ionisierende Strahlung und entsprechende, stochastische Strahlenschäden besteht das Risiko zur Entwicklung sekundärer Malignome, wobei das Ausmaß der Schäden im Zusammenhang mit der CT-Dosis steht (23). Demzufolge ist bei jeder Anwendung von Röntgenstrahlung das ALARA-Prinzip zu beachten. Dies gilt insbesondere für ansonsten gesunde junge Patienten mit entsprechend hohem Lebenszeitrisko.

Eine mögliche Option zur Dosisreduktion in der CT bietet die Anwendung von IR. Durch ihre Anwendung konnte gegenüber FBP bei polytraumatisierten Patienten der Mittelwert der CT-Dosis um rund 23% gesenkt werden (47). Für die Planungs-CT gesunder Nierenspender war sogar eine Reduktion des Dosismittelwertes um ca. 26% möglich (48). Bei nativen Kopf-CTs von Erwachsenen konnte der Mittelwert der Dosis um 40,4% (klinische Routine) bzw. 73,3% (spezielle Fragestellungen, z.B. Kontrolle nach Blutung) gesenkt werden (IR vs. FBP) (49).

In der onkologischen CT-Diagnostik haben aufgrund der Lebenszeitlimitationen Risiken durch stochastische Strahlenschäden geringere Relevanz. Trotzdem sollte, dem ALARA-Prinzip folgend, so wenig Dosis wie möglich appliziert werden. So konnte z.B. der Mittelwert der Dosis für Thorax-CTs bei Patienten mit pulmonalen Metastasen bzw. Bronchialkarzinom durch IR um rund 36% gesenkt werden (50).

Eine Ausnahme im onkologischen Setting bilden neben dem Screening, Patienten nach kurativer Therapie oder solche mit einer guten Überlebensprognose, langen Krankheitsverläufen, regelmäßigen CT-Untersuchungen und entsprechend höheren Risiken durch die kumulative Dosisbelastung (22). Eine derartige Gruppe bilden Patienten mit hochdifferenzierten NET. Daher hatte Originalarbeit 1 zum Ziel, anhand objektiver und subjektiver Kriterien zu evaluieren, ob IR in Staging-CTs von NET-Patienten eingesetzt werden kann, um die Dosis gegenüber dem FBP-Standard zu reduzieren, ohne die diagnostische Sicherheit zu gefährden. In den Ergebnissen konnte bestätigt werden, dass eine entsprechende Reduktion des Dosismittelwertes um 37,6% möglich ist (51). Damit liegt die Verminderung etwas höher als z.B. in den Ergebnissen von Prakash et al., welche in drei Patientengewichtskategorien einen Rückgang des Dosismittelwertes von 25,1% beobachten konnten (52).

Bezüglich Limitationen von Originalarbeit 1 wurde eine intraindividuelle Patientenanalyse verwendet, um methodische Fehler im Sinne interindividueller Unterschiede in der CT-Morphologie verdächtiger Läsionen zu minimieren (51). Zudem wurde die maximale Läsionsausdehnung in zwei Richtungen gemessen und es fanden sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten (51). Dies ist darauf zurückzuführen, dass für die Studie Patienten mit überwiegend hochdifferenzierten Tumoren ausgewählt wurden (51). Dennoch können minimale Veränderungen der Läsionsmorphologie im Verlauf bei einigen Patienten die Scores (objektiv/subjektiv) beeinflusst haben (51). Die CNR-Messung im kontrastverstärkten CT ist anfällig für Fehler, da sie von zahlreichen Faktoren wie z.B. dem Herzzeitvolumen beeinflusst werden kann. Um einen möglichen Einfluss von Phasentiming-Differenzen auf die CNRs zu identifizieren, wurde eine Leber-Muskel-CNR berechnet (51). Im Gegensatz zu schnell kontrastierenden Parenchymentypen, wie der Leber, ist der Muskel durch eine relativ langsame Kontrastmittelaufnahme gekennzeichnet (51). Aus diesem Grund wurde die Leber-Muskel-CNR betrachtet, um potentielle Phasendifferenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten zu identifizieren (51). Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen FBP- und ASIR-Scans, was auf eine entsprechend geringe Varianz in den Kontrastphasen hinweist (51). Als Alternative wurde auch eine Korrelation zwischen

Leberparenchym und nicht-KM-affinen Geweben, wie subkutanem Fett, in Erwägung gezogen (51). Dies wurde allerdings im Zuge der Messungsstandardisierung vor dem Hintergrund einer möglichen Tumorkachexie verworfen (51). Die Abhängigkeit der applizierten Dosis von der Patientengröße wurde ebenfalls berücksichtigt (51). Aufgrund von bekannten Abweichungen bei Verwendung des Body-Mass-Index (BMI) wurden maximale abdominelle Durchmesser als Maß für die Körpergröße verwendet, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Scans gab und somit ein diesbezüglicher Fehler unwahrscheinlich ist (51).

Die Anwendung von IR in Kombination mit einer Verminderung der Röhrenspannung kann die applizierte Dosis verringern und parallel die Kontrastierung in der CT verbessern (vgl. 1.2.3 Bildqualität und Zusammenhänge ausgewählter Parameter). Dies gilt insbesondere bei Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel, da der Effekt der Kontrastierungsverstärkung dann umso höher ist. Daraus ergeben sich multiple potentielle Anwendungsfälle einer entsprechenden Parameteranpassung. Allen voran ist die Gefäßdarstellung zu nennen. Durch hohe, intravasale Kontrastmittelkonzentrationen können hier entsprechend starke Effekte erzielt werden. Dies gilt beispielsweise für CT-Kontrollen nach endovaskulärem Aortenersatz, wo mit Kombinationstechniken der Dosiswert bis zu 75% reduziert werden konnte (53). Mithilfe eines entsprechend dezidierten Konzeptes im Verlauf ist somit auch eine deutliche Reduktion der Kumulativdosis möglich (53). Das gleiche Wirkprinzip kann auch für Lungenembolie-CTs angewendet werden, wo unter Wahrung der diagnostischen Sicherheit durch kombinierte Maßnahmen eine Reduktion des Dosiswertes um 54,4% erreicht wurde (54). Auch für kleine Gefäße wie Koronarien kann über eine entsprechende Parameterkombination eine deutliche Dosisreduktion erreicht werden, wobei zusätzlich noch der Effekt einer möglichen Kontrastmittelreduktion zum Tragen kommt (55,56).

Auch außerhalb der primären Gefäßdarstellung kann die Kombination von niedriger Röhrenspannung und IR zur Dosisreduktion eingesetzt werden. Für ein Ganzkörper-Trauma-CT konnte dadurch der Dosiswert um mehr als 40% gesenkt werden, wobei zusätzlich ein Split-Bolus Kontrastmittelprotokoll Verwendung fand (57). Derartige KM-Protokolle können auch in der onkologischen Bildgebung z.B. bei Patienten mit Pankreas- oder cholangiozellulärem Karzinom eingesetzt werden, um durch Vermeidung mehrphasiger Scans die Strahlendosis zu reduzieren (58). Bei Pankreastumoren verbessert eine niedrigere Röhrenspannung zudem die Kontrastierung und kann zur Dosisreduktion verwendet werden (59).

In weiteren Risikogruppen können ebenfalls niedrig-kV und IR in Kombination eingesetzt werden. Für Kopf-CTs bei Kindern wurden Reduktionen des Dosismittelwertes bis 34,4% (klinische Routine) bzw. 64,4% (spezielle Fragestellungen, z.B. Kontrolle nach Blutung) beobachtet (60). Auch Patienten mit zystischer Fibrose welche häufig CT-Untersuchungen benötigen, profitieren von einer Reduktion des Dosismittelwertes um ca. 40% (61).

