

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluierung der Dual-Energy Computertomographie zur Beurteilung
Nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Katharina Angela Merz

Datum der Promotion:
25. November 2022

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

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 Jun;74(6):456-466.**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract.....	VIII
1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Lungenkarzinomen.....	2
1.3 Physikalische Grundlagen der Computertomographie.....	7
1.4 Entwicklung der Computertomographie	8
1.4.1 Klassische Computertomographie.....	8
1.4.2 Dual-energy Computertomographie	9
1.5 Klinischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenkarzinom	10
1.6 Bisherige bildgebende Verfahren und Limitationen.....	11
1.7 DECT in der onkologischen Bildgebung.....	17
1.8 Fragestellungen.....	19
2 Material und Methodik	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.3 Patient*innenkollektiv	21
2.4 Durchführung der DECT Untersuchung	21
2.5 DECT Bild-Rekonstruktionen und spektrale Parameter	22
2.6 Bildanalyse	24
2.6.1 Primärtumor	24
2.6.2 Benigne Rundherde und pulmonale Metastasen.....	27
2.6.3 Lymphknoten	28
2.6.4 Nebennierenraumforderungen.....	31
2.7 Diagnosesicherung.....	31
2.8 Klinische Patient*innendaten.....	33
2.9 Statistische Analyse	33

3 Ergebnisbeschreibung	37
3.1 Patient*innenkollektiv und Charakteristika der Läsionen	37
3.1.1 Primärtumor	37
3.1.2 Rundherde	38
3.1.3 Lymphknoten	38
3.1.4 Nebennierenraumforderungen.....	39
3.2 Strahlendosis.....	40
3.3 Analyse der spektralen Parameter	40
3.3.1 Primärtumor	40
3.3.2 Rundherde	44
3.3.3 Lymphknoten	46
3.3.4 Nebennierenraumforderungen.....	49
4 Diskussion	52
4.1 Diskussion der Methode.....	53
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.3 Limitationen der Studie und Ausblick	62
4.4 Beantwortung der Fragestellungen	64
5 Literaturverzeichnis	66
6 Anhang	74
6.1 Eidesstattliche Versicherung.....	74
6.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	75
6.3 Lebenslauf.....	76
6.4 Publikationen.....	77
6.5 Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Adenokarzinom
CES.....	Contrast enhanced series
CT	Computertomographie
CTDI.....	Computed tomography dose Index
DECT	Dual-energy Computertomographie
dsDECT	Dual-source dual-energy Computertomographie
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
IC	Iodine content; Jodgehalt
keV	Kiloelektronenvolt
kV	Kilovolt
KM-CT.....	Kontrastmittelgestützte Computertomographie
LCNEC.....	Large cell neuroendocrine carcinoma
mGY	Milli-Gray
NSCLC.....	Non small cell lung cancer; Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
ROI.....	Region of interest
SCC	Squamous cell carcinoma; Plattenepithelkarzinom
SCLC	Small cell lung cancer; Kleinzelliges Lungenkarzinom
ssDECT.....	Single-source dual-energy Computertomographie
UICC	Union international contre le cancer
VNS.....	Virtual non-contrast series

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Funktionsweise DECT. (A) Dual-source dual-energy CT; (B) Single-source dual-energy CT mit „fast kV-switching“	10
Abbildung 2	Patient*innenkollektiv und Charakteristika der Läsionen [67]	21
Abbildung 3	68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: VNS im Weichteilfenster [67].....	25
Abbildung 4	68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Lungenfenster [67]	26
Abbildung 5	68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Jod-Map [67]	26
Abbildung 6	68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Jod-Map "Hotspot" [67]. ROI 1 entspricht der Fläche des gesamten Tumors auf Höhe des maximalen Diameters. ROI 2 entspricht der Hotspot-Analyse, bei der ein jodreicher Tumoranteil gezielt anhand dieser Rekonstruktion ausgewählt wurde.	27
Abbildung 7	Lymphknoten Map mediastinaler und pulmonaler Lymphknoten nach Mountain/Dresler [71].....	28
Abbildung 8	76-jährige Patientin mit NSCLC ohne Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Jod-Map [67]	29
Abbildung 9	68-jähriger Patient mit Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Jod-Map [67]	29
Abbildung 10	76-jährige Patientin mit NSCLC ohne Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Weichteilfenster [67]. ROI entspricht der Fläche des Lymphknotens; SA („short axis“) entspricht dem Kurzachsendurchmesser des Lymphknotens.....	30
Abbildung 11	68-jähriger Patient mit Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Weichteilfenster	

[67]. ROI entspricht der Fläche des Lymphknotens; SA („short axis“) entspricht dem Kurzachsendurchmesser des Lymphknotens.....	30
Abbildung 12 Boxplots für NIC von den histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom.....	41
Abbildung 13 Boxplots für IC von den histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom.....	41
Abbildung 14 Boxplots von IC für die Differenzierungsgrade Low-Grade und High-Grade.....	43
Abbildung 15 Boxplots von NIC für die Differenzierungsgrade Low-Grade und High-Grade.....	43
Abbildung 16 Boxplots für IC von benignen Rundherden und Metastasen.....	45
Abbildung 17 Boxplots für NIC von benignen Rundherden und Metastasen	45
Abbildung 18 Boxplots für IC von Lymphknoten <10 mm und >10 mm Kurzachsendurchmesser	47
Abbildung 19 Boxplots für NIC von Lymphknoten <10 mm und >10 mm Kurzachsendurchmesser	48
Abbildung 20 Boxplots für NIC von Nebennierenraumforderungen	50
Abbildung 21 Boxplots für IC von Nebennierenraumforderungen.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Korrelation der spektralen Parameter mit den histologischen Subtypen des NSCLC	42
Tabelle 2 Korrelation der spektralen Parameter mit dem Differenzierungsgrad des NSCLC.....	44
Tabelle 3 Jodkonzentration von Metastasen und Rundherden benigner Genese	46
Tabelle 4 Korrelation der spektralen Parameter mit der Lymphknotengröße.....	48
Tabelle 5 Korrelation der spektralen Parameter mit dem Lymphknotenstatus.....	49
Tabelle 6 Korrelation der spektralen Parameter von Nebennierenmetastasen und Nebennierenadenomen	51

Zusammenfassung

ZIELSETZUNG: Lungenkarzinome stellen weltweit die führende Todesursache unter den Krebserkrankungen dar. Histologisch werden kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) unterschieden. Besteht der Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird mittels einer kontrastmittelunterstützten Computertomographie (KM-CT) ein Staging durchgeführt, welches morphologische Diagnosekriterien jedoch keine tumorbiologischen Aussagen zulässt. Die spektrale Bildgebung (Dual-energy Computertomographie, DECT), als eine Weiterentwicklung der klassischen KM-CT, könnte die Diagnostik erweitern. Die Technik basiert auf der Durchleuchtung des Gewebes mittels Röntgenstrahlen. Die Durchführung erfolgt mit unterschiedlichen Energiestufen und ermöglicht eine Auswertung des gesamten Strahlenspektrums mittels spektraler Parameter, welche wiederum Rückschlüsse auf die Material-/Gewebezusammensetzung ermöglichen. Weiterhin kann eine virtuell native Serie erstellt werden. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht ob die spektralen Parameter hilfreich für das Staging des NSCLC sein könnten.

MATERIAL UND METHODEN: Im Untersuchungszeitraum von 03/2016 bis 09/2017 unterzogen sich 113 Patient*innen mit der Diagnose NSCLC einer single-source dual-energy Computertomographie („fast kV-switching“-Methode, 80-140 kV) mit Kontrastmittel. Die spektralen Parameter Jodgehalt (iodine content, IC), normalisierter Jodgehalt (NIC), Steigung in den Monochromatischen Rekonstruktionen (S, spectral slope pitch) sowie die Kontrastmitteldynamik wurden für Tumorgewebe, pulmonale Rundherde sowie Lymphknoten erfasst. In der virtuell nativen Serie (VNS) wurden außerdem Nebennierenraumforderungen hinsichtlich Differenzierung Metastase versus Adenom analysiert.

ERGEBNISSE: Von 52 nicht vorbehandelten Patient*innen mit NSCLC konnte für die Gruppe der Adenokarzinome ein signifikant höherer NIC (19,37) im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen (NIC=12,03; $p=0,035$) gezeigt werden. Pulmonale Metastasen zeigen im Vergleich mit benignen Rundherden einen niedrigeren NIC und IC ($p=0,761$, $p=0,182$). Es zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der Größe der Metastasen und des IC (Korrelationskoeffizient = $-0,595$, $p<0,001$) sowie des NIC (Korrelationskoeffizient = $-0,600$ $p<0,001$). Kleinere Metastasen weisen einen höheren IC sowie einen höheren NIC im Vergleich zu größeren Metastasen auf. Aus 126 beurteilten Lymphknoten

zeigte die Gruppe der Lymphknotenmetastasen einen niedrigeren IC (2,08mg/ml) als die Gruppe der benignen Lymphknoten (2,58mg/ml; $p=0,023$). Außerdem wiesen normalgroße Lymphknoten einen höheren IC (2,60mg/ml), NIC (24,98) sowie eine größere Steigung (2,50) als vergrößerte Lymphknoten (>10 mm Kurzachsendurchmesser) auf ($p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$). Die Beurteilung von 33 Nebennierenraumforderung in der VNS ergibt eine Spezifität von 100 % bei einer Sensitivität von 91 % für den Nachweis von Nebennierenadenomen bei einem Grenzwert von < 10 HU. Diese weisen zudem einen signifikant höheren NIC (33,97) als Nebennierenmetastasen (NIC: 19,95, $p=0,022$) auf.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die spektrale Bildgebung (DECT) hat das Potential zur Differenzierung von histologischen Subtypen des NSCLC sowie zur Unterscheidung von Lymphknotenmetastasen und gesunden Lymphknoten beizutragen. Mittels der virtuell nativen Serie können Nebennierenadenome und Nebennierenmetastasen differenziert werden.

Abstract

AIM: Among cancer diseases, lung cancer still remains the leading cause of death. Non small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) represent the two main subtypes. If lung cancer is suspected, a contrast-enhanced computed tomography (contrast-enhanced CT) is conducted to assess the stage of the disease. However, contrast-enhanced CT has some weaknesses. Dual-energy CT (DECT), a variation of contrast-enhanced CT, might be able to improve diagnostics. Equivalent to contrast-enhanced CT, DECT is based on x-ray technology but offers additional information on tissue composition, using two different x-ray spectra. Spectral parameters, such as iodine content, spectral slope pitch and radiodensity increase can be measured. Furthermore, the technique can produce a virtual non contrast image. The study was conducted to investigate the use of DECT in Staging of NSCLC. **MATERIALS AND METHODS:** 113 Patients diagnosed with NSCLC have been scanned between 03/2016 and 09/2017 with a single-source dual-energy computed tomography („fast kV-switching“-method, 80-140 kV). The spectral parameters, iodine content, spectral slope pitch and radiodensity increase were measured in tumor tissue, lymph nodes and pulmonary nodules. Adrenal masses were evaluated in the virtual non contrast image. **RESULTS:** Among the 52 patients, a higher NIC in adenocarcinoma (19,37) was found when compared to squamous cell carcinoma (NIC=12,03; $p=0,035$). 126 lymph nodes were examined and lymph node metastasis showed a lower IC (2,08mg/ml) than benign lymph node tissue (2,58mg/ml; $p=0,023$). In normal sized lymph nodes, a higher IC (2,60mg/ml), NIC (24,98) and a higher spectral slope pitch (2,50) was found compared to enlarged lymph nodes ($p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$). Benign pulmonary nodules showed higher IC and NIC than metastasis ($p=0,761$, $p=0,182$). There is a negative correlation between the size of metastasis and IC (correlation coefficient = -0,595, $p<0,001$), as well as the size of metastasis and NIC (correlation coefficient= -0,600, $p<0,001$). The smaller the metastasis, the higher the IC and NIC. Among 33 adrenal masses, adenomas can be identified in virtual native image, with a specificity of 100 % and a sensitivity of 91 %. Adrenal adenomas also showed a higher NIC (33,97) than adrenal metastasis (NIC: 19,95, $p=0,022$). **COCLUSION:** DECT may contribute in distinguishing histological subtypes of NSCLC. Furthermore, it may allow to detect lymph node metastasis and help to differentiate adrenal adenomas from adrenal metastases.

