

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer with
magnetic resonance imaging

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Nino Loch

aus Neunkirchen / Saar

Datum der Promotion: 16. Juni 2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract (Deutsche Version).....	3
Abstract (English Version).....	5
Eidesstattliche Versicherung.....	7
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....	8
Auszug aus der Journal Summary Liste (ISI Web of Knowledge SM).....	10
Druckexemplar der Publikation.....	13
Abstract.....	14
Einleitung (Introduction).....	14
Material und Methoden (Material and Methods).....	15
Ergebnisse (Results).....	17
Diskussion (Discussion).....	19
Literaturverzeichnis (References).....	20
Lebenslauf.....	22
Publikationsliste.....	23
Danksagung.....	24

ABSTRACT (DEUTSCHE VERSION)

Einführung: Die neoadjuvante Radiochemotherapie senkt das Lokalrezidivrisiko beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom und wird daher leitliniengerecht bei nodalpositiven Tumoren (cN+) und cT3/4-Befunden indiziert. Auf der anderen Seite ist die neoadjuvante Radiochemotherapie mit relevanten Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen, wie einem Verlust sexueller Aktivität und einer Stuhlinkontinenz, assoziiert. Die Genauigkeit des prätherapeutischen Lymphknotenstaging (cN) beim Rektumkarzinom mittels MRT ist in der Routinediagnostik jedoch nach wie vor limitiert. Dies hat zur Folge, dass auf der Grundlage ungenauer Diagnostik auch Patienten mit falsch-positivem Lymphknotenstatus (cN+, pN-) einer nebenwirkungsreichen neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt werden. Vereinzelt erreichten mittels morphologischer MR-Kriterien (Konturveränderung und Signalinhomogenität) eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Güte im Vergleich zum herkömmlichen Kriterium Lymphknotengröße.

Ziel dieser Studie ist es Treffergenauigkeit, Sensitivität und Spezifität des Kriteriums Größe und unterschiedlicher morphologischer Kriterien zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen zu ermitteln und miteinander zu vergleichen.

Material und Methoden: Lymphknoten von 60 primär operierten, nicht neoadjuvant behandelten Patienten mit Rektumkarzinom wurden in der präoperativen MRT vermessen und bezüglich Kontur (glatt/unverändert und konturverändert allgemein, lobuliert oder spikuliert/undefiniert) und Signalhomogenität (homogen/inhomogen) charakterisiert.

Gemäß des Kriteriums Größe galt ein Lymphknoten ab einem Durchmesser von 7,2 mm als metastatisch (cN+). Morphologische Kriterien für Lymphknotenmetastasierung (cN+) waren spikuliert/undefinierte Kontur und inhomogene Signalintensität. Mit der postoperativen Histopathologie als Referenz wurde die Treffergenauigkeit dieser Kriterien berechnet und miteinander verglichen.

Ergebnisse: 68,3% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN+) wurden durch das Kriterium Größe korrekt identifiziert. Diese Treffergenauigkeit war derjenigen des kombinierten Kriteriums inhomogene Signalintensität und spikuliert/undefinierte Kontur von 76,7% nicht unterlegen ($p=0,096$).

Mit diesen Kriterien wurden 3,3% bzw. 5% falsch-positiv und 28,3% bzw. 18,3% falsch-negativ beurteilt. Sensitivitäten und Spezifitäten für a) Größe, b) spikulierte/undefinierte Kontur und c) inhomogene Signalintensität kombiniert mit spikulierter/undefinierter Kontur waren a) 32 % / 94 %, b) 56 % / 86 % und c) 56 % / 91 %.

Fazit: Die Genauigkeit des Lymphknotenstaging konnte durch morphologische Kriterien wie Konturveränderung und Signalinhomogenität nicht verbessert werden. Die Ergebnisse der Studie unterstreichen, dass die Indikation zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht ausschließlich auf dem Boden eines positiven präoperativen Lymphknotenstatus (cN+) gestellt werden sollte.

ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

Introduction: Neoadjuvant chemoradiation decreases the risk of local recurrence in locally advanced rectal cancer and is therefore indicated by guidelines in patients with positive nodal status (cN+) or cT3/4 tumors. On the other hand is neoadjuvant chemoradiation associated with relevant side effects and long term complications such as loss of sexual activity and fecal incontinence. However, accuracy of routine pretherapeutic lymph node staging (cN) in rectal cancer with MR imaging is still limited which can lead to overstaging and overtreatment. Few studies have shown a distinct improvement of the diagnostic accuracy of nodal staging (cN) by applying morphologic criteria (altered border contour and inhomogeneous signal intensity) instead of the established size criterion. The aim of the study was to determine and compare accuracy, sensitivity and specificity of the size criterion and morphological criteria in nodal staging.

Material & Methods: LN in preoperative MRI of 60 patients with rectal cancer and primary surgery that received no neoadjuvant chemoradiation were measured and characterized in terms of border contour (smooth/unaltered, altered border contour in general, lobulated or spiculated/indistinct) and homogeneity of signal intensity (homogeneous or inhomogeneous). Using the size criterion for LN metastasis (cN+) LN of 7,2 mm or more in diameter were considered metastatic. A spiculated/indistinct border contour and inhomogeneous signal intensity were signs of lymph node metastasis (cN+) when applying morphological criteria. Accuracy of these signs for clinical LN staging were analyzed with conclusive postoperative histological lymph node examination and compared to each other.

Results: 68.3 % of patients with nodal metastasis (pN+) were correctly identified by size. This however was not inferior to the 76.7 % identified using the inhomogeneous morphological signal intensity and spiculated/indistinct border contour criteria ($p = 0.096$). 3.3 % versus 5 % were overstaged and 28.3 % versus 18.3 % understaged by these criteria. Sensitivities/specificities for a) size, b) spiculated/indistinct border contour, and c) inhomogeneous signal intensity and spiculated/indistinct border contour were a) 32 % / 94 %, b) 56 % / 86 %, and c) 56 % / 91 % respectively.

Conclusions: Accuracy of LN staging in rectal cancer was not improved by morphological criteria. These results underline that neoadjuvant chemoradiation should not be indicated merely based on preoperative positive LN staging (cN+).

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Florian Nino Loch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer with magnetic resonance imaging“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 10.04.18

Unterschrift *Florian Loch*

ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION

Ich, Florian Loch, geboren in Neunkirchen/Saar, habe folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Gröne J, Loch F, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer with magnetic resonance imaging. J Gastrointest Surg 2018; 22: 146-153. doi: 10.1007/s11605-017-3568-x

Es handelt sich bei der Publikation um eine interdisziplinäre Arbeit zwischen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie und der Klinik für Radiologie des Campus Benjamin Franklin (CBF), Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Einführung in die Problematik und mögliche Fragestellungen des Themas erfolgte durch Prof. Kreis, Leiter der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, CBF, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Mein direkter Ansprechpartner war PD Dr. Gröne, Oberarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, CBF, Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Einführung in die technischen Notwendigkeiten und strategische Herangehensweise der Datenerhebung (SAP, ApiTool, Pegasos-Software) erfolgte durch ihn. PD Dr. Gröne stellte ebenfalls die Identität von ihm tabellarisch über Jahre gesammelter Patienten, die bei histopathologisch gesichertem Rektumkarzinom in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, CBF, Charité Universitätsmedizin Berlin, im Zeitraum von Dezember 2003 bis August 2015 behandelt wurden, zur Verfügung. Ab August 2015 erfolgte die Erfassung solcher Patienten durch PD Dr. Gröne und mich in Zusammenarbeit. Es handelte sich insgesamt um 280 Patienten. Aller während der Datenerhebung, -auswertung und -präsentation durch mich entstandenen Fragen während der gesamten Dauer von Beginn der Studie bis zur Publikation nahm sich primär PD Dr. Gröne an. Prof. Kreis stand darüber hinaus ebenfalls jederzeit zur weiteren Rücksprache zur Verfügung. Die Ausarbeitung von Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten der Studie erfolgte durch Prof. Kreis, PD Dr. Gröne und mich.

Das Ordnen aller Patientenidentitäten und die Erhebung aller notwendigen Daten zum Ein- und Ausschluss dieser 280 Patienten in unsere Studie erfolgte durch mich (Arztbriefe, OP-Berichte, MRT-Bilder, histopathologische Befunde). Auch die Erhebung aller Daten für die weitere

Charakterisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte durch mich (u. a. Stammdaten der Patienten, Begleiterkrankungen, Daten bzgl. MRT-Untersuchungen, Behandlungsverfahren, histopathologische Befundergebnisse). Die Erstellung einer Liste aller MRT-Untersuchungen zur radiologischen Auswertung im PACS-System sowie die Ausarbeitung eines Formblatts hierfür und das Einpflegen der hier erhobenen Daten in SPSS erfolgte ebenfalls durch mich.