Spezielle Anwendung im onkologischen Setting finden kombinierte Dosisreduktionstechniken u.a. bei hypervaskularisierten Tumoren wie NEN, HCC und RCC. Hier können Kontraststeigerungen zur Läsionsdetektion beitragen und die entsprechenden Dosisreduktionen sind insbesondere für Patienten mit regelmäßigen CT-Kontrollen vorteilhaft (25). Des Weiteren können Patienten von einer Kontrastmittelmengenreduktion profitieren (25).

### **3.2 Spektrale CT in der onkologischen Bildgebung**

Wie u.a. in Originalarbeit 1 gezeigt, kann durch iterative Rekonstruktion die Strahlendosis reduziert werden. Durch Kombination mit einer Verminderung der Röhrenspannung ist eine weitere Reduktion der Dosis möglich und bei hypervaskularisierten Tumormanifestationen kann zusätzlich die Kontrastierung verbessert werden (25).

In der klinischen Routine kann die Anwendung entsprechend optimierter CT-Protokolle herausfordernd sein. Beispielsweise ist der Gebrauch bei adipösen Patienten nicht immer sinnvoll möglich. Des Weiteren können Differenzen zwischen den Standards verschiedener Institutionen bestehen. Dies erschwert wiederum die Verlaufsbeurteilung. Hier kann die DECT eine mögliche Lösung bieten. Basierend auf der Detektion von Röntgenspektren unterschiedlicher Spitzenphotonenenergien mittels verschiedener technischer Lösungen (vgl. 1.3.1 Grundlagen und Bauformen) ist die DECT lange etabliert. Sie wurde allerdings aufgrund von Dosisbeschränkungen nur für vereinzelte Fragestellungen (z.B. Charakterisierung von Harnwegskonkrementen) eingesetzt. Erst durch die Verfügbarkeit von IR und Hardware welche praktikable Rekonstruktionszeiten zulässt, wird die DECT u.a. im onkologischen Setting nutzbar.

Da mittels DECT-Daten verschiedene Anwendungen ausgeführt werden können und VMIs in ihren Eigenschaften realen Untersuchungen mit verschiedenen Röhrenspannungen ähneln, war Ziel von Originalarbeit 2 ihre Anwendung bei Patienten mit hypervaskularisierten abdominellen Tumoren zu evaluieren. Der Fokus lag dabei einerseits auf der Läsionskontrastierung mit entsprechendem Effekt auf die diagnostische Sicherheit und andererseits auf der Anwendung von Gewebeschwächungskurven zur Differenzierung der Entitäten. Außerdem wurde die Effizienz der Verwendung von VMI in der klinischen Routine betrachtet.

Die Ergebnisse von Originalarbeit 2 bestätigten, dass in diesem Kollektiv durch VMI die Läsionskontrastierung und resultierend die diagnostische Sicherheit verbessert werden kann (62). Aufgrund des zeitlichen Mehraufwands erscheint die Beurteilung aller möglichen VMI in der klinischen Routine jedoch nicht sinnvoll (62). Auch die Dosisneutralität der DECT wurde bestätigt (62). Zudem konnten in den Gewebeschwächungskurven keine signifikanten Differenzen zwischen den Tumorentitäten beobachtet werden (62). Um diesbezüglich die Auswertung zu standardisieren und effizienter zu gestalten, wurde z.B. von Yang et al. lediglich der Anstieg der Gewebeschwächungskurven betrachtet und es konnte im Rahmen ihrer Studie eine Differenzierung zwischen benignen/malignen Lymphknoten bei NSCLC erreicht werden (63). Laroia et al. bestätigten in ihren Ergebnissen ebenfalls eine verbesserte Läsionsdetektion für hepatische Läsionen bei Zirrhosepatienten mittels VMI (64). Graser et al. nutzten u.a. DECT-basierte MSI zur rein qualitativen Beurteilung von Nierenraumforderungen und schlussfolgerten, dass dadurch eine Entitätendifferenzierung und Dosisreduktion möglich ist (65). In einer anderen Arbeit wurde die DECT zur Differenzierung von kolorektalen Tumoren und Darminhalt erfolgreich angewendet (66). Dieses Ergebnis wurde auch von Sun et al. bestätigt (67). Neben den Primärtumoren spielen natürlich auch Lymphknoten- und Fernmetastasen eine wichtige Rolle in der onkologischen Bildgebung. Die Arbeit von Al-Najami et al. untersuchte daher die Möglichkeiten der DECT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beim Kolonkarzinom im Vergleich zur MRT (68). Zusammenfassend konstatieren die Autoren der Studie keine signifikanten Unterschiede im Lymphknoten-Staging zwischen MRT und DECT (68). In einer Studie bei Patienten mit Magentumoren beobachteten die Autoren eine Verbesserung des Lymphknoten-Stagings durch VMI, die Möglichkeit zur Identifikation von Lymphknotenfiliae anhand der Jodkonzentration, sowie einzelne Korrelationen zwischen Jodkonzentration und Histologie der Primären (69).

Hinsichtlich der Limitationen von Originalarbeit 2 wurde auch in dieser Studie eine intraindividuelle Analyse verwendet, um insbesondere interindividuelle Differenzen in Dosiswerten und der CT-Morphologie von Zielläsionen zu vermeiden (62). Messfehler sind durch die manuelle Platzierung von ROIs, trotz der Sorgfalt bei der Vermeidung potenziell interferierender Strukturen möglich (62). Da jeweils nur eine ROI pro Bildserie platziert wurde, kann eine dreidimensionale Tumorsegmentierung, aufgrund der heterogenen Jodaufnahme der Läsionen, andere Ergebnisse liefern (62). Des Weiteren wurde im Rahmen der Studie das Kontrastmitteltiming entsprechend der Literaturempfehlungen für HCC gewählt, da keine spezifischen Empfehlungen für das RCC oder die NEN verfügbar waren (62). Es erfolgte zudem

keine Berücksichtigung der Patientendiameter hinsichtlich einer Auswahl der VMI, wie dies z.B. von Mileto et al. befürwortet wurde (62,70). Schließlich analysierten wir keine weiteren Optionen der spektralen Bildgebung wie das Jodmapping, welches z.B. von Thaiss et al. vorgeschlagen wurde um Surrogatparameter für die Perfusion bei HCC zu liefern, was eventuell für die klinische Routineanwendung von Interesse wäre (62,71).

Neben der Darstellung von VMI sind auf der Grundlage eines spektralen CT-Datensatzes weitere Optionen möglich. Insbesondere Elemente mit hoher Dichte/Kernladungszahl können differenziert und quantifiziert werden. Diese Anwendung könnte zur Entitätsdifferenzierung und Beurteilung im Rahmen der Therapiekontrolle beitragen. So geht beispielsweise die Arbeit von Zhao et al. der Frage nach, ob die Jodquantifizierung für eine Differenzierung von low-/high-Grade klarzelliger Nierenzellkarzinomen geeignet ist (72). In den Ergebnissen finden sich signifikante Unterschiede sowohl der absoluten, als auch der normalisierten Jodkonzentrationen zwischen low-/high-Grade, wobei high-Grade Läsionen geringere Konzentrationen aufwiesen (72). Auch bei akuten Fragestellungen, wie Myokardinfarkt oder der Beurteilung einer frühen Pankreatitis kann die DECT einen Mehrwert gegenüber der konventionellen CT liefern (73,74). Eine Beurteilung der Aktivität chronisch inflammatorischer Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn mittels DECT erscheint ebenfalls möglich (75).