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Trotz sich ständig weiterentwickelnder diagnostischer Möglichkeiten sowie Therapieverfahren sind Lungenkarzinome immer noch die weltweit führende Todesursache unter Krebserkrankungen. Im Jahre 2016 wurden in Deutschland etwa 36.000 Männer und 21.500 Frauen mit Lungenkrebs diagnostiziert. Trotz der sinkenden Inzidenz bei Männern wird aufgrund der steigenden Inzidenzrate bei Frauen, für 2020 mit einem Anstieg der absoluten Erkrankungsfälle auf insgesamt 59.900 ausgegangen [1].

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern im Jahr 2013, stellt Lungenkrebs auch in Deutschland die häufigste malignombedingte Todesursache beim Mann und die zweithäufigste bei der Frau dar. Tabakrauchinhalation ist für ca. 85 % der Lungenkarzinome verantwortlich und somit Hauptrisikofaktor [2]. Histologisch werden kleinzellige Lungenkarzinome („small cell lung carcinoma“, SCLC) von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen („non small cell lung carcinoma“, NSCLC) unterschieden [3]. Bei etwa 70 % der Patient*innen wird die Diagnose Lungenkarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt [4] und auch die Behandlung mittels sogenannter zielgerichteter Krebstherapien kann das Fortschreiten der Erkrankung und das Gesamtüberleben nur um einige Monate verlängern [5-8].

Die kontrastmittelgestützte Computertomographie (KM-CT) und die Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) von Thorax und Abdomen sind derzeit der Goldstandard für die Erkennung und Nachsorge von Lungenkarzinomen und Fernmetastasen [1]. Die dual-energy Computertomographie (DECT) ist eine Weiterentwicklung der klassischen Computertomographie (CT). Im Gegensatz zur konventionellen single-energy CT, bei welcher mit nur einer festgelegten Röntgenspannung untersucht wird, wird bei der DECT mit unterschiedlichen Röntgenenergiestufen gescannt. Dies ermöglicht unter anderem eine Materialdifferenzierung auf Grund von spezifischen Röntgenspektren einzelner Gewebe und des Kontrastmittels.

In folgenden Anwendungsgebieten entwickelte sich die DECT zu einer vielversprechenden Erweiterung der klassischen Computertomographie [9]:

- Gefäßdarstellung und Differenzierung atherosklerotischer Plaques
- Diagnostik von Gelenkerkrankungen (z.B. Gicht)
- Identifikation von Knochenmarködemen
- Diagnostik von Lungenarterienembolien und pulmonalen Perfusionsausfällen
- Typisierung von Nierensteinen
- Diagnostik von myokardialer Ischämie
- Onkologische Bildgebung

Durch intravenöse Verabreichung eines jodhaltigen Kontrastmittels vor der Scanserie, kann mithilfe der DECT die Jodkonzentration und -verteilung in anatomischen Strukturen quantitativ bestimmt werden. Diese lässt Rückschlüsse auf die Vaskularisierung zu. In der onkologischen Bildgebung erhofft man sich von der DECT Zusatzinformationen bezüglich der Vaskularisierung von Tumoren, um so benigne von malignen Veränderungen sowie vitales von avitalem Gewebe besser differenzieren zu können [10].

1.2 Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Lungenkarzinomen

Um die bestmögliche Therapie zu bestimmen und eine Aussage über die Prognose zu treffen, werden Lungenkarzinome histologisch klassifiziert. Anhand von histologischen Gewebeproben wird der Grad der Entartung der Zellen bestimmt (Grading) und gegebenenfalls eine molekularbiologische oder immunhistochemische Diagnostik durchgeführt. Mithilfe der histologischen Gewebeproben und Bildgebung werden zudem die Tumorausdehnung nach TNM ermittelt (Staging). Die Bildgebung ist außerdem im Rahmen der Therapie und der Nachsorge von großer Bedeutung um das Therapieansprechen zu beurteilen [1]. Hierzu werden anerkannte Kriterien („response evaluation criteria in solid tumors“, RECIST) angewandt, um ein Therapieansprechen oder -versagen anhand der Bildgebung zu diagnostizieren [11].

Diagnostik

Histologische Klassifizierung und Grading

Histologisch werden Lungenkarzinome in zwei große Gruppen eingeteilt. Neben dem kleinzelligen Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) stellt das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) mit 80 % - 90 % die größte Gruppe dar. Die häufigsten Formen des NSCLC sind Adenokarzinome (ADC), Plattenepithelkar-

zinome (squamous cell carcinoma, SCC) und großzellige neuroendokrine Lungenkarzinome (large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC). Die histologische Klassifizierung ist essentiell für die Planung und das Outcome der Therapie [3].

Eine besondere Bedeutung für die Prognose stellt das histologische Grading dar, welches den Grad der Entartung und somit die Aggressivität der Tumorzellen erfasst. Die Abweichung von Tumorzellen zum gesunden Gewebe wird histologisch beurteilt und in verschiedene Stadien eingeteilt. Das Spektrum reicht von gut differenzierten Tumorgeweben mit hoher Übereinstimmung zum Ursprungsgewebe (Grad 1), die einen in der Regel günstigeren Therapieverlauf versprechen, bis zu anaplastischen, nicht differenzierten Tumorgeweben (Grad 4) mit schlechter Prognose. Laut WHO hat sich für Lungenkarzinome derzeit noch kein einheitliches histologisches Grading-System durchgesetzt. Eine Einteilung kann beispielsweise mittels der Anzahl der Mitosefiguren, der Morphologie der Zellkerne, der histologischen Typisierung oder aus einer Kombination der genannten Kriterien erfolgen [12].

Molekularbiologische und immunhistochemische Diagnostik

Eine molekularbiologische Diagnostik soll bei allen Patient*innen im Stadium 4 nach UICC (Union International Contre le Cancer) mit nachgewiesenem ADC sowie beim Nachweis eines SCC bei Nicht- oder Leichtrauchern durchgeführt werden. Die molekularbiologische Untersuchung soll alle therapierelevanten Mutationen wie EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Translokationen sowie BRAF V600-Mutationen erfassen. (EGFR: Epidermal Growth Faktor Receptor, ALK: anaplastische Lymphomkinase, BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1).

Bei Patient*innen mit NSCLC und Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation ohne Therapieansprechen auf Tyrosinkinaseinhibitoren soll eine erneute Analyse des Tumorgewebes auf Resistenzmutationen erfolgen. Für die Durchführung der molekularbiologischen Diagnostik zeigen Methoden wie die Parallelsequenzierung oder PCR (Polymerase-Kettenreaktion) eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Sanger Sequenzierung. Des Weiteren erfolgt bei allen Subtypen des NSCLC, unabhängig vom Rauchverhalten der Patient*innen, eine immunhistochemische Diagnostik des Tumorgewebes. Hierbei wird die PD-L1-Expression (programmed cell death-ligand 1) ermittelt [1].

Staging

Für das Staging von Lungenkarzinomen kann grundsätzlich die TNM-Klassifikation herangezogen werden, in welcher die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), ein eventueller Lymphknotenbefall (N) sowie die Fernmetastasierung (M) als Klassifikationsgrundlage dienen [1].

Sowohl NSCLC als auch SCLC können mittels TNM-Klassifikation eingeteilt werden. Jedoch ist diese beim SCLC nicht relevant für die Wahl der Therapie, weil prospektive Studien, die mit der TNM-Klassifikation arbeiten, fehlen. Daher ist beim SCLC die durch Studien besser gestützte VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group) Klassifikation Grundlage zur Wahl der Therapie [1].

Die VALG-Klassifikation beinhaltet drei Stadien. Das Stadium „very limited disease“ schließt ausschließlich auf die Lunge begrenzte Tumore ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ein. Das Stadium „limited disease“ umfasst „auf den initialen Hemithorax begrenzten Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis“. Das Stadium „extensive disease“ umfasst alle in ihrer Ausbreitung über das Stadium „limited disease“ hinausgehende Tumore [1].

Beim NSCLC hingegen findet die Wahl der Therapie auf Basis einer Einteilung der UICC und AJCC (American Joint Committee on Cancer), welche aus der TNM-Klassifikation hervorgeht, statt. Dabei werden Tumore in vier Stadien mit jeweils Subgruppen unterteilt [1].

Therapie

NSCLC

Wie bereits erwähnt, werden NSCLC auf Basis der UICC- und AJCC-Klassifikation in Stadien eingeteilt, auf Grundlage derer eine jeweils unterschiedliche Therapie gewählt wird.

Bis zum Stadium 3b wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt, welcher in der Regel die radikale Resektion des Tumors und eine ipsilaterale Lymphadenektomie beinhaltet. Dabei wird ab dem Stadium 2a zusätzlich zur Resektion eine adjuvante Chemotherapie,

häufig mit Cisplatin und Vinorelbin durchgeführt [13]. Zhong et al. zeigen allerdings bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation auch in frühen Stadien des NSCLC einen Vorteil der adjuvanten Behandlung mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib im Vergleich zu Vinorelbine in Kombination mit Cisplatin [14]. Im Stadium 3a erfolgt vorwiegend eine neoadjuvante Chemotherapie und eine anschließende Resektion des Primärtumors. Bei Inoperabilität des*der Patienten*in findet in der Regel eine perkutane Bestrahlung statt. Eine primäre Radiochemotherapie wird im Stadium 3b empfohlen [13].

Ab Stadium 4 besteht ein palliativer Therapieansatz, welcher lokale und systemische Therapieverfahren beinhaltet. Die lokalen Therapieverfahren, welche u.a. das Offenhalten der Atemwege sowie die Verhinderung der oberen Einflusstauung als Therapieziel beinhalten, bestehen aus Lasertherapie oder Dilatation mittels Ballonkatheter [1]. Zu den systemischen Therapieverfahren zählt die platinbasierte Chemotherapie sowie spezielle zielgerichtete Krebstherapien. Bei Tumoren mit aktivierender EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation, welche am häufigsten bei ADC vorkommt, wird beispielsweise eine Therapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gefitinib oder Erlotinib durchgeführt. Weitere onkogene Mutationen sind u.a. ALK- Rearrangements, welche ein gutes Ansprechen auf ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Crizotinib zeigen [3]. Kann eine Expression von PD-L1 auf mehr als 50 % der Tumorzellen nachgewiesen werden, zeigt eine Therapie mit dem Immunmodulator, Pembrolizumab einen Vorteil gegenüber der platinbasierten Chemotherapie [15]. Auch bei Patient*innen mit NSCLC unabhängig von der PD-L1 Expression und ohne den Nachweis von onkogenen Mutationen, konnten Studien einen Vorteil der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierten Chemotherapeutika gegenüber der alleinigen platinbasieren Chemotherapie nachweisen [16].