Die radiologische Befundung der MRT-Untersuchungen im Rahmen unserer Studie erfolgte durch Prof. Taupitz, stellvertretender Leiter der Klinik für Radiologie, CBF, Charité Universitätsmedizin Berlin, denen ich beisaß und sie schriftlich in dem o.g. Formblatt festhielt. Prof. Taupitz stand während der ganzen Zeit der Studie ebenfalls für Rückfragen zur Verfügung und war maßgeblich beteiligt an dem Abschnitt „MR Imaging“ des Material- und Methodenteils der o.g. Publikation. Dr. C. Schmidt führte mich in das radiologische PACS-System ein und wohnte einem Großteil der Auswertungssitzungen durch Prof. Taupitz ebenfalls bei.

Das Erstellen einer SPSS-Tabelle mit allen zur Studiauswertung und Beschreibung der Studienpopulation notwendigen Daten sowie die statistische Auswertung selbst erfolgte durch mich. Hierzu gab es einige Beratungstermine mit auswärtigen Statistikern.

Ich habe das Thema als Postervortrag auf dem 43. Koloproktologenkongress im März 2017 in München vorgestellt. Außerdem präsentierte ich unsere Studie als ordentlichen Vortrag auf der Digestive Disease Week in Chicago, USA, im Mai 2017. Die Abstracts, das Poster (München) und Powerpoint-Präsentation (Chicago) hierfür wurden durch mich in Rücksprache mit PD Dr. Gröne und Prof. Kreis entworfen. Für den Vortrag auf der Digestive Disease Week in Chicago erhielt ich ein Stipendium der Berliner Krebsgesellschaft (Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin). Die o. g. Publikation entstand in Zusammenarbeit durch PD Dr. Gröne und mich unter der Supervision von Prof. Kreis. PD Dr. Gröne und ich trugen hierbei zu gleichen Teilen zu der Entstehung des Manuskripts (Einleitung, Methoden, Ergebnisse, Diskussion) sowie der Bearbeitung der Fragen des Review-Prozesses bei.

Berlin, den 10.04.18, Unterschrift des betreuenden Hochschullehrers, *Prof. M. E. Kreis*, Leiter der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des CBF, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Unterschrift des Doktoranden *Florian Loch*

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LISTE
(ISI WEB OF KNOWLEDGESM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 196 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,707	8.980	0.071020
2	JAMA Surgery	3,379	7.956	0.019160
3	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	27,955	7.349	0.034720
4	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	9,754	7.114	0.023940
5	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	21,844	6.165	0.049610
6	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,447	5.899	0.033070
7	ENDOSCOPY	10,295	5.444	0.017170
8	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,369	5.363	0.024420
9	NEUROSURGERY	30,206	4.889	0.028560
10	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	42,092	4.840	0.049140
11	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,363	4.496	0.012970
12	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	26,652	4.446	0.046950
13	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,427	4.307	0.034670
14	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	14,439	4.292	0.021140
15	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,042	4.061	0.015810
16	JOURNAL OF NEUROSURGERY	31,534	4.059	0.029870
17	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	25,764	4.041	0.056540
18	OBESITY SURGERY	11,934	3.947	0.020320
19	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,469	3.925	0.002170
20	LIVER TRANSPLANTATION	9,750	3.910	0.014700

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	SURGERY	19,441	3.904	0.028460
22	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	35,883	3.897	0.041630
23	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	34,479	3.784	0.034820
24	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	14,568	3.759	0.028700
25	SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES	20,715	3.747	0.039080
26	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	3,966	3.709	0.009230
27	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,974	3.700	0.049810
28	TRANSPLANTATION	25,440	3.678	0.031680
29	Journal of NeuroInterventional Surgery	2,453	3.551	0.008540
30	JOURNAL OF VASCULAR SURGERY	23,258	3.536	0.034650
31	EJSO	7,471	3.522	0.013970
32	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	13,761	3.519	0.016630
33	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	6,228	3.403	0.026510
34	HEAD AND NECK- JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	11,063	3.376	0.018580
35	SURGICAL ONCOLOGY- OXFORD	1,685	3.304	0.003020
36	HPB	3,656	3.290	0.010300
37	Digestive Endoscopy	2,072	3.238	0.005760
38	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	11,267	3.227	0.026590
39	Neurosurgical Focus	5,576	3.139	0.009620
40	SHOCK	6,828	3.113	0.010480
41	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,470	3.079	0.009400
42	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,290	3.041	0.006240