Es ist jedoch auf Basis physikalisch-technischer Grundlagen insbesondere bei CT-Untersuchungen des Abdomens von Abweichungen in der Jodquantifizierung auszugehen (32). Daher ist für die valide Interpretation der Jodquantifizierung in der klinischen Routine die Kenntnis potentieller Einflussfaktoren, sowie des Ausmaßes eventueller Abweichungen essentiell.

Ziel von Originalarbeit 3 war daher die schrittweise Analyse potentieller Einflussfaktoren und der Variation in der Jodquantifizierung. Es wurde ein 3D-Druck-Phantom eingesetzt, um Reliabilität der Jodquantifizierung in wiederholten Scans unter geringer Positionsvariation, sowie die Auswirkung von applizierten Maximal-/Minimaldosiswerten zu evaluieren (76). Ein semi-anthropomorphes Phantom wurde in einem zweiten Schritt verwendet, um Beeinflussung durch Gewebe, sowie die Positionierung des Ziels innerhalb des Scanvolumens zu untersuchen (76). Um Abweichungen durch Patientendiameter und resultierende Dosisvariationen zu analysieren, wurde in einem dritten Schritt ein extrakorporaler Referenzkörper in klinischen Abdomen-Scans positioniert (76).

In den Ergebnissen der Studie konnte bestätigt werden, dass die verwendete Dosis, Positionierung des Zielvolumens und Diameter der untersuchten Patienten die Jodquantifizierung beeinflussen

(76). Der Mittelwert des Fehlers in der Referenzkörperjodkonzentrationsmessung wurde bei den Patientenuntersuchungen mit 19,6% bestimmt (76).

Über ein ex vivo Modell bestätigten Agostini et al. eine gute Übereinstimmung mehrerer Betrachter bei der Segmentierung zur Jodquantifizierung (77). In einer Arbeit von Sauter et al. wurde bestätigt, dass bei höheren Dosen die Jodquantifizierung exakter ist und dass Patientendiameter die Messungen beeinflussen können (78). Im Gegensatz dazu beeinflusste in der Studie die IR die Quantifizierung nicht (78). Es existieren weitere, potentielle Einflussfaktoren, welche nicht im Rahmen von Originalarbeit 3 betrachtet wurden. So bestätigte die Studie von Soesbe et al. Einflüsse von Läsionsgröße und Hintergrundjodkonzentration auf die Quantifizierung innerhalb der Zielläsion (79). Auch die Verwendung von Abschirmungen zum Strahlenschutz empfindlicher Gewebe beeinflusst die Jodquantifizierung (80).

Eine Limitation von Originalarbeit 3 besteht darin, dass alle Experimente auf demselben CT-Scanner durchgeführt wurden, da unser Zentrum über kein CT-System der neueren Generation mit DECT-Fähigkeit verfügt (76). Darüber hinaus wurden, anders als z.B. bei Euler et al., mögliche Auswirkungen der verwendeten Rekonstruktionsalgorithmen nicht analysiert (76,81). Da diese Parameter jedoch über alle Messungen hinweg konstant gehalten wurden, ist diesbezüglich nicht von einem relevanten Fehler auszugehen (76). Zur Beurteilung dosis- und positionsabhängiger Effekte auf gemessene ICs wurden Phantome verwendet, da zuverlässige, dosisabhängige Serienmessungen in einer Patientenpopulation nicht durchführbar sind (76). Schließlich ist die Patientenkohorte (n = 38) relativ klein und die Ergebnisse sollten in einer größeren Gruppe verifiziert werden (76).

In Originalarbeit 4 wurde die spektrale CT hinsichtlich onkologischer Anwendung im Thorax evaluiert, wobei sie auf den Ergebnissen für abdominelle Tumoren der Originalarbeiten 2+3 aufbaut. Die Differenzierung zwischen benignen/malignen intrapulmonalen Raumforderungen bzw. Lymphknoten, Unterschiede zwischen Subtypen nicht-kleinzelliger Lungentumoren und die Entitätsbestimmung von Nebennierenraumforderungen standen dabei im Vordergrund. Es wurden auch eventuelle Differenzen zwischen der Betrachtung vollständiger Raumforderungen inkl. möglicher Nekrosen und lediglich vitaler Areale (sog. Hotspots) berücksichtigt. Die Visualisierung thrombotisch bedingter, pulmonaler Perfusionsdefizite wurde als Nebenergebnis betrachtet. VMIs, daraus abgeleitete Schwächungskurven inkl. deren Anstiege, virtuell native Bildserien (VNS) und Jodkarten inkl. Quantifizierungen anhand (normalisierter) Jodkonzentrationen wurden als DECT-basierte Parameter verwendet.

Als Ergebnisse von Originalarbeit 4 kann die DECT einen Beitrag sowohl in der Differenzierung von histologischen Subtypen der NSCLC, als auch bei der Unterscheidung von benignen/malignen Lymphknoten liefern (82). Des Weiteren können mittels DECT Nebennierenraumforderungen differenziert und als Nebenbefund thrombotische, pulmonale Perfusionsdefizite identifiziert werden (82).

Xu et al. bestätigten in einer Studie, dass die DECT einen Stellenwert in der Differenzierung zwischen NSCLC und kleinzelligen Lungentumoren hat (83). Die Studie von Baxa et al. weißt zudem in NSCLC eine starke Korrelation zwischen DECT und metabolischen Parametern nach (84). Es wurde auch eine Korrelation von DECT-Parametern zur Tracer-Aufnahme in der F<sup>18</sup>-FDG-PET-CT bestätigt (85). Hinsichtlich der Prädiktion der mikroskopischen Invasivität von NSCLC kommt der DECT ebenfalls eine Rolle zu, welche sogar mit der F<sup>18</sup>-FDG-PET-CT vergleichbar sein kann (86,87). Eine Unterscheidbarkeit von Nebennierenadenomen und Metastasen mittels DECT wurde in der Arbeit von Martin et al. bestätigt (88). Hinsichtlich Perfusionsdefiziten in der DECT fanden Masy et al. eine gute Übereinstimmung mit der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie bei Patienten mit chronisch-embolischer, pulmonaler Hypertonie (89). Meysman et al. zeigten ähnliche Ergebnisse nach akuten Lungenembolien (90). Eine DECT-basierte Prädiktion von Perfusionsdefiziten bei akuten, inhalativen Lungenschäden wurde von Kay et al. im Tiermodell erfolgreich durchgeführt, wobei die Korrelation zur dynamischen CT-Perfusion erfolgte (91).

Eine Limitation von Originalarbeit 4 bildet zum Ersten die aufgrund der strengen Einschlusskriterien relativ geringe Fallzahl (82). Zweitens sind die Ergebnisse nur auf ein CT-System anwendbar, da alle Untersuchungen auf demselben CT-Gerät durchgeführt wurden, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu ermöglichen (82). Drittens konnte kein definitiver histopathologischer Nachweis für alle Läsionen (insbesondere Lungen- und Lymphknoten-Metastasen) erbracht werden (82). Eine weitere Einschränkung ist die Heterogenität der untersuchten Studienpopulation, welche jedoch den klinischen Alltag eines Zentrums über die entsprechende Studienzeit widerspiegelt (82).