SCLC

Unabhängig vom jeweiligen Stadium erhalten in der Regel alle Patient*innen bei denen ein SCLC diagnostiziert wurde eine Kombinationschemotherapie, häufig mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid, sowie eine prophylaktische Schädelbestrahlung. Bis zum Stadium „limited disease“ wird, insofern der Tumor bestrahlungsfähig ist, mit der Therapie ein kurativer Ansatz verfolgt.

Im Stadium „very limited disease“ wird neben einer Kombinationschemotherapie zusätzlich eine Resektion des Primärtumors empfohlen. Die Kombinationschemotherapie kann als adjuvante oder neoadjuvante Therapie durchgeführt werden.

Im Stadium „limited disease“ konnte sich eine simultane Radiochemotherapie als Erstlinientherapie durchsetzen.

In der Regel wird im Stadium „progressive disease“ eine alleinige Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei unzureichendem Rückgang der Tumormasse kann jedoch eine palliative Strahlentherapie erfolgen [1].

Therapieansprechen

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt derzeit mittels RECIST 1.1, welche eine Weiterentwicklung der im Jahr 2000 veröffentlichten RECIST 1.0 sind. RECIST haben das Ziel, Läsionen objektiv und über einen längeren Zeitraum zu dokumentieren, um das Therapieansprechen bestmöglich beurteilen zu können. Läsionen werden zunächst in messbare und nicht messbare Läsionen eingeteilt. Aus den messbaren Läsionen, sogenannte Zielläsionen, werden max. fünf, jedoch nicht mehr als zwei in einem Organ, ausgewählt. Es wird jeweils der maximale Längsachsendurchmesser der Zielläsionen ermittelt und die Messergebnisse anschließend addiert. Lymphknoten, welche im Kurzachsendurchmesser >15 mm aufweisen, können ebenfalls als Zielläsionen ausgewählt werden. Nicht messbare Läsionen werden dokumentiert aber nicht in die Berechnung miteinbezogen [11].

Nach RECIST 1.1 werden vier Grade des Therapieansprechens unterschieden [11]:

- „complete response“
- „partial response“
- „stable disease“
- „progressive disease“

Als „progressive disease“ wird eine Zunahme der Summe der Zielläsionen von mehr als 20 %, welche jedoch mindestens 5 mm betragen muss, oder der Nachweis neuer oder signifikant vergrößerter Nichtzielläsionen definiert. Der Vergleichswert stellt die jeweils kleinste gemessene Summe im Verlauf dar. Eine Abnahme der Summe der Zielläsionen um mindesten 30 % im Vergleich mit der Baseline wird als „partial response“ definiert.

Tumore, welche sich zwischen den beiden Kategorien finden, werden als „stable disease“ bezeichnet. Sind keine Zielläsionen mehr nachweisbar und weisen alle Lymphknoten einen Kurzachsensdurchmesser von < 10 mm auf entspricht dies der Kategorie „complete response“ [11].

Verlaufskontrollen sollen gemäß der Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie jeweils zwei bis drei Zyklen nach Chemotherapie oder sechs bis neun Wochen nach Behandlung mittels zielgerichteter Krebstherapie und/oder Immuntherapie erfolgen [3].

Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie sollte ein individueller Behandlungsplan entwickelt werden. Bei Patient*innen, bei welchen ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird, sollten die Nachsorgetermine in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie alle drei Monate, ab dem dritten Jahr halbjährlich und nach fünf Jahren einmal jährlich erfolgen. Neben einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, der Anwendung eines geeigneten bildgebenden Verfahrens sollte ebenfalls eine Lungenfunktionsprüfung und eine Messung der CO- Diffusionskapazität durchgeführt werden. Bei Patient*innen, bei welchen ein palliativer Therapieansatz verfolgt wird, sollten Nachsorgeuntersuchungen alle drei Monate erfolgen [1].

1.3 Physikalische Grundlagen der Computertomographie

Die Grundlage der DECT, eine technische Weiterentwicklung der klassischen CT, bildet Röntgenstrahlung.

Entstehung von Röntgenstrahlung

Röntgenstrahlung wird durch das Abbremsen von zuvor beschleunigten Elektronen an einer Anode erzeugt. In einer Röntgenröhre werden durch hohe elektrische Spannung Elektronen aus einer Kathode gelöst und in Richtung einer Anode beschleunigt. Die in der Medizintechnik genutzte Röntgenstrahlung setzt sich dabei zusammen aus der charakteristischen Röntgenstrahlung und der Bremsstrahlung. Beide Strahlungen werden beim Auftreffen der Elektronen auf die Anode erzeugt. Die charakteristische Röntgenstrahlung entsteht, wenn die auf die Anode auftreffenden Teilchen Elektronen aus der Atomhülle des Anodenmaterials lösen und in der Folge freie Elektronen eine

höhere Atomschale besetzen. Bremsstrahlung entsteht durch Abbremsen der beschleunigten Elektronen am negativ geladenen Anodenmaterial. Die Energie der Röntgenstrahlung ist dabei abhängig von der Spannung welche an der Kathode angelegt wird [17].

Funktionsweise der Computertomographie

In der Computertomographie werden mithilfe von Röntgenstrahlen Schnittbilder generiert. Beim Durchdringen von Körpergewebe werden die Röntgenstrahlen je nach Material, auf das sie auftreffen, unterschiedlich stark abgeschwächt. Nachdem ein Detektor die verbleibende Strahlung registriert, wird durch geeignete Verarbeitungsmethoden ein Bilddatensatz generiert. Die Strahlenquelle sowie der Detektor sind bei einem Computertomographen in der Scaneinheit (Gantry) gegenüberliegend verbaut. Die Gantry ist ein ringförmiger Rahmen, welcher um die Patient*innen rotiert. Die Kombination aus Rotation der Gantry und dem Vorschub des Untersuchungstisches ermöglicht das Erzeugen von dreidimensionalen Bildern [18].

Eine computertomographische Aufnahme kann mit und ohne Kontrastmittel erfolgen. Als Kontrastmittel dient i.d.R. ein jodhaltiger, röntgendichter Stoff, welcher meist intravenös verabreicht wird. Er fließt mit dem Blutstrom und ermöglicht unter anderem eine bessere Darstellung von Gefäßen und anderen anatomischen Strukturen [17].

1.4 Entwicklung der Computertomographie

1.4.1 Klassische Computertomographie

Die ersten Geräte, welche 1972 in der klinischen Praxis zur Anwendung kam, benötigten für das Darstellen einer einzelnen Schicht ca. sechs Minuten. Dies ließ nur Aufnahmen des Gehirns zu, da dieses als sich nicht bewegendes Organ weniger Bildartefakte erzeugte wie etwa das Herz oder der Darm. Die Geräte die heute zur Anwendung kommen ermöglichen eine Darstellung des gesamten Körpers in wenigen Sekunden [19]. Weitere technische Neuerungen wie beispielsweise die DECT erlauben eine Differenzierung und Quantifizierung von unterschiedlichen Materialien [20]. In der Entwicklung der Computertomographen werden drei Generationen bzw. Meilensteine der Entwicklung unterschieden.

Die ersten Computertomographen besaßen einen Detektor und einen Nadelstrahl, welcher lediglich ein translatorisches Schichtbild erzeugen konnte. Die Erzeugung einer einzigen Schicht dauerte circa fünf Minuten.

Computertomographen der zweiten Generation konnten bereits einen schmalen Fächerstrahl erzeugen und besaßen mehrere Detektoren, wodurch eine erhebliche Verkürzung der Translations- und Rotationszeit erreicht werden konnte.

Der Fächerstrahl der dritten CT-Generation war so breit, dass nun – bei gleichzeitiger Erhöhung der Detektorenanzahl – ein Schichtbild aus einer Perspektive ohne Translationsbewegung und somit in einem Schritt dargestellt werden konnte. Mit Einführung eines kontinuierlichen Tischvorschubs, sowie von Schleifenringkontakten bei der Spiral-CT, einer Weiterentwicklung der Computertomographen der dritten Generation, konnte eine fortlaufende Untersuchung ermöglicht werden, da die Rotation der Gantry nun nicht mehr durch eine feste Verkabelung behindert wurde. Die Untersuchungszeit konnte im Folgenden durch die Einführung von mehrreihigen Detektoren, welche die simultane Aufnahme mehrerer Schichten ermöglichten, im Mehrzeilen-Spiral-CT weiter verkürzt werden [19].

1.4.2 Dual-energy Computertomographie

Die DECT, basiert wie auch die klassische CT auf der Erzeugung von Röntgenstrahlung. Während bei der klassischen CT eine Röhrenspannung von 70 Kilovolt (kV) angelegt und nur ein Datensatz erzeugt wird, basiert die DECT auf der Aufnahme zweier Datensätzen bei unterschiedlichen Energiestufen (Wellenlängen). Für hohe Energiestufen werden 140 kV, für niedrige 80 kV Röhrenspannung gewählt. Der Einsatz geeigneter Verarbeitungsprogramme ermöglicht eine Auswertung des Strahlenspektrums von 40-140 keV. Das Körpergewebe absorbiert Strahlung bei hohen Energiestufen zu einem anderen Teil als bei niedrigen. Diese für einzelne Gewebe spezifische Absorptionskurve bei unterschiedlichen Energiestufen ermöglicht eine Materialdifferenzierung [20]. Die klassische KM-CT lässt beispielsweise häufig keine Differenzierung zwischen Verkalkungen der Gefäßwand und dem des Gefäßes selbst zu, da Kontrastmittel und Kalk eine ähnliche Röntgendichte (bei 70 kV Röhrenspannung) haben und in der klassischen KM-CT nicht immer sicher unterschieden werden können. Diese Differenzierung ist mithilfe der DECT möglich. Außerdem kann, nach Verabreichung eines jodhaltigen Kontrastmittels die Jodkonzent-

ration ausgewählter Strukturen quantitativ bestimmt werden. Dies lässt Rückschlüsse auf die Durchblutung zu und stellt u.a. in der Diagnostik von Lungenembolien und Herzinfarkten ein vielversprechendes Verfahren dar [9].

Die unterschiedlichen Röntgenenergien bei der DECT können entweder von zwei Röntgenröhren oder einer einzelnen erzeugt werden. Bei der dual-source dual-energy CT (dsDECT) werden die Energien in zwei verschiedenen Röhren erzeugt und von zwei gegenüberliegenden Detektoren gemessen, während bei der single-source dual-energy CT (ssDECT) ein schnelles Hin- und Herschalten zwischen den Energiestufen („fast kV-switching“) die beiden Bilddatensätze generiert [20].