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY	9,758	2.993	0.016860
44	JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY	10,142	2.963	0.020460
45	CURRENT PROBLEMS IN SURGERY	500	2.955	0.000620
46	Bone & Joint Journal	2,949	2.953	0.013960
47	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	1,422	2.951	0.006550
48	International Wound Journal	2,229	2.848	0.003950
49	JOURNAL OF ENDOVASCULAR THERAPY	3,124	2.838	0.007230
50	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS	4,589	2.782	0.008340
51	JOURNAL OF SHOULDER AND ELBOW SURGERY	10,711	2.730	0.017320
52	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	3,536	2.710	0.006270
53	JAMA Facial Plastic Surgery	513	2.703	0.001410
54	Aesthetic Surgery Journal	2,515	2.697	0.004820
55	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	5,949	2.696	0.014330
56	Colorectal Disease	5,898	2.689	0.015210
57	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	11,899	2.687	0.017330
58	WORLD JOURNAL OF SURGERY	15,849	2.673	0.024720
59	AMERICAN JOURNAL OF SURGERY	17,229	2.612	0.020080
60	World Neurosurgery	4,373	2.592	0.013760
61	SURGEON-JOURNAL OF THE ROYAL COLLEGES OF SURGEONS OF EDINBURGH AND IRELAND	1,091	2.558	0.003240
62	INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE	5,107	2.426	0.010520
63	Journal of Visceral Surgery	567	2.419	0.001800

DRUCKEXEMPLAR DER PUBLIKATION

Gröne J, Loch F, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME.

**Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer
with magnetic resonance imaging.**

J Gastrointest Surg 2018; 22: 146-153. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3568-x>

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

von

Florian Nino Loch, geboren in Neunkirchen/Saar

Erstautorenschaft

Gröne J, Loch F, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer with magnetic resonance imaging.

J Gastrointest Surg 2018; 22: 146-153. doi: 10.1007/s11605-017-3568-x

Angenommen: 27.8.17

Voller Journal-Titel: Journal of Gastrointestinal Surgery

Sprache: Englisch

Ausgaben/Jahr: 12

Impact Factor: 2,963

5-Jahres-Impact-Factor: 2,988

DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Martin E. Kreis, von ganzem Herzen für seine umfassende und liebenswürdige Betreuung weit über die Promotion hinaus. Ebenso danke ich PD Dr. Jörn Gröne für seine Zeit, seine menschliche Art und all die lehrreichen Stunden - egal ob Sonntag Nachmittag oder Dienstag Nacht. Auch Prof. Martin Taupitz möchte ich herzlich danken für die vielen Stunden außerhalb seiner Arbeitszeit, viele Gespräche und eine ebenfalls umfassende und fürsorgliche Betreuung weit über das Notwendige hinaus.

Eine sorgfältigere, enthusiastischere und lehrreichere Betreuung für die Promotion und auf dem Weg ein guter Arzt zu werden, hätte ich mir nicht wünschen können und ich hoffe, wir alle werden unsere weiteren Lebenswege begleiten.

Ich danke meiner Mutter, Dr. Ruth Marx, und meinem Vater, Dr. Horst Loch, für ihre tatkräftige Unterstützung im Rahmen dieser Promotion – aber auch allen anderen Aspekten des Lebens, die mich zu einem glücklichen und zufriedenen Menschen machen. Auch meinen Geschwistern und Freunden danke ich, all diese Menschen sind es, die dem Leben Wert geben und Erfolge wie diese Promotion zu einer Freude machen.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinem Bruder Philipp, dem durch Krankheit die Möglichkeit sich selbst zu entfalten und seinen eigenen Lebensweg zu bestreiten größtenteils verwehrt bleibt, obwohl er es so sehr verdient hat.