Die Verlaufsbeurteilung nach Radiochemotherapie u.a. von NSCLC ist in der onkologischen CT-Diagnostik besonders herausfordernd. Die Abgrenzung von Lokalrezidiven kann in der konventionellen CT schwierig bis unmöglich sein, sodass der Verlauf zur Beurteilung genutzt werden muss. Gründe dafür sind u.a. therapieassoziierte, fokal-pneumonitische Reaktionen, narbig-fibrotische Parenchymveränderungen und akut-inflammatorische Geschehen in direkter

Lagebeziehung zum Primarius; welche im Verlauf Veränderungen in der CT-Morphologie aufweisen und somit ein frühes Lokalrezidiv maskieren können. Zudem ist eine Differenzierung von neuen Lymphknotenfiliae gegenüber einer inflammatorisch-reaktiven Lymphadenopathie in der konventionellen CT partiell erst im Verlauf möglich. Auch die  $F^{18}$ -FDG-PET-CT hat Limitationen in der räumlichen Auflösung bzw. Tracer-Quantifizierung bei kleinen Befunden (38,39). Basierend auf den Ergebnissen von Originalarbeit 4 wurde daher in Originalarbeit 5 für NSCLC nach Radiochemotherapie untersucht, ob anhand der DECT vitales Resttumorgewebe identifiziert und das resultierende Tumorverhalten prädiktiert werden kann. Des Weiteren wurde analysiert, inwiefern DECT-Parameter zur Entitätsbeurteilung von Lymphknoten beitragen können.

Die Ergebnisse von Originalarbeit 5 zeigen, dass die IC bei NSCLC nach Radiochemotherapie bei der Vorhersage eines Rezidivs helfen kann (92). Eine Hotspot-Analyse bzw. Betrachtung der Heterogenität der IC ermöglichen zudem die Identifikation einer Restvaskularisierung, welche wiederum als Marker für Tumurvitalität genutzt werden könnte (92). Damit könnte die IC ein geeigneter, bildgebender Biomarker für die Vorhersage einer Tumorprogression sein (92). Außerdem könnte die Analyse der IC und des Anstiegs der Gewebeschwächungskurven bei der Identifikation von Lymphknotenfiliae helfen (92).

Hong et al. bestätigten in einer Studie ebenfalls, dass DECT-basierte IC-Messungen zur Prädiktion eines Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, pulmonalem, Adenokarzinom genutzt werden können (93). Dass die DECT mittels Information über die relative Kontrastmittelaufnahme von Zielläsionen zur Therapiebeurteilung bei NSCLC unter Angiogenesehemmern beitragen kann, schlussfolgerten auch Kim et al. (94). Baxa et al. nutzten die IC einer zweiphasigen DECT als Marker für die Vaskularisationsreduktion bei Therapieansprechen von NSCLC unter anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)-Therapie (95). In einer weiteren Arbeit schlussfolgerten Baxa et al., dass eine zweiphasige DECT-CT bei Patienten mit Lungentumoren zur Beurteilung von mediastinalen Lymphknoten und einem entsprechenden Therapieansprechen beitragen kann (96). Auch in anderen Tumorentitäten könnte die DECT Beiträge zur Beurteilung des Therapieansprechens liefern. So finden sich in den Ergebnissen einer Studie von Kawamoto et al., welche die IC von Pankreaskarzinomen vor und nach Chemotherapie analysiert, Zusammenhänge zwischen IC und Therapieansprechen wobei die NIC sensitiver zu sein schienen (97).

Als Limitation von Originalarbeit 5 wurde, neben einer relativ geringen Fallzahl, nur eine DECT-CT nach Radiochemotherapie ausgewertet; weshalb ein Vergleich zur prätherapeutischen Situation nicht möglich ist (92). Zudem ist die manuelle ROI-Platzierung auswerterabhängig (92). Um die Auswertung zu standardisieren wurden daher ROI-Platzierungen geblindet hinsichtlich der Ergebnisse durchgeführt und IC-Hotspots nur in der Bildebene des maximalen Tumordurchmessers definiert (92). Alle Studienpatienten wurden auf demselben CT-Scanner untersucht; daher sind die Ergebnisse möglicherweise nicht vollständig anwendbar, wenn andere DECT-Techniken verwendet werden (92).

Die Datenakquise der, in dieser Arbeit zusammengefassten, Originalarbeiten erfolgte vor Inkrafttreten der neuen Strahlenschutzverordnung am 31.12.2018. Die zum aktuellen Zeitpunkt geltenden Regelungen fanden daher noch keine Anwendung.

## 4. Zusammenfassung

Im onkologischen Bereich wird die Computertomographie von der Primärdiagnostik, über die Ausbreitungsbeurteilung, bis hin zur Verlaufseinschätzung unter Therapie eingesetzt. Ziel der, im Rahmen dieser Arbeit zusammengefassten, Originalarbeiten war die Optimierung der untersuchungstechnischen CT-Parameter für die onkologische Bildgebung.

Die Anwendung iterativer Rekonstruktion ist dabei der Fokus der ersten Originalarbeit.

Insbesondere bei hochdifferenzierten Tumorformen erhalten Patienten mit neuroendokrinen Tumoren teils über lange Zeiträume regelmäßige CT-Untersuchungen mit entsprechend hohen Kumulativstrahlendosen. Ziel von *Originalarbeit 1* war daher die Evaluation iterativer Bildrekonstruktion zur Strahlendosisreduktion bei diesen Patienten (n=28). Es erfolgte ein intraindividuelle Vergleich von applizierter Strahlendosis, qualitativen bzw. quantitativen Bildqualitätsmarkern und resultierender, diagnostischer Sicherheit. In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass mittels iterativer Rekonstruktion eine Reduktion des Dosismittelwertes von 37,6%, gegenüber dem Standard der gefilterten Rückprojektion möglich ist, ohne Bildqualität bzw. diagnostische Sicherheit zu gefährden. Die Technik erscheint somit geeignet, um die Kumulativstrahlendosis im untersuchten Patientenkollektiv deutlich zu reduzieren.

In den vier folgenden Originalarbeiten wurde der Einsatz der spektralen CT in der onkologischen Bildgebung evaluiert.

Zunächst sollte in *Originalarbeit 2* untersucht werden, ob die spektrale CT bei Patienten mit hypervaskularisierten, abdominellen Tumoren dosisneutral durchführbar ist. Außerdem wurde analysiert, inwieweit die Beurteilung virtuell monoenergetischer Bilddatensätze in der klinischen Routine, hinsichtlich Bildqualität und diagnostischer Sicherheit, zielführend und effizient möglich ist. In einem Patientenkollektiv (n=41) mit hypervaskularisierten, abdominellen Tumoren (hepatozelluläre Karzinome, neuroendokrine Tumoren, Nierenzellkarzinome) wurden zum intraindividuellen Vergleich insgesamt 451 CT-Bilddatensätze analysiert. In den Ergebnissen fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Dosismittelwerte zwischen der arteriellen Kontrastmittelpphase in spektraler und der portalvenösen Phase in Standardtechnik (SCT arterielle Phase:  $9,6 \pm 4,7$  mGy, Standardtechnik portalvenöse Phase:  $10,5 \pm 5$  mGy). In virtuell monoenergetischen Bilddaten mit niedrigen Energieleveln stieg u.a. der Mittelwert der Kontrastverhältnisse zwischen Tumor und Leber signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Der Kontrastanstieg wurde auch in der subjektiven Auswertung bestätigt und resultierte in einer höheren

diagnostischen Sicherheit hinsichtlich hypervaskularisierter Tumorkläsionen. Die geschätzte Befundungszeit stieg jedoch ebenfalls auf das 11-fache des Standardverfahrens. Zusammenfassend ist die spektrale CT dosisneutral durchführbar und monoenergetische Bilddaten können die diagnostische Sicherheit bezüglich hypervaskularisierter Tumoren steigern. Eine Betrachtung aller Datensätze ist jedoch aufgrund der deutlich höheren, potentiellen Befundungszeit keine effiziente Option für die klinische Routine.