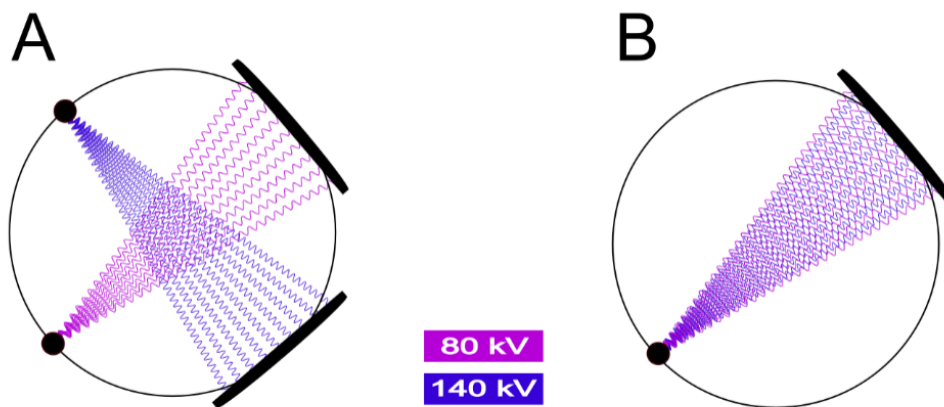


Abbildung 1 Funktionsweise DECT. (A) Dual-source dual-energy CT; (B) Single-source dual-energy CT mit „fast kV-switching“

Mithilfe eines geeigneten Verarbeitungsprogrammes werden aus den Daten einer Untersuchung mehrere Rekonstruktionen, wie Jod-Map, post-KM Rekonstruktion (contrast enhanced series, CES), virtuell-native Rekonstruktion (virtual non-contrast series, VNS) sowie monochromatische Rekonstruktionen erstellt, aus welchen anschließend unterschiedliche Bildinformationen entnommen werden können.

1.5 Klinischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Besteht der klinische Verdacht auf Lungenkarzinom bei Symptomen wie unter anderem Husten, Gewichtsverlust, Luftnot, Brustschmerzen oder Hämoptysen wird zunächst eine Thoraxübersichtsaufnahme angefertigt. Lungenkarzinome zeigen sich meist als fokale Verdichtung oder indirekt durch eine begleitende Atelektase oder einen Pleuraerguss [1].

Für das Staging wird anschließend eine KM-CT des Thorax und Oberbauch durchgeführt bei welcher besonders auf Raumforderungen in den Nebennieren sowie der Leber geachtet wird [3]. In der KM-CT zeigen sich Lungenkarzinome als unterschiedlich große Läsionen. Weisen diese einen Durchmesser von unter 3 cm auf, werden sie als Rundherde bezeichnet. Läsionen die größer sind als 3 cm sind als Raumforderungen definiert [21]. Besteht der Verdacht, es könne sich um eine maligne Läsion handeln, wird im nächsten Schritt eine Gewebeprobe entnommen und histologisch beurteilt. Bestätigt sich der Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird das Krankheitsstadium ermittelt und auf dessen Basis eine Therapie eingeleitet. Der Erfolg der Therapie wird durch regelmäßige Kontrollen überprüft [1].

1.6 Bisherige bildgebende Verfahren und Limitationen

Trotz technischer Weiterentwicklungen im Bereich der bildgebenden Verfahren und multimodaler Therapien hat sich die Fünf-Jahres-Überlebensrate in den letzten 15 Jahren nur marginal verändert [22].

Bildgebende Differenzierung von pulmonalen Raumforderungen

Da Lungenkarzinome erst spät symptomatisch werden, werden sie meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium oder als Zufallsbefund im Röntgen Thorax oder in der CT in Form eines Rundherdes oder einer Raumforderung entdeckt. Die Beurteilung, ob es sich um eine benigne oder maligne Läsion handelt, ist entscheidend für die weitere Therapie. Rundherde stellen häufig die erste Manifestation von Lungenkarzinomen dar. Als Ursache kommen primäre Lungenkarzinome oder Metastasen anderer Primärtumoren (z.B. Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom) in Frage. Zu den benignen Ursachen zählen u.a. gutartige Tumore, wie Hamartome oder Läsionen, die einer (post-)entzündlichen Genese entsprechen, wie zum Beispiel Granulome oder Abszesse [21]. Die Beurteilung der Dignität findet derzeit mittels computertomographischer Aufnahme statt und die maßgeblichen morphologischen Kriterien sind Größe und Berandung der Läsion, sowie das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Kalzifikationen. Neben den morphologischen Kriterien wird auch das individuelle Tumorrisiko der Patient*innen miteinbezogen. Ein niedriges Tumorrisiko weisen junge Patient*innen ohne Nikotinabusus, bei welchen sich der Lungenrundherd nicht in den oberen Lungenlappen befindet, auf [23]. Kleinere Rundherde haben häufiger eine benigne Ursache. Nach den Fleischner-Kriterien wird beispielsweise bei Patient*innen mit niedrigem Tumorrisiko und

soliden Rundherden mit einem Durchmesser von weniger als 6 mm keine Routinekontrolle empfohlen. Neben der Größe stellt auch die Berandung ein Kriterium für die Beurteilung eines Lungenrundherdes dar. Eine unregelmäßige Berandung mit Spikulae ist häufiger mit einer malignen Erkrankung assoziiert [23]. Jedoch stellen sich laut Erasmus et al. [21] auch 21 % der malignen RF mit einer glatten Berandung dar. Der Nachweis von Kalzifikation gilt als Zeichen für eine benigne Läsion. Diskrete Kalzifikationen sind jedoch in der klassischen CT nicht immer zu erkennen. Die Bestimmung der Dichte in HU stellte eine Möglichkeit dar, nicht sichtbare Kalzifikationen nachzuweisen. Obwohl sich noch kein einheitlicher Wert für das Vorliegen von Kalzifikationen durchgesetzt hat, wird von den meistens Autoren ein Werte von >200 HU als beweisend für Kalzifikationen angesehen [21]. Durch Beurteilung mithilfe der genannten Kriterien wird jedoch nur eine Sensitivität von 95 % und Spezifität von 43 % erreicht [24]. Neben bildmorphologischen Kriterien kann ebenfalls ein Wachstumsnachweis bei Verlaufskontrollen oder die Kontrastmitteldynamik der Läsion Aussagen über die Dignität der Raumforderung zulassen. Um die Kontrastmitteldynamik zu erfassen müssen mindestens zwei Aufnahmen, eine mit sowie eine ohne Kontrastmittel oder zwei mit unterschiedlichen Kontrastmittelphasen angefertigt werden.

Auch wenn die Bildgebung Hinweise auf Benignität oder Malignität liefern kann, bleibt häufig eine gewisse diagnostische Unsicherheit. Zur Diagnosesicherung ist somit die histologische Begutachtung einer Gewebeprobe notwendig. Gewebeproben können in der Lunge endoskopisch, perkutan oder auch über minimal invasive Operationen gewonnen werden. Die invasive Diagnostik ist jedoch mit entsprechenden Risiken verbunden [1].

TNM-Staging

T-Staging

Auch die Beurteilung der Ausdehnung von Lungenkarzinomen ist in der klassischen CT nur eingeschränkt möglich. Wächst ein Tumor in ein luftleitendes Gefäß der Lunge ein und verlegt einen Großteil des Lumens kann der dahinterliegende Teil der Lunge nicht mehr belüftet werden. Da die Luft absorbiert wird und keine weitere nachströmen kann kollabiert das Gewebe. Dieses Belüftungsdefizit wird als Atelektase oder Dystelektase bezeichnet und kann in der klassischen CT einen Tumor maskieren. Ein korrektes T-

Staging ist in diesem Fall nicht immer möglich, da die Abgrenzung zwischen Tumorrand und Atelektase in der CT nur eingeschränkt möglich ist [25].

N-Staging

Die valide Beurteilung von Lymphknotenmetastasen in der CT Bildgebung stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Misst ein Lymphknoten eine maximale Kurzachse von >15 mm wird nach RECIST davon ausgegangen, dass es sich um eine pathologische Vergrößerung handelt. Ein Kurzachsendurchmesser von über 10 mm gilt als suspekt [11]. Die maximale Kurzachse als diagnostisches Kriterium weist jedoch nur eine Sensitivität von 57 % bei einer Spezifität von 82 % für die Detektion von Lymphknotenmetastasen auf [26]. Dabei kann es zu einer fälschlich negativen Befundung kommen, da auch Lymphknoten die eine kleinere maximale Kurzachse als respektive 10 mm bzw. 15 mm aufweisen Metastasen enthalten können. Zu einer fälschlich positiven Befundung kommt es dann, wenn Lymphknoten nicht auf Grund von Metastasen, sondern durch beispielsweise entzündliche Vorgänge vergrößert sind [1]. Neben der Länge der Kurzachse können auch weitere Kriterien zur Dignitätsbestimmung hinzugezogen werden. Gesunde Lymphknoten sind glatt berandet und weisen in der Regel eine zentrale Hypodensität in der CT auf, welches als Hiluszeichen bezeichnet wird und den lipomatösen Anteilen des Lymphknotenhilus entspricht. Ein Fehlen des Hiluszeichen und eine irreguläre Berandung spricht für eine Veränderung der Lymphknotenarchitektur und gilt ebenfalls als malignitätsverdächtig [27, 28].

Der Status der Lymphknoten kann ebenfalls mit der PET-CT bestimmt werden, welche mit 77 % und 86 % im Vergleich zur KM-CT eine höhere Spezifität und Sensitivität für das Erkennen von Lymphknotenmetastasen aufweist, jedoch immer noch Raum für Fehler lässt [29]. Eine Kombination aus Kurzachsendurchmesser und PET-CT hat sich für kleinere Lymphknoten als hilfreich erwiesen. Bei negativer PET-CT und einem Kurzachsendurchmesser von 10-15 mm zeigten sich 5 % falsch negative Befunde für die N2 Bewertung. Bei einem Kurzachsendurchmesser von ≥ 16 mm bei negativem PET-CT weisen immer noch 21 % Metastasen auf [30].

Der Goldstandard zur Bestimmung der Dignität eines Lymphknotens stellt auch hier die Entnahme einer Gewebeprobe dar, ist aber auch mit weiteren Risiken für die Patient*innen verbunden und wird bei negativem PET-CT nur bei einem Kurzachsendurchmesser von ≥ 16 mm empfohlen [1].

M-Staging

Auch Fernmetastasen, welche sich am häufigsten in Gehirn, Knochen, Leber, Nebenniere und Lunge bilden, werden derzeit mittels KM-CT oder PET-CT detektiert und bei nicht eindeutigem Bildbefund histologisch gesichert [1].

Die Dignitätsbeurteilung der Nebennierenraumforderungen kann bildgebend mittels nativer CT, PET-CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Die Kriterien für die Differenzierung maligner und benigner Läsionen in den bildgebenden Verfahren erfolgt aufgrund der Tatsache, dass benigne Läsionen im Vergleich zu malignen Läsionen meist einen deutlich höheren Gehalt an intrazellulärem Fett aufweisen. In der nativen CT gilt deshalb ein Grenzwert von < 10 HU, mit einer Sensitivität und Spezifität von 71 % und 98 % als hinreichend für die Diagnosestellung einer benignen Raumforderung [31]. Im MRT wird der Fettgehalt mittels „Chemical Shift Imaging“ bestimmt. In der PET-CT wird die Aufnahme eines Markierungstoffes als Ausdruck einer erhöhten Stoffwechselaktivität gemessen und lässt somit Rückschlüsse auf die Genese der Raumforderung zu. Besteht der Verdacht, es können sich um eine maligne Raumforderung handeln, wird dieser mittels Entnahme einer Gewebeprobe überprüft [31].

Therapieansprechen und Nachsorge

Das Ansprechen onkologischer Therapien der meisten soliden Tumoren, wie auch dem Lungenkarzinom, wird derzeit wie bereits in Abschnitt 1.2 beschrieben, mittels RECIST 1.1 beurteilt [11]. Unter anderem die Anwendung zielgerichteter Krebstherapien sowie die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren, führt dazu, dass eine Beurteilung des Therapieansprechens, lediglich durch Messung der Tumormgröße, keine ausreichende Genauigkeit bietet.