Die Jodkonzentration bildet einen Parameter der spektralen CT, welcher in der Literatur vielfach eingesetzt wurde, um u.a. zur Entitätsdifferenzierung, Identifikation von Lymphknotenfiliae und Verlaufsbeurteilung unter Therapie beizutragen. Aufgrund theoretischer Überlegungen und technischer Gegebenheiten ist jedoch insbesondere bei der Abdomen-CT von Abweichungen in den Jodkonzentrationsbestimmung auszugehen.

Die Existenz relevanter Einflussgrößen auf die Genauigkeit von Jodkonzentrationsmessungen zu bestätigen, potentielle Messfehler zu quantifizieren und eine in der klinischen Routine praktikable Lösung zur Fehlerrelativierung zu identifizieren, waren daher die Ziele von *Originalarbeit 3*. Mithilfe von Messungen an zwei verschiedenen Phantomen konnte gezeigt werden, dass die Position des Zielvolumens und die applizierte Dosis einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Jodkonzentrationsmessung haben. In Patientenuntersuchungen (n=38) mit Referenzkörper wurde für die Jodkonzentrationsmessung der Mittelwert des relativen Fehlers mit  $19,6 \pm 5,6\%$  bestimmt. Außerdem konnten Korrelationen zwischen Patientenkörpermaßen, applizierter Dosis und gemessener Jodkonzentration nachgewiesen werden. Zusammenfassend sind CT-basierte Jodkonzentrationsmessungen abdominell mit Vorsicht zu interpretieren. Die Platzierung eines Referenzkörpers kann diesbezüglich eine praktikable Lösung zur Messfehlerrelativierung in der klinischen Routine darstellen.

Basierend u.a. auf den ersten Ergebnissen der Originalarbeiten 2+3 für abdominelle Tumoren wurde in den folgenden Arbeiten die spektrale CT hinsichtlich onkologischer Anwendung im Thorax evaluiert. Ziel von *Originalarbeit 4* war dabei zu untersuchen, ob die spektrale CT zur Differenzierung von benignen/malignen pulmonalen Raumforderungen bzw. Lymphknoten, Subtypen von nicht-kleinzelligen Lungentumoren und zur Entitätsbestimmung von Nebennierenraumforderungen beitragen kann. Als Nebenergebnis wurde zudem die Visualisierung thrombotisch bedingter, pulmonaler Perfusionsdefizite analysiert. In die Studie wurden 113 Patienten mit gesicherten nicht-kleinzelligen Lungentumoren eingeschlossen. Nach Anfertigung einer spektralen CT des Thorax wurden virtuell monoenergetische Bildserien, daraus

abgeleitete Schwächungskurven inkl. deren Anstiege, virtuell native Bildserien und Jodkarten inkl. (normalisierter) Jodkonzentrationen analysiert. In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass der Mittelwert der normalisierten Jodkonzentrationen bei Adenokarzinomen ( $19,37 \pm 8,11$ ) signifikant ( $p=0,035$ ) höher war als in Plattenepithelkarzinomen ( $12,03 \pm 6,04$ ). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen pulmonalen Metastasen und benignen Lungenbefunden beobachtet. In der Betrachtung von insgesamt 126 Lymphknoten zeigten Metastasen einen signifikant niedrigeren Jodkonzentrationsmittelwert als benigne Lymphknoten ( $2,08 \pm 1,05$  mg/ml bzw.  $2,58 \pm 1,13$  mg/ml;  $p=0,023$ ). Zusammenfassend kann die spektrale CT zur Differenzierung von Subtypen nicht-kleinzelliger Lungentumoren und Lymphknotenmetastasen beitragen. Des Weiteren konnten in der Studie mittels virtuell nativer Bildserien 23 adrenale Adenome mit hoher Sensitivität (91%) und Spezifität (100%) identifiziert werden. Als Nebeneffekt eignen sich Jodkarten zur Visualisierung emboliebedingter, pulmonaler Perfusionsdefizite.

Auf den dargestellten Ergebnissen aufbauend, widmet sich *Originalarbeit 5* der Frage, ob mittels spektraler CT bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie Hinweise auf vitales Resttumorgewebe gefunden werden können bzw. das resultierende Tumorverhalten im Verlauf vorhergesagt werden kann. Außerdem wurde analysiert, inwiefern die spektrale CT auch in der posttherapeutischen Situation zur Entitätsbeurteilung von Lymphknoten genutzt werden kann. Es wurden bei insgesamt 83 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach Radiochemotherapie neben dem Therapieansprechen anhand der RECIST 1.1-Kriterien, Jodkonzentrationen und Schwächungskurven der Primarien analysiert. Messungen sowohl für den gesamten Tumor als auch für separate Jodkonzentrationshotspots erfolgten auf der Ebene der maximalen, diametralen Tumorausdehnung. Des Weiteren wurden insgesamt 61 mediastinale Lymphknoten betrachtet. In den Ergebnissen zeigte sich nach Radiochemotherapie eine komplette Remission bei 24 (29%), ein stabiler oder partiell regredienter Befund bei 34 (41%) und eine Erkrankungsprogression bei 25 (30%) Patienten. Die Mittelwerte der (normalisierten) Jodkonzentrationen der Tumorhotspots waren dabei bei progredientem Krankheitsverlauf signifikant höher als bei Fällen mit stabiler Erkrankung oder partieller Remission ( $p<0,001$ ). Nach initial stabiler Erkrankung zeigten 10 Patienten (12%) zudem einen Progress im weiteren Verlauf von bis zu 18 Monaten nach der spektralen CT. In diesen Fällen war ebenfalls der Mittelwert der Hotspotjodkonzentration signifikant ( $p<0,001$ ) höher als bei Patienten mit stabiler Erkrankung im Verlauf. Auch posttherapeutisch zeigten vergrößerte Lymphknoten signifikant niedrigere Mittelwerte der (normalisierten) Jodkonzentrationen und Schwächungskurvenanstiege ( $p=0,003-0,029$ ). Zusammenfassend könnte die spektrale CT bei nicht-kleinzelligen Lungentumoren nach

Radiochemotherapie helfen Rezidive vorherzusagen. Residuale Vaskularisationen als Indikator für vitales Tumorgewebe konnten mit Hilfe der Hotspotanalyse identifiziert werden. Zudem könnte die spektrale CT auch posttherapeutisch bei der Identifikation von Lymphknotenmetastasen helfen.

Insgesamt betrachtet können in mehreren Bereichen der onkologischen CT-Bildgebung durch Optimierung untersuchungstechnischer Parameter Vorteile erzielt werden. Neben Dosisreduktionen können durch geeignete Parameterauswahl die Bildqualität und diagnostische Sicherheit positiv beeinflusst werden. Durch Kombination mit iterativer Rekonstruktion ist der Einsatz spektraler CT u.a. auch in der onkologischen Bildgebung dosisneutral möglich und bietet Möglichkeiten den Informationsgehalt einer CT-Untersuchung zu steigern.