Eine erfolgreiche Behandlung muss nicht zwingend zu einer rückläufigen Tumormasse führen [32]. Auch bei der Beurteilung von Lungenkarzinomen stellt dies ein Problem dar [33]. Die Behandlung kann beispielsweise das Entstehen einer zentralen Nekrose innerhalb der Tumormasse hervorrufen. Nekrotische Zellen können sich nicht mehr teilen und nicht dazu beitragen, dass der Tumor umliegende Strukturen infiltriert oder metastasiert. Eine Umwandlung von vitalem zu avitalem Tumorgewebe wird bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach RECIST 1.1 nicht berücksichtigt.

Ein ergänzendes Klassifikationssystem, mRECIST, wurde im Jahr 2010 entwickelt [34]. Unter anderem wurden im Vergleich zu RECIST 1.1 folgende Veränderungen vorgenommen: Die Untersuchung muss mittels KM-CT oder KM-MRT erfolgen, Messungen werden in der arteriellen Phase durchgeführt und Zielläsionen müssen eine typische Kontrastmittelkinetik aufweisen. Mittels mRECIST wird versucht nekrotisches Gewebe, welches kein Kontrastmittel mehr aufnimmt, von der Messung auszuschließen um möglichst nur vitales Tumorgewebe zu erfassen. mRECIST werden derzeit zur Beurteilung von hepatozellulären Karzinomen angewandt, da diese vor allem durch lokoregionäre oder intraarterielle Therapieverfahren nicht zwingend kleiner werden, sondern nur ihr Vaskularisierungsverhalten verändern [35]. Ein weiteres Klassifikationssystem, welches neben der Tumorgröße auch die Vaskularisation miteinbezieht, stellen die Choi-Kriterien dar [36]. Auch hier wird die Aufnahme des Kontrastmittels einer Läsion beurteilt, jedoch wird hier im Gegensatz zu mRECIST nicht nur der Durchmesser als Parameter, sondern ebenfalls die Dichte in HU in der KM-CT herangezogen [36, 37].

Neben dem Auftreten zentraler Nekrosen stellt vermutlich die unterschiedliche Wirkungsweise von zielgerichteter Krebstherapie mit beispielsweise Tyrosinkinaseinhibitoren im Vergleich zu klassischen Chemotherapeutika eine Problematik in der Beurteilung des Therapieansprechens mittels RECIST 1.1 dar. Im Gegensatz zu herkömmlichen Chemotherapien, welche zu einem Absterben der Zellen führen, basiert die Wirkung von Tyrosinkinaseinhibitoren auf einer Hemmung der Proliferation. Die erfolgreiche Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren kann zu einer gleichbleibenden oder sogar kurzfristigen Zunahme des Tumorgewebes, einer sogenannte Pseudoprogression, führen. Park et al. [33] beispielsweise führten eine Studie mit Patient*innen mit NSCLC und EGFR-Mutation, welche mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden, durch. Nach RECIST 1.1 wiesen Patient*innen in Verlaufskontrollen das Stadium „progressive disease“ auf, profitierten aber trotzdem von einer Fortführung der Therapie. Auch Chaff et al. [38] untersuchten das Phänomen der Pseudoprogression nach Absetzen von Tyrosinkinaseinhibitoren bei Patient*innen mit Lungenkarzinom. Sie konnten eine Pseudoprogression bei 25 % der Patient*innen zeigen. Aber nicht nur während der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren, sondern auch während der Behandlung mit Immunmodulatoren kann eine Pseudoprogression auftreten [32].

Um eine erfolgreiche Therapie nicht fälschlicherweise abubrechen, wurde für Tumore, welche mit Immunmodulatoren behandelt werden, 2017 iRECIST als eine Ergänzung zu

RECIST 1.1 veröffentlicht [39]. Im Gegensatz zu RECIST 1.1 wurde u.a. eine zusätzliche Kategorie, „unconfirmed progressive disease“, geschaffen. Diese entspricht bezüglich der Messergebnisse weitgehend der Kategorie „progressive disease“ in RECIST 1.1. Werden Patient*innen als „unconfirmed progressive disease“ klassifiziert soll jedoch ein verkürztes Intervall für Verlaufskontrollen von 4-8 Wochen, im Gegensatz zu RECIST 1.1 mit 6-12 Wochen, erfolgen [40]. Die Verlaufskontrolle ist notwendig um einen wahren Tumorprogress von einem Pseudoprogess zu unterscheiden. Dieses Vorgehen soll unter anderem ein zu frühes Abbrechen der Therapie verhindern. Hodi et al. [41] beispielsweise führten eine Studie mit Patient*innen durch welche an einem malignen Melanom litten und mit Pembrolizumab behandelt wurden. 12 % der Patient*innen, welche nach RECIST 1.1 eine Tumorprogression aufwiesen, wurden mit dem Stadium „responders“ oder „stable disease“ nach iRECIST klassifiziert. Diese Patient*innen zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich mit der Gruppe die nach RECIST 1.1 eine Tumorprogression zeigte. Auch für Patient*innen mit metastasiertem NSCLC konnte gezeigt werden, dass RECIST 1.1 im Vergleich zu iRECIST zu einer Unterschätzung der Immuntherapie neigt. Liang et al. [42] untersuchten in ihrer Studie Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, welche trotz dem Stadium „progressive disease“ nach RECIST 1.1 weiterhin eine Immuntherapie erhalten haben. Alle diese Patient*innen zeigten zur Vergleichsgruppe ein verlängertes Gesamtüberleben. Außerdem konnte gezeigt werden, dass drei von zehn Patient*innen nach RECIST 1.1 als „progressive disease“, mittels iRECIST jedoch als „unconfirmed progressive disease“ klassifiziert wurden.

Die Ergänzungen iRECIST sowie mRECIST oder die Choi-Kriterien stellen sicherlich Methoden zur genaueren Beurteilung des Therapieansprechens dar, haben jedoch auch Nachteile. Die Anwendung der mRECIST kann beispielsweise dadurch erschwert werden, dass es bei einer inhomogenen Kontrastmittelverteilung innerhalb der Läsion zu Messungenauigkeiten kommt. Eine exakte Erfassung des Anteils von vitalem Tumorgewebe scheint nur bedingt möglich. Aber auch bei der Anwendung der RECIST Kriterien zeigt sich vor allem bei Läsionen mit Spikulae oder irregulärer Berandung eine hohe Interobserver-Variabilität [43].

Die DECT könnte eine Ergänzung zu den bisher angewandten bildgeben Verfahren darstellen. Durch die Quantifizierung von Jod, welches Hauptbestandteil des Kontrast-

mittels ist, lässt die DECT Rückschlüsse auf die Durchblutung und somit die vitale Tumormasse zu [10].

1.7 DECT in der onkologischen Bildgebung

Die DECT spielt bei der onkologischen Bildgebung eine immer größer werdende Rolle. Unter anderem in folgenden Bereichen wurden Studien veröffentlicht:

- Differenzierung von benignen und malignen Lungenrundherden [44]
- Differenzierung von Tumorgewebe und entzündlichen Gewebsveränderungen [45]
- Differenzierung von Nebennierenraumforderungen [46, 47]
- T-Staging von Magenkarzinomen [48]
- N-Staging von Magen- und Kolonkarzinomen sowie NSCLC [49-53]
- Grading von Magen-, Kolon-, Kolorektalen Karzinomen und NSCLC [54-57]
- Unterscheidung histologischer Subtypen [58, 59]
- Detektion therapierelevanter Mutationen [60]
- Beurteilung des Therapieansprechens [61-66]

Viele Studien konnten zeigen, dass DECT eine hilfreiche Ergänzung zu bisherigen Untersuchungsmethoden darstellen könnte. Neben der Anwendung im Bereich abdominaler Tumore, wie beispielsweise Magen- oder Kolonkarzinom [54, 56], wurden auch vielversprechende Studien bei Patient*innen mit Lungenkarzinom [57] durchgeführt.

Yang et al. [48] zeigen, dass DECT eine Möglichkeit darstellt, bei Patient*innen mit Magenkarzinom eine Infiltration der Serosa zu detektieren. Auch eine Differenzierung von Low-Grade-Tumoren und High-Grade-Tumoren mittels DECT scheint möglich. Diese wurde unter anderem von Li et al. [54] für Karzinome des Magens, von Chuang-Bo et al. [56] für Kolonkarzinome, von Gong et al. [55] für kolorektale Karzinome, sowie von Lin et al. [57] für NSCLC gezeigt. Neben dem Grading scheint die DECT auch für die Beurteilung von Lymphknoten sinnvoll. Dies wurde unter anderem von Pan et al. [51] und Al-Najami et al. [52] bei Vorliegen eines Magen- bzw. Kolonkarzinoms sowie bei Patient*innen mit NSCLC [49, 50, 53] gezeigt. Bezüglich der Detektion von therapielevanten Mutationen führten Li et al. [60] eine Studie durch in welcher sie einen

Zusammenhang zwischen dem Parameter NIC und EGFR-Mutationen in pulmonalen ADC zeigen konnten.

Auch bei der Beurteilung des Therapieerfolges könnte die DECT in Zukunft eine Rolle spielen. In mehreren Studien mit Patient*innen, die an Tumoren des Magen, Rektum oder an NSCLC erkrankt sind und mit Radiochemo- oder Chemotherapie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die DECT eine Möglichkeit bietet das Therapieansprechen zu beurteilen [61-64]. Weitere Studien legen ebenfalls nahe, dass bei der Behandlung mittels zielgerichteter Krebstherapie, bei Patient*innen mit NSCLC und malignem Melanom, die DECT zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden könnte [65, 66].

1.8 Fragestellungen

Das Bronchialkarzinom stellt die weltweit führende Todesursache unter den Krebserkrankungen dar. Diagnostische Verfahren wie die klassische CT, die PET-CT oder die MRT können Limitationen im Staging von Lungenkarzinomen aufweisen. Um die bestmögliche Therapie auszuwählen, sollte der Subtyp des Tumors und der Differenzierungsgrad bioptisch bestimmt werden. Dies erfolgt mittels Entnahme einer Gewebeprobe, mit potentiellen Interventions-bedingten Risiken. Aufgrund der genannten Limitationen der bisherigen diagnostischen Möglichkeiten scheint ein ergänzendes Verfahren sinnvoll. Dieses Verfahren könnte die DECT, eine Weiterentwicklung der klassischen CT, darstellen. Mittels DECT können spektrale Parameter wie unter anderem IC, NIC, Steigung, Kontrastmitteldynamik, IC_{Hotspot} sowie NIC_{Hotspot} erhoben werden.

Diese prospektive klinische Kohortenstudie soll untersuchen, ob die spektralen Parameter der DECT beim Staging und Grading des NSCLC hilfreich sein können. Bei der Beurteilung des Primarius soll untersucht werden, ob die Subtypen des NSCLC (ADC und SCC), Unterschiede in den spektralen Parametern aufweisen. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob das Verfahren DECT einen Rückschluss auf den Differenzierungsgrad des Tumors zulässt und die Tumorgöße mit den spektralen Parametern korreliert.

Weiterhin soll untersucht werden, ob pulmonale Metastasen einen Unterschied in den spektralen Parametern im Vergleich zu Rundherden benigner Genese zeigen und die Tumorgöße der Metastasen mit den spektralen Parametern korreliert.