Dabei ist jedoch auf potentielle Fehlerquellen und eine effiziente Anwendung zu achten. Anhand der bisherigen Ergebnisse kann die spektrale CT bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren Beiträge zur Entitätsdifferenzierung, zum Staging und der Verlaufsbeurteilung nach Radiochemotherapie liefern. Zum breiten Einsatz der spektralen CT in der onkologischen Routine müssen jedoch eine bessere Datenlage und weitreichende Standardisierungen erreicht werden, um Ergebnisse vergleichbar zu machen.

## 5. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen

1. **Böning G**, Schäfer M, Grupp U, Kaul D, Kahn J, Pavel M, Maurer M, Denecke T, Hamm B, Streitparth F.  
*Comparison of applied dose and image quality in staging CT of neuroendocrine tumor patients using standard filtered back projection and adaptive statistical iterative reconstruction.*  
Eur J Radiol 2015;84:1601-1607. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.04.017.
2. **Böning G**, Feldhaus F, Adelt S, Kahn J, Fehrenbach U, Streitparth F.  
*Clinical routine use of virtual monochromatic datasets based on spectral CT in patients with hypervascularized abdominal tumors - evaluation of effectiveness and efficiency.*  
Acta Radiol 2019;60:425-432. DOI: 10.1177/0284185118786077.
3. **Böning G**, Jahnke P, Feldhaus F, Fehrenbach U, Kahn J, Hamm B, Streitparth F.  
*Stepwise analysis of potential accuracy-influencing factors of iodine quantification on a fast kVp-switching second-generation dual-energy CT: from 3D-printed phantom to a simple solution in clinical routine use.*  
Acta Radiol 2020;61:424-431. DOI: 10.1177/0284185119861312.
4. Fehrenbach U, Kahn J, **Böning G**, Feldhaus F, Merz K, Frost N, Maurer MH, Renz D, Hamm B, Streitparth F.  
*Spectral CT and its specific values in the staging of patients with non-small cell lung cancer: technical possibilities and clinical impact.*  
Clin Radiol 2019;74:456-466. DOI: 10.1016/j.crad.2019.02.010.
5. Fehrenbach U, Feldhaus F, Kahn J, **Böning G**, Maurer MH, Renz D, Frost N, Streitparth F.  
*Tumour response in non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy – Can spectral CT predict recurrence?*  
Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2019;63:641-649.  
DOI: 10.1111/1754-9485.12926.

## 6. Literaturangaben

1. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
2. Baur AD, Pavel M, Prasad V, et al. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol* 2016;57:260-270. DOI: 10.1177/0284185115579932.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-171. DOI: 10.1159/000443171.
4. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:22-35. DOI: 10.1097/MED.0000000000000376.
5. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990-3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
6. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212-244. DOI: 10.1159/000471879.
7. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17:29-37. DOI: 10.1111/hpb.12326.
8. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020;72:250-261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025.
9. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. *Semin Diagn Pathol* 2017;34:192-200. DOI: 10.1053/j.semmp.2016.12.015.
10. El Jabbour T, Lagana SM, Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World J Gastroenterol* 2019;25:1653-1665. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1653.
11. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18.
12. Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A, et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol* 2012;22:1101-1109. DOI: 10.1007/s00330-011-2352-7.
13. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4.
14. Rini BI, Battle D, Figlin RA, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer* 2019;7:354. DOI: 10.1186/s40425-019-0813-8.
15. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553:446-454. DOI: 10.1038/nature25183.
16. Xing PY, Zhu YX, Wang L, et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med* 2019;8:4055-4069. DOI: 10.1002/cam4.2256.
17. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5:197-223. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.197.

18. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192-iv237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275.
19. van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL, et al. Colorectal Cancer: Cost-effectiveness of Colonoscopy versus CT Colonography Screening with Participation Rates and Costs. *Radiology* 2018;287:901-911. DOI: 10.1148/radiol.2017162359.
20. Mettler FA, Jr., Mahesh M, Bhargavan-Chatfield M, et al. Patient Exposure from Radiologic and Nuclear Medicine Procedures in the United States: Procedure Volume and Effective Dose for the Period 2006-2016. *Radiology* 2020:192256. DOI: 10.1148/radiol.2020192256.
21. Schwartz LH, Seymour L, Litiere S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer* 2016;62:138-145. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.082.
22. Albert JM. Radiation risk from CT: implications for cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W81-87. DOI: 10.2214/AJR.12.9226.
23. Sakane H, Ishida M, Shi L, et al. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA. *Radiology* 2020:190389. DOI: 10.1148/radiol.2020190389.
24. Department of Health and Human Services FaDA. Title 21: Food and Drugs PART 1020 - PERFORMANCE STANDARDS FOR IONIZING RADIATION EMITTING PRODUCTS §1020.33 Computed tomography (CT) equipment (1) Computed tomography dose index (CTDI) URL: [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b30b465b29d8b573de7a54d351bcb1e9&mc=true&node=se21.8.1020\\_133&rgn=div8](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b30b465b29d8b573de7a54d351bcb1e9&mc=true&node=se21.8.1020_133&rgn=div8) (Abruf am: 30.10.2020, 14:00 Uhr).
25. Boning G, Kahn JF, Kaul D, et al. CT follow-up in patients with neuroendocrine tumors (NETs): combined radiation and contrast dose reduction. *Acta Radiol* 2018;59:517-526. DOI: 10.1177/0284185117726101.
26. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2845-2855. DOI: 10.1007/s00330-017-5246-5.
27. Schindera ST, Diedrichsen L, Muller HC, et al. Iterative reconstruction algorithm for abdominal multidetector CT at different tube voltages: assessment of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose in a phantom study. *Radiology* 2011;260:454-462. DOI: 10.1148/radiol.11102217.
28. Simons D, Kachelriess M, Schlemmer HP. Recent developments of dual-energy CT in oncology. *Eur Radiol* 2014;24:930-939. DOI: 10.1007/s00330-013-3087-4.
29. De Cecco CN, Darnell A, Rengo M, et al. Dual-energy CT: oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:S98-S105. DOI: 10.2214/AJR.12.9207.
30. McCollough CH, Leng S, Yu L, et al. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology* 2015;276:637-653. DOI: 10.1148/radiol.2015142631.
31. Taylor RE, Mager P, Yu NC, et al. Iodine quantification and detectability thresholds among major dual-energy CT platforms. *Br J Radiol* 2019;92:20190530. DOI: 10.1259/bjr.20190530.
32. Jacobsen MC, Schellingerhout D, Wood CA, et al. Intermanufacturer Comparison of Dual-Energy CT Iodine Quantification and Monochromatic Attenuation: A Phantom Study. *Radiology* 2018;287:224-234. DOI: 10.1148/radiol.2017170896.
33. Jacobsen MC, Cressman ENK, Tamm EP, et al. Dual-Energy CT: Lower Limits of Iodine Detection and Quantification. *Radiology* 2019;292:414-419. DOI: 10.1148/radiol.2019182870.