In Bezug auf die Beurteilung der Lymphknoten soll untersucht werden, ob sich die Gruppe der Lymphknotenmetastasen von der Gruppe der gesunden Lymphknoten unterscheidet. Weiterhin soll geprüft werden, ob die Gruppe der vergrößerten Lymphknoten im Vergleich mit der Gruppe der normalgroßen Lymphknoten Unterschiede in den spektralen Parametern aufweist.

Bezüglich der Fernmetastasen stellt sich die Frage, ob Nebennierenadenome von Nebennierenmetastasen mittels der erhobenen spektralen Parameter differenziert werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich in vorliegender Arbeit um eine prospektive klinische Kohortenstudie. Für die Beantwortung der oben genannten Fragestellungen, wurden Bilddatensätze von Patient*innen genutzt, welche sich im Untersuchungszeitraum in der Klinik für Radiologie der Charité Berlin für eine computertomographische Abklärung des Lungenkarzinoms oder im Zuge einer Verlaufskontrolle bei bereits bekanntem Lungenkarzinom vorstellten. Alle Studienpatient*innen wurden mit einem single-source dual-energy fähigen Computertomographen mittels „fast kV-switching“ Methode untersucht. Die akquirierten Rohdatensätze der DECT wurden bearbeitet, ausgewertet und statistisch analysiert. Anschließend wurden die Patient*innenakten ausgewertet um klinische Informationen zu den Patient*innen, den histopathologischen Subtyp des Tumors und die bisherige Therapie zu erhalten. Die schriftliche Einwilligung der Patient*innen zur Teilnahme an der Studie und eine Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission liegen vor.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum vom 07.03.2016 bis 31.09.2017 erhielten 113 Patient*innen (62 Männer, 51 Frauen, Altersbereich 49-90 Jahre, Durchschnittsalter 69,8 Jahre), welche sich zur radiologischen Abklärung eines Lungenkarzinoms oder für eine Verlaufskontrolle bei bekanntem Lungenkarzinom vorstellten eine DECT. Folgende Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie mussten erfüllt werden:

- Bioptisch oder operativ histologisch gesichertes NSCLC
- Patient*innenalter >18 Jahre
- Akquiriertes dediziertes DECT Protokoll
- Gute Bildqualität, keine Artefakte
- Einwilligung zur Studienteilnahme

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Bereits operativ oder medikamentös vorbehandelte Patient*innen
- Aufweisen von Kontraindikationen für eine KM-CT (Eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperthyreose, Jodallergie)
- Patient*innenalter < 18 Jahre

switching“-Methode (Energienstufen 80 bis 140 keV). Mit einer Flussrate von 4 ml/s wurden 80 ml des nichtionischen Kontrastmittels „Ultravist“ (Iopromid) mit einer Jodkonzentration von 370 mg/ml intravenös über eine periphere Vene verabreicht. Die Untersuchung wurde mit einer Verzögerungszeit (Delay) von 15 Sekunden nach Anreicherung des KM in der deszendierenden Aorta (100 HU), mittels „Bolustracking-Methode“ durchgeführt.

Ein Delay von 15 Sekunden nach „Enhancement“ der Aorta ascendens entspricht einer spärarteriellen Phase, in der NSCLC ein maximales KM Enhancement aufweisen [68]. Axiale Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 0,625 mm wurden ausgehend vom Rohdatensatz mithilfe eines Weichteilfilters („soft tissue kernel“) generiert.

2.5 DECT Bild-Rekonstruktionen und spektrale Parameter

Die Datensätze wurden anschließend an eine Workstation übermittelt und mithilfe des „AW Server Gemstone Spectral Imaging Viewer“ (GE-Healthcare) ausgewertet. Zur Auswertung wurden folgende Rekonstruktionen generiert:

- Jod-Map
- VNS
- CES
- Monochromatische Rekonstruktionen (40 keV-140 keV)

Jod-Map

Die Jod-Map ermöglichte es durch die Applikation „Zwei-Material-Zerlegung“ die Jodkonzentration gewünschter Strukturen zu bestimmen, was bereits in Phantomstudien validiert wurde [69, 70]. Für die ausgewählte Fläche (Region of interest, ROI) wird die durchschnittliche Jodkonzentration in mg/ml (iodine content, IC) und die Standardabweichung angegeben. Des Weiteren wird die normalisierte Jodkonzentration (normalized iodine content, NIC) errechnet, um Variationen der Durchblutung zwischen den einzelnen Patient*innen auszugleichen. Zur Berechnung des NIC wurde in der Jod-Map der IC in der Aorta descendens auf Höhe des Pulmonalarterienstammes bestimmt und NIC wie folgt errechnet:

$$\text{NIC} = \text{IC}_{\text{der Läsion}} / \text{IC}_{\text{Aorta}} \times 100$$

Außerdem wurde in der Jod-Map der „Hotspot“ bestimmt. Der „Hotspot“ stellt einen Bereich innerhalb der gesamten Tumormasse mit besonders hohem Jodgehalt dar. Durch eine spezielle Fensterung (W75 C50) in der Jod-Map konnte der gesuchte Bereich visualisiert und mittels Platzierung einer 10 mm² großen ROI die durchschnittliche Jodkonzentration des „Hotspots“ entnommen werden.

Post-KM Rekonstruktion

Die CES zeigt Gewebe und Strukturen zu dem Zeitpunkt, bei welchem sich das Kontrastmittel im Körper ausgebreitet hat. Dies entspricht weitgehend dem Datensatz, welcher bei der klassischen CT mit Kontrastmittel erstellt wird. In der CES wird der Durchschnittswert in Hounsfield Einheiten (HU) sowie die Standardabweichung ermittelt.

Virtuell-native Rekonstruktion

Außerdem ist es möglich eine sogenannte VNS zu erstellen. Diese entspricht überwiegend dem Datensatz einer klassischen computertomographischen Aufnahme ohne Kontrastmittel. Die Rekonstruktion wird aus der Differenz zwischen der CES und der Jod-Map errechnet. In der VNS kann ebenfalls der HU Durchschnittswert und die Standardabweichung bestimmt werden.

Kontrastmitteldynamik

Die Dynamik der KM-Anreicherung einer Läsion, lässt unter andere Rückschlüsse zu ob es sich um eine benigne oder maligne Raumforderung handelt. Bei der Untersuchung mittels klassischer Computertomographie müssen jeweils zwei Aufnahmen angefertigt werden, eine mit KM sowie eine native Aufnahme, um die Kontrastmitteldynamik messen zu können. Die DECT ermöglicht mithilfe der VNS und der CES die Bestimmung der Kontrastmitteldynamik in nur einer Untersuchung. Die Kontrastmitteldynamik wird wie folgt berechnet:

$$\text{Kontrastmitteldynamik} = \text{HU}_{\text{CES}} - \text{HU}_{\text{VNS}}$$

Monochromatische Rekonstruktionen

Neben den genannten Rekonstruktionen können auch Bilddaten für unterschiedliche Energiestufen von 40 keV bis 140 keV errechnet werden. Diese werden als „monochromatische“ Rekonstruktionen bezeichnet und ermöglichen eine Materialdifferenzierung,

da Gewebe Röntgenstrahlung mit hohen Energiestufen anders absorbiert als Niedrige. Die Messungen in den monochromatischen Rekonstruktionen wurden jeweils in 10er Inkrementen von 40 keV bis 140 keV durchgeführt. Die gemessenen Werte können auf einer Kurve abgebildet werden. Um die Kurven zu vergleichen wird jeweils eine Gerade zwischen den Werten 40 keV und 120 keV ermittelt und die Steigung (S) wie folgt berechnet:

- $S = (HU_{40 \text{ keV}} - HU_{120 \text{ keV}}) / 80$

2.6 Bildanalyse

Die Beurteilung der zu messenden Strukturen wurde jeweils in der CES durchgeführt, da diese weitgehend der Aufnahme einer klassischen KM-CT entspricht. Je nach Struktur erfolgte die Beurteilung im Lungen- oder Weichteilfenster. Um die Messungen vorzunehmen wurde ein runder Bildausschnitt (region of interest, ROI) in der Mitte der Struktur platziert oder die Struktur exakt umrandet. Es wurde versucht eine läsionale Fläche von ca. 100 mm² mit der ROI zu erfassen und eine minimale Fläche von 10 mm² nicht zu unterschreiten. Anschließend wurden die eingezeichneten Bildausschnitte mithilfe des Computerprogramms von der CES in weitere Rekonstruktionen kloniert. Messfehler konnten durch die Klonierung vermieden werden. Einer Tabelle können der Durchschnittswert und die Standardabweichung des gewählten Bildausschnittes für jede Rekonstruktion entnommen werden.

2.6.1 Primärtumor

Um die größtmögliche Ausdehnung des Tumors zu messen, wurde in der CES der maximale Längsdurchmesser im Lungenfenster bestimmt. Anschließend wurde in der CES der Umfang des Tumors im Weichteilfenster manuell bestimmt und die Fläche errechnet. Der Umfang wurde im Weichteilfenster bestimmt, da Lungengewebe von Tumorgewebe im Weichteilfenster besser unterschieden werden kann und somit ausschließlich Tumorgewebe in die Messung miteinbezogen wird. Für die Bestimmung des Umfangs wurden am Tumorrand einzelne Punkte gesetzt, die vom Computerprogramm zu einer interpolierten Linie verbunden wurden. Es wurde darauf geachtet Kalzifikationen sowie Gefäße bei der Messung des Umfanges auszugrenzen, da diese kein Tumorgewebe darstellen und die Messwerte verfälschen. Anschließend wurde der

markierte Bildausschnitt mithilfe des Computerprogramms von der CES in weitere Rekonstruktionen kloniert. Neben der VNS (**Abbildung 3**) und den monochromatischen Rekonstruktionen (**Abbildung 4**) wurde für den Primärtumor der durchschnittlichen Jodgehalt des gesamten Tumorgewebes (**Abbildung 5**) sowie ein „Hotspot“ bestimmt (**Abbildung 6**).

In folgenden Rekonstruktionen wurden Messungen des Primärtumors vorgenommen:

- Jod-Map: IC, NIC, IC_{Hotspot}
- VNS: Durchschnittswert, Standardabweichung
- CES: Durchschnittswert, Standardabweichung
- Monochromatische Rekonstruktionen: S



Abbildung 3 68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: VNS im Weichteilfenster [67]

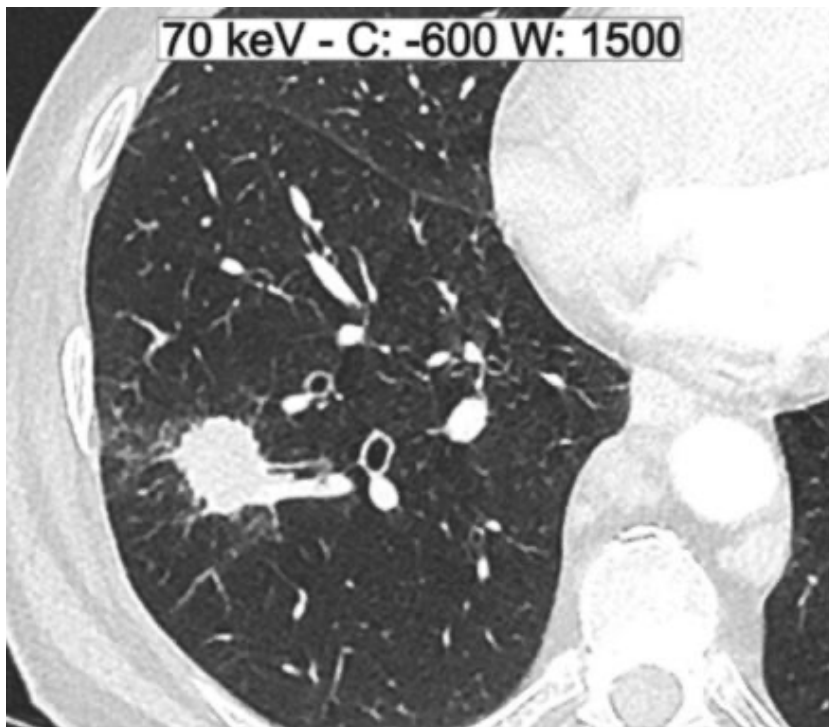


Abbildung 4 68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Lungenfenster [67]

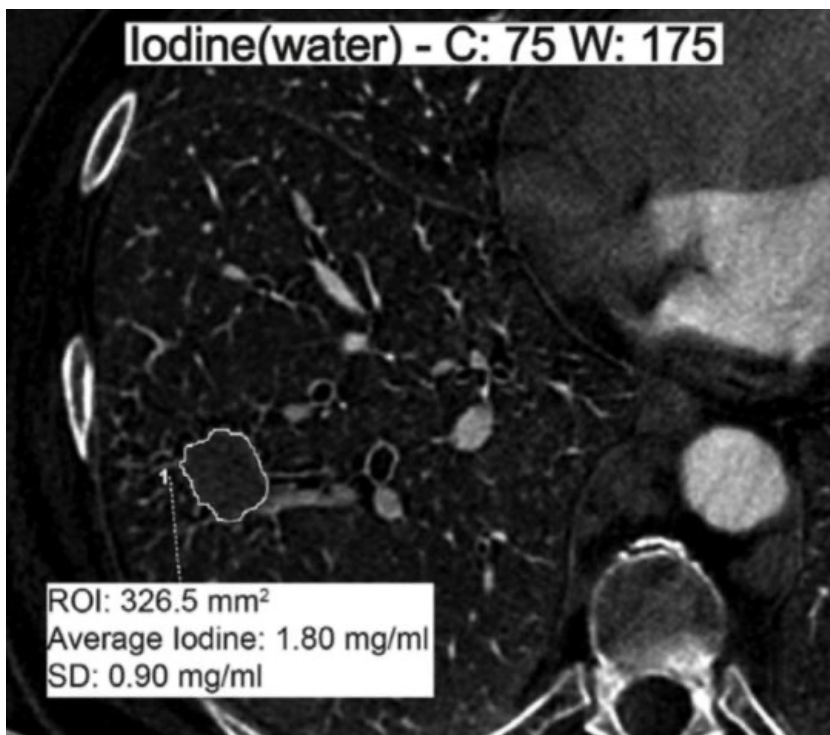


Abbildung 5 68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Jod-Map [67]

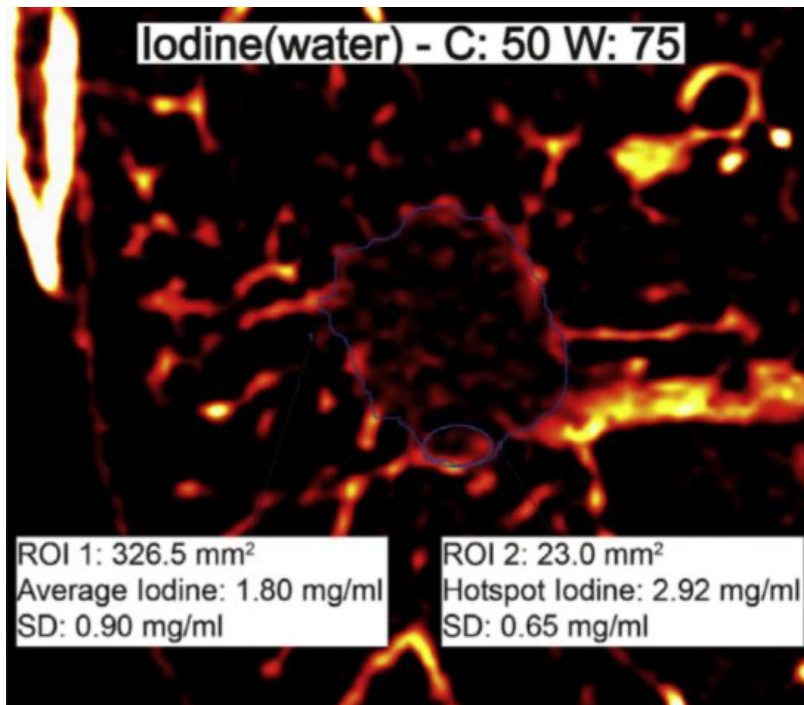


Abbildung 6 68-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom des rechten unteren Lungenlappens. Rekonstruktion: Jod-Map "Hotspot" [67]. ROI 1 entspricht der Fläche des gesamten Tumors auf Höhe des maximalen Diameters. ROI 2 entspricht der Hotspot-Analyse, bei der ein jodreicher Tumoranteil gezielt anhand dieser Rekonstruktion ausgewählt wurde.

2.6.2 Benigne Rundherde und pulmonale Metastasen

Im Abdomenfenster wurde der Durchmesser des Rundherdes bestimmt. Anschließend erfolgte die Platzierung einer ROI in der Mitte der Läsion und es erfolgte die Entnahme der Parameter in folgenden Rekonstruktionen:

- Jod-Map: IC, NIC

Für pulmonale Metastasen wurden zusätzlich Parameter in folgenden Rekonstruktionen bestimmt:

- VNS: Durchschnittswert, Standardabweichung
- CES: Durchschnittswert, Standardabweichung

2.6.3 Lymphknoten

Nach Maßgabe der International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) wurden Lymphknoten in der Region N2 (hochtracheal gelegen) gemessen [71].

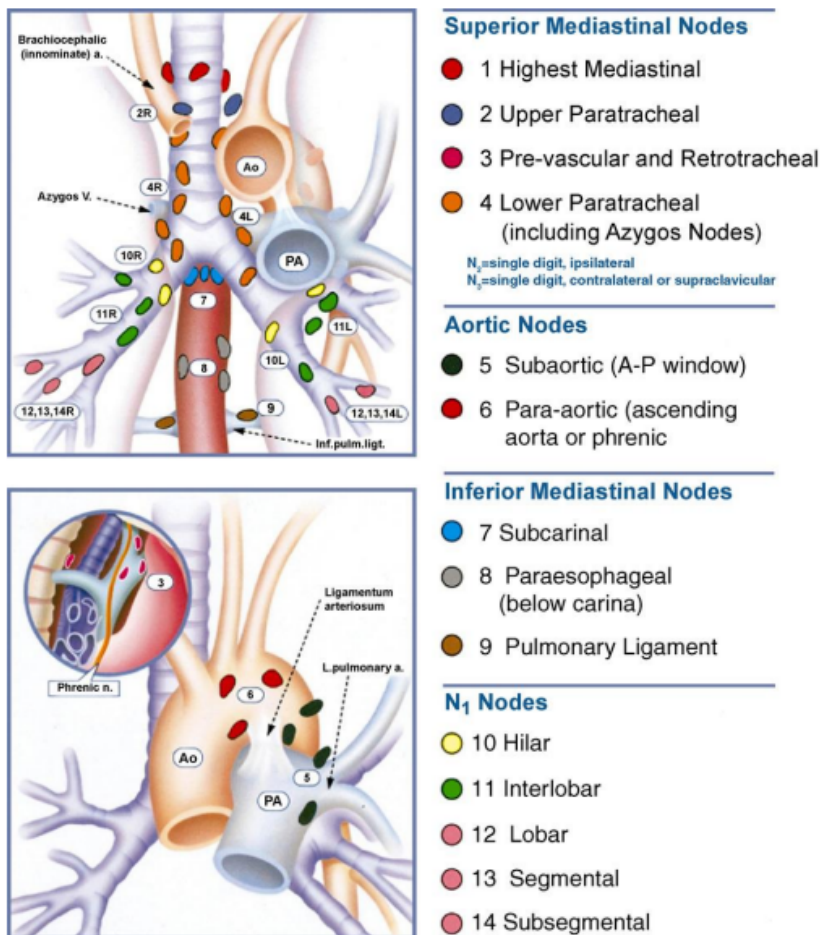


Abbildung 7 Lymphknoten Map mediastinaler und pulmonaler Lymphknoten nach Mountain/Dresler [71]

Für die Messung wurde die maximale Kurzachse im Weichteilfenster bestimmt und zentral eine ROI platziert.

In folgenden Rekonstruktionen wurden Messungen der Lymphknoten vorgenommen:

- Jod-Map
(**Abbildung 8, Abbildung 9**): IC, NIC
- VNS: Durchschnittswert, Standardabweichung
- CES: Durchschnittswert, Standardabweichung
- Monochromatische Rekonstruktionen
(**Abbildung 10, Abbildung 11**): S

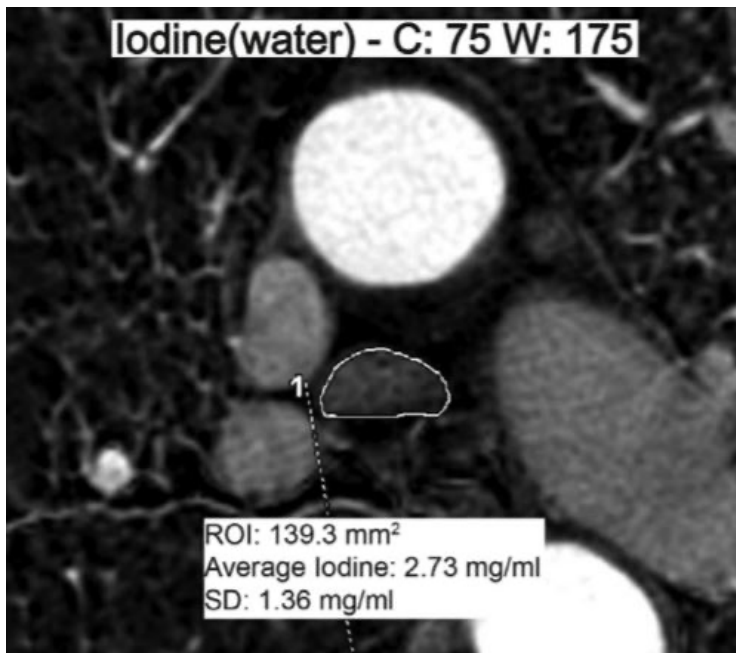


Abbildung 8 76-jährige Patientin mit NSCLC ohne Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Jod-Map [67]