34. Washio H, Ohira S, Karino T, et al. Accuracy of Quantification of Iodine and Hounsfield Unit Values on Virtual Monochromatic Imaging Using Dual-Energy Computed Tomography: Comparison of Dual-Layer Computed Tomography With Fast Kilovolt-Switching Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:965-971. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000798.
35. Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willemink MJ, et al. Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol* 2017;27:3904-3912. DOI: 10.1007/s00330-017-4752-9.
36. Liu X, Yu L, Primak AN, et al. Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT: three-material decomposition. *Med Phys* 2009;36:1602-1609. DOI: 10.1118/1.3097632.
37. Kahn J, Fehrenbach U, Boning G, et al. Spectral CT in patients with acute thoracoabdominal bleeding-a safe technique to improve diagnostic confidence and reduce dose? *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16101. DOI: 10.1097/MD.00000000000016101.
38. Cysouw MCF, Kramer GM, Hoekstra OS, et al. Accuracy and Precision of Partial-Volume Correction in Oncological PET/CT Studies. *J Nucl Med* 2016;57:1642-1649. DOI: 10.2967/jnumed.116.173831.
39. Divisi D, Barone M, Crisci R. Current role of standardized uptake valuemax-derived ratios in N2 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10:503-507. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.137.
40. Szczykutowicz TP, DuPlissis A, Pickhardt PJ. Variation in CT Number and Image Noise Uniformity According to Patient Positioning in MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:1064-1072. DOI: 10.2214/AJR.16.17215.
41. Marsh RM, Silosky MS. The effects of patient positioning when interpreting CT dose metrics: A phantom study. *Med Phys* 2017;44:1514-1524. DOI: 10.1002/mp.12137.
42. Kahn J, Grupp U, Maurer M. How does arm positioning of polytraumatized patients in the initial computed tomography (CT) affect image quality and diagnostic accuracy? *Eur J Radiol* 2014;83:e67-71. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.002.
43. Booiij R, Budde RPJ, Dijkshoorn ML, et al. Accuracy of automated patient positioning in CT using a 3D camera for body contour detection. *Eur Radiol* 2019;29:2079-2088. DOI: 10.1007/s00330-018-5745-z.
44. Saltybaeva N, Schmidt B, Wimmer A, et al. Precise and Automatic Patient Positioning in Computed Tomography: Avatar Modeling of the Patient Surface Using a 3-Dimensional Camera. *Invest Radiol* 2018;53:641-646. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000482.
45. Feldhaus FW, Boning G, Kahn J, et al. Improvement of image quality and diagnostic confidence using Smart MAR - a projection-based CT protocol in patients with orthopedic metallic implants in hip, spine, and shoulder. *Acta Radiol* 2020:284185120903446. DOI: 10.1177/0284185120903446.
46. Feldhaus F, Boning G, Jonczyk M, et al. Metallic dental artifact reduction in computed tomography (Smart MAR): Improvement of image quality and diagnostic confidence in patients with suspected head and neck pathology and oral implants. *Eur J Radiol* 2019;118:153-160. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.07.015.
47. Kahn J, Grupp U, Kaul D, et al. Computed tomography in trauma patients using iterative reconstruction: reducing radiation exposure without loss of image quality. *Acta Radiol* 2016;57:362-369. DOI: 10.1177/0284185115580839.
48. Kahn J, Grupp U, Rotzinger R, et al. CT for evaluation of potential renal donors - how does iterative reconstruction influence image quality and dose? *Eur J Radiol* 2014;83:1332-1336. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.05.004.

49. Kaul D, Kahn J, Huizing L, et al. Reducing Radiation Dose in Adult Head CT using Iterative Reconstruction - A Clinical Study in 177 Patients. *Rofo* 2016;188:155-162. DOI: 10.1055/s-0041-107200.
50. Schafer ML, Ludemann L, Boning G, et al. Radiation dose reduction in CT with adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) for patients with bronchial carcinoma and intrapulmonary metastases. *Clin Radiol* 2016;71:442-449. DOI: 10.1016/j.crad.2016.01.013.
51. Boning G, Schafer M, Grupp U, et al. Comparison of applied dose and image quality in staging CT of neuroendocrine tumor patients using standard filtered back projection and adaptive statistical iterative reconstruction. *Eur J Radiol* 2015;84:1601-1607. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.04.017.
52. Prakash P, Kalra MK, Kambadakone AK, et al. Reducing abdominal CT radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest Radiol* 2010;45:202-210. DOI: 10.1097/RLI.ob013e3181dzfeec.
53. Boning G, Rotzinger RA, Kahn JF, et al. Tailored CT angiography in follow-up after endovascular aneurysm repair (EVAR): combined dose reduction techniques. *Acta Radiol* 2018;59:1316-1325. DOI: 10.1177/0284185118756952.
54. Kaul D, Grupp U, Kahn J, et al. Reducing radiation dose in the diagnosis of pulmonary embolism using adaptive statistical iterative reconstruction and lower tube potential in computed tomography. *Eur Radiol* 2014;24:2685-2691. DOI: 10.1007/s00330-014-3290-y.
55. Andreini D, Mushtaq S, Conte E, et al. Coronary CT angiography with 80 kV tube voltage and low iodine concentration contrast agent in patients with low body weight. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:322-326. DOI: 10.1016/j.jcct.2016.06.003.
56. Zhang H, Ma Y, Lyu J, et al. Low kV and Low Concentration Contrast Agent with Iterative Reconstruction of Computed Tomography (CT) Coronary Angiography: A Preliminary Study. *Med Sci Monit* 2017;23:5005-5010. DOI: 10.12659/msm.904251.
57. Kahn J, Kaul D, Boning G, et al. Quality and Dose Optimized CT Trauma Protocol - Recommendation from a University Level-I Trauma Center. *Rofo* 2017;189:844-854. DOI: 10.1055/s-0043-108996.
58. Muenzfeld H, Mahjoub S, Roehle R, et al. Split-bolus vs. multiphasic contrast bolus protocol in patients with pancreatic cancer or cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2019;119:108626. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.07.027.
59. Marin D, Nelson RC, Barnhart H, et al. Detection of pancreatic tumors, image quality, and radiation dose during the pancreatic parenchymal phase: effect of a low-tube-voltage, high-tube-current CT technique--preliminary results. *Radiology* 2010;256:450-459. DOI: 10.1148/radiol.10091819.
60. Kaul D, Kahn J, Huizing L, et al. Dose reduction in paediatric cranial CT via iterative reconstruction: a clinical study in 78 patients. *Clin Radiol* 2016;71:1168-1177. DOI: 10.1016/j.crad.2016.06.115.
61. Kahn J, Kaul D, Grupp U, et al. Computed Tomography in Cystic Fibrosis: Combining Low-Dose Techniques and Iterative Reconstruction. *J Comput Assist Tomogr* 2017;41:668-674. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000573.
62. Boning G, Feldhaus F, Adelt S, et al. Clinical routine use of virtual monochromatic datasets based on spectral CT in patients with hypervascularized abdominal tumors - evaluation of effectiveness and efficiency. *Acta Radiol* 2019;60:425-432. DOI: 10.1177/0284185118786077.
63. Yang F, Dong J, Wang X, et al. Non-small cell lung cancer: Spectral computed tomography quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastatic lymph nodes. *Eur J Radiol* 2017;89:129-135. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.01.026.

64. Laroia ST, Bhadoria AS, Venigalla Y, et al. Role of dual energy spectral computed tomography in characterization of hepatocellular carcinoma: Initial experience from a tertiary liver care institute. *Eur J Radiol Open* 2016;3:162-171. DOI: 10.1016/j.ejro.2016.05.007.
65. Graser A, Becker CR, Staehler M, et al. Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol* 2010;45:399-405. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181e33189.
66. Ozdeniz I, Idilman IS, Koklu S, et al. Dual-energy CT characteristics of colon and rectal cancer allows differentiation from stool by dual-source CT. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:251-256. DOI: 10.5152/dir.2017.16225.
67. Sun K, Han R, Han Y, et al. Accuracy of Combined Computed Tomography Colonography and Dual Energy Iodine Map Imaging for Detecting Colorectal masses using High-pitch Dual-source CT. *Sci Rep* 2018;8:3790. DOI: 10.1038/s41598-018-22188-x.
68. Al-Najami I, Lahaye MJ, Beets-Tan RGH, et al. Dual-energy CT can detect malignant lymph nodes in rectal cancer. *Eur J Radiol* 2017;90:81-88. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.005.
69. Pan Z, Pang L, Ding B, et al. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging. *PLoS One* 2013;8:e53651. DOI: 10.1371/journal.pone.0053651.
70. Mileto A, Nelson RC, Samei E, et al. Dual-energy MDCT in hypervascular liver tumors: effect of body size on selection of the optimal monochromatic energy level. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:1257-1264. DOI: 10.2214/AJR.13.12229.
71. Thaiss WM, Haberland U, Kaufmann S, et al. Iodine concentration as a perfusion surrogate marker in oncology: Further elucidation of the underlying mechanisms using Volume Perfusion CT with 80 kVp. *Eur Radiol* 2016;26:2929-2936. DOI: 10.1007/s00330-015-4154-9.
72. Zhao J, Zhang P, Chen X, et al. Lesion Size and Iodine Quantification to Distinguish Low-Grade From High-Grade Clear Cell Renal Cell Carcinoma Using Dual-Energy Spectral Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40:673-677. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000441.
73. Martin SS, Trapp F, Wichmann JL, et al. Dual-energy CT in early acute pancreatitis: improved detection using iodine quantification. *Eur Radiol* 2019;29:2226-2232. DOI: 10.1007/s00330-018-5844-x.
74. van Assen M, Lavra F, Schoepf UJ, et al. Iodine quantification based on rest / stress perfusion dual energy CT to differentiate ischemic, infarcted and normal myocardium. *Eur J Radiol* 2019;112:136-143. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.01.017.
75. Kim YS, Kim SH, Ryu HS, et al. Iodine Quantification on Spectral Detector-Based Dual-Energy CT Enterography: Correlation with Crohn's Disease Activity Index and External Validation. *Korean J Radiol* 2018;19:1077-1088. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.6.1077.
76. Boning G, Jahnke P, Feldhaus F, et al. Stepwise analysis of potential accuracy-influencing factors of iodine quantification on a fast kVp-switching second-generation dual-energy CT: from 3D-printed phantom to a simple solution in clinical routine use. *Acta Radiol* 2020;61:424-431. DOI: 10.1177/0284185119861312.
77. Agostini A, Mahmood U, Erdi Y, et al. Quantification of Iodine Concentration Using Single-Source Dual-Energy Computed Tomography in a Calf Liver. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:222-229. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000685.
78. Sauter AP, Kopp FK, Munzel D, et al. Accuracy of iodine quantification in dual-layer spectral CT: Influence of iterative reconstruction, patient habitus and tube parameters. *Eur J Radiol* 2018;102:83-88. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.03.009.
79. Soesbe TC, Ananthakrishnan L, Lewis MA, et al. Pseudoenhancement effects on iodine quantification from dual-energy spectral CT systems: A multi-vendor phantom study

- regarding renal lesion characterization. *Eur J Radiol* 2018;105:125-133. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.06.002.
80. Jang H, Hur J, Choi BW, et al. Effects of bismuth breast shielding on iodine quantification in dual-energy computed tomography: an experimental phantom study. *Acta Radiol* 2018;59:1475-1481. DOI: 10.1177/0284185118768098.
  81. Euler A, Solomon J, Mazurowski MA, et al. How accurate and precise are CT based measurements of iodine concentration? A comparison of the minimum detectable concentration difference among single source and dual source dual energy CT in a phantom study. *Eur Radiol* 2019;29:2069-2078. DOI: 10.1007/s00330-018-5736-0.
  82. Fehrenbach U, Kahn J, Boning G, et al. Spectral CT and its specific values in the staging of patients with non-small cell lung cancer: technical possibilities and clinical impact. *Clin Radiol* 2019;74:456-466. DOI: 10.1016/j.crad.2019.02.010.
  83. Xu X, Sui X, Zhong W, et al. Clinical utility of quantitative dual-energy CT iodine maps and CT morphological features in distinguishing small-cell from non-small-cell lung cancer. *Clin Radiol* 2019;74:268-277. DOI: 10.1016/j.crad.2018.10.012.
  84. Baxa J, Matouskova T, Ludvik J, et al. Single-source Dual-energy CT as a Part of (18)F-FDG PET/CT: Direct Comparison of Iodine-related and Metabolic Parameters in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018;38:4131-4137. DOI: 10.21873/anticancer.12704.
  85. Schmid-Bindert G, Henzler T, Chu TQ, et al. Functional imaging of lung cancer using dual energy CT: how does iodine related attenuation correlate with standardized uptake value of 18FDG-PET-CT? *Eur Radiol* 2012;22:93-103. DOI: 10.1007/s00330-011-2230-3.
  86. Ito R, Iwano S, Shimamoto H, et al. A comparative analysis of dual-phase dual-energy CT and FDG-PET/CT for the prediction of histopathological invasiveness of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2017;95:186-191. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.08.010.
  87. Shimamoto H, Iwano S, Umakoshi H, et al. Evaluation of locoregional invasiveness of small-sized non-small cell lung cancers by enhanced dual-energy computed tomography. *Cancer Imaging* 2016;16:18. DOI: 10.1186/s40644-016-0077-1.
  88. Martin SS, Weidinger S, Czwikla R, et al. Iodine and Fat Quantification for Differentiation of Adrenal Gland Adenomas From Metastases Using Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol* 2018;53:173-178. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000425.
  89. Masy M, Giordano J, Petyt G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018;28:5100-5110. DOI: 10.1007/s00330-018-5467-2.
  90. Meysman M, Everaert H, Buls N, et al. Comparison of ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual-energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment. *Eur J Radiol* 2015;84:1816-1819. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.023.
  91. Kay FU, Beraldo MA, Nakamura MAM, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Predicts Regional Perfusion Heterogeneity in a Model of Acute Lung Injury. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:866-872. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000815.
  92. Fehrenbach U, Feldhaus F, Kahn J, et al. Tumour response in non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy - Can spectral CT predict recurrence? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63:641-649. DOI: 10.1111/1754-9485.12926.
  93. Hong SR, Hur J, Moon YW, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2018;101:118-123. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.02.019.

94. Kim YN, Lee HY, Lee KS, et al. Dual-energy CT in patients treated with anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer: new method of monitoring tumor response? *Korean J Radiol* 2012;13:702-710. DOI: 10.3348/kjr.2012.13.6.702.
95. Baxa J, Matouskova T, Krakorova G, et al. Dual-Phase Dual-Energy CT in Patients Treated with Erlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Possible Benefits of Iodine Quantification in Response Assessment. *Eur Radiol* 2016;26:2828-2836. DOI: 10.1007/s00330-015-4092-6.
96. Baxa J, Vondrakova A, Matouskova T, et al. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Eur Radiol* 2014;24:1981-1988. DOI: 10.1007/s00330-014-3223-9.
97. Kawamoto S, Fuld MK, Laheru D, et al. Assessment of iodine uptake by pancreatic cancer following chemotherapy using dual-energy CT. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:445-456. DOI: 10.1007/s00261-017-1338-6.

## **Danksagung**

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

# Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

03.11.2020

Datum

---

Unterschrift