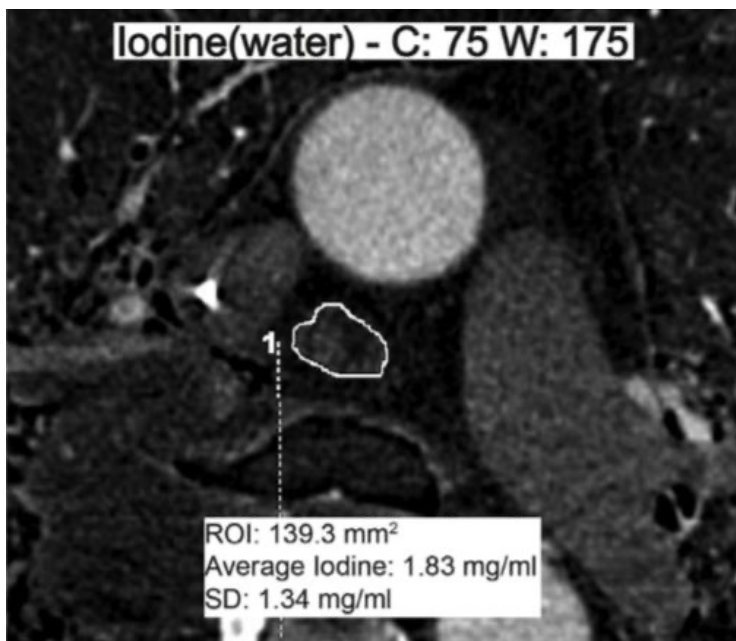


Abbildung 9 68-jähriger Patient mit Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Jod-Map [67]

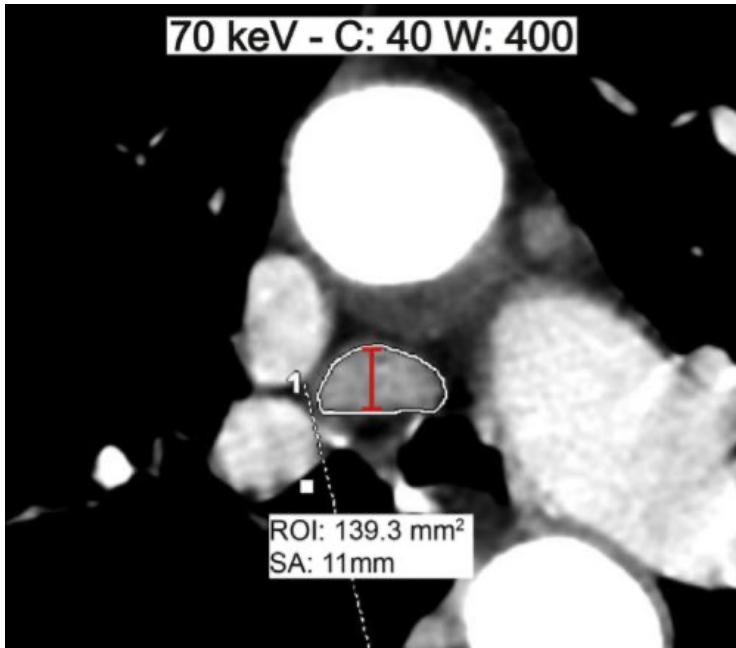


Abbildung 10 76-jährige Patientin mit NSCLC ohne Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Weichteilfenster [67]. ROI entspricht der Fläche des Lymphknotens; SA („short axis“) entspricht dem Kurzachsendurchmesser des Lymphknotens.

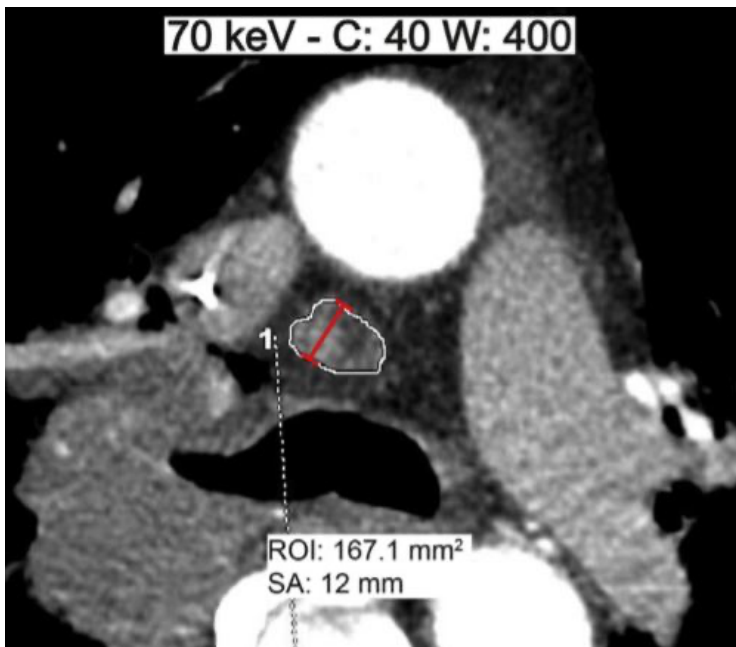


Abbildung 11 68-jähriger Patient mit Lymphknotenmetastasen. Rekonstruktion: Monochromatische Rekonstruktion bei 70 keV im Weichteilfenster [67]. ROI entspricht der Fläche des Lymphknotens; SA („short axis“) entspricht dem Kurzachsendurchmesser des Lymphknotens.

2.6.4 Nebennierenraumforderungen

Für Nebennierenraumforderungen wurde der Durchmesser im Weichteilfenster bestimmt. Für die Messung wurde das Schnittbild mit dem maximalen Längsdurchmesser der Läsion gewählt. Nach Platzieren einer ROI in der Mitte der Läsion wurden in folgenden Rekonstruktionen Messungen von Metastasen und Nebennierenadenomen vorgenommen:

- Jod-Map: IC, NIC
- VNS: Durchschnittswert, Standardabweichung
- CES: Durchschnittswert, Standardabweichung

2.7 Diagnosesicherung

Primärtumor

Die Sicherung der Diagnose NSCLC sowie die histologische Einteilung in ADC, SCC und LCNEC erfolgte bei Primärtumoren histologisch durch Untersuchung des Tumorgewebes. Die Gewebeentnahme erfolgte mittels Biopsie oder im Rahmen einer operativen Tumorresektion.

Rundherde

Rundherde wurden bei dem Vorliegen eines der folgenden Kriterien als pulmonale Metastasen klassifiziert:

- Histologische Sicherung mittels Biopsie
- Neu aufgetretene Rundherde während des Beobachtungszeitraumes (max. 12 Monate)
- Spezifische Aufnahme von FDG in der kombinierten FDG PET/CT [72]

Rundherde mit negativer Biopsie, niedriger FDG Aufnahme in der kombinierten PET/CT sowie bestehende Rundherde ohne Größenzunahme im Untersuchungszeitraum wurden als benigne Rundherde klassifiziert.

Lymphknotenstatus

Die Bestimmung des Lymphknotenstatus erfolgte histologisch durch eine Biopsie oder operativer Resektion oder mittels FDG PET/CT. Es konnten zwei Gruppen gebildet werden. Alle Lymphknoten, welche Metastasen aufwiesen, wurden der Gruppe N+ zugeordnet, gesunde Lymphknoten der Gruppe N-. Der N-Status der Lymphknoten wurde den Protokollen der Tumorkonferenz entnommen. Hierbei ist zu beachten, dass auch Lymphknoten mit der N-Klassifikation N1, dem N- Status zugeordnet wurden, da dieses Stadium lediglich intrapulmonale, hiläre sowie peribronchiale Lymphknoten umfasst und in vorliegender Arbeit nur hochtracheal gelegene Lymphknoten betrachtet wurden. Alle Lymphknoten mit einem N-Status von N2 oder N3 nach IASCL wurden der Gruppe N+ zugeordnet.

Lag keine Histologie vor, erfolgte der Ausschluss von Lymphknotenmetastasen bei nicht vergrößerten Lymphknoten mittels FDG PET/CT, da diese Untersuchung einen hohen negativen prädiktiven Wert aufweist [73, 74]. Nicht vergrößerte Lymphknoten, welche keine vermehrte Aufnahme von FDG im FDG PET/CT zeigten, wurden der Gruppe N- zugeordnet.

Nebennierenraumforderungen

Die Dignitätsbeurteilung der Nebennierenraumforderungen erfolgte mittels nativem CT, PET-CT, MRT oder durch histologische Untersuchung einer Gewebeprobe.

Neben bioptisch gesicherten Raumforderungen wurden alle Raumforderungen, welche in der nativen CT Messwerte von <10 HU aufwiesen, der Gruppe der Nebennierenadenome zugeteilt. Läsionen, welche Messwerte von >10 HU in der nativen CT zeigten, wurden mittels PET-CT beurteilt. Zeigte sich hier eine erhöhte Aufnahme des Tracer, wurden die Läsionen biopsiert und bei positiver Biopsie, der Gruppe der Metastasen zugeordnet. Zeigte die Läsion keine erhöhte Tracer-Aufnahme und auch keine Auffälligkeiten in der MRT (hoher zytoplasmatischer Fettgehalt mittels „chemical shift imaging“), wurden die Läsionen der Gruppe der Nebennierenadenome zugeteilt.

2.8 Klinische Patient*innendaten

Nach der Auswertung des Bildmaterials wurden die Patient*innenakten aller Patient*innen gesichtet und folgende demographische und klinische Informationen entnommen:

- Informationen zur Person
 - Geschlecht, Geburtsdatum
- Informationen zur Erkrankung des Lungenkarzinoms
 - Erstdiagnose
 - Histologie
 - TNM Stadium
 - Grading
 - Therapie vor der DECT

Des Weiteren wurde für die Ermittlung der Strahlendosis der Computed Tomography Dose Index (CTDI) in Milli-Gray (mGY) und das Dosis-Längen-Produkt (DLP) in Milli-Gray*cm (mGycm) vermerkt. Das DLP gibt im Gegensatz zum CTDI nicht die mittlere Dosis einer Schicht an, sondern beinhaltet ebenfalls die Scanlänge. Es errechnet sich wie folgt:

- $DLP = CTDI * \text{Länge}$

2.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Nullhypothese, Gegenhypothese

Um einen Datensatz auf die jeweilige Fragestellung prüfen zu können, wird zunächst eine Hypothese, sogenannte Nullhypothese aufgestellt. Zu jeder Nullhypothese lässt sich ebenfalls eine Gegenhypothese, welche genau das Gegenteil aussagt, formulieren. Beispiel aus vorliegender Arbeit:

- Nullhypothese: Die Jodkonzentration für die Gruppe der ADC unterscheiden sich nicht von der Gruppe der SCC

- Gegenhypothese: Die Jodkonzentration für die Gruppe der ADC unterscheiden sich von der Gruppe der SCC

Deskriptive Statistik

Zur übersichtlicheren Darstellung der Daten und Messwerte wurde die deskriptive, sogenannte beschreibende Statistik durchgeführt. Neben der Berechnung von u.a. Median, Mittelwert sowie der Standardabweichung wurden die Mess- und Kennwerte tabellarisch und grafisch aufbereitet.

Inferenzstatistik

Es folgt anschließend die Inferenzstatistik, mit welcher Schlussfolgerungen aus den deskriptiv aufbereiteten Daten gezogen werden können. Mittels Dependenzanalysen können Unterschiede oder Zusammenhänge dargestellt werden. In vorliegender Arbeit wurden zentrale Tendenzen (Mittelwertsunterschiede) sowie Zusammenhänge jeweils zweier Variablen untersucht.

Beispielfragestellungen für zentrale Tendenzen:

- Ist die Iodkonzentration (Mittelwert der IC) in der Gruppe der ADC signifikant höher als die Iodkonzentration (Mittelwert der IC) in der Gruppe der SCC?
- Weisen Lymphknoten mit einer Größe von <10 mm eine signifikant höhere Iodkonzentration als Lymphknoten von >10 mm auf?

Beispielfragestellungen für Zusammenhänge:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Größe der Rundherde und dem Jodgehalt?

Skalenniveau der Variablen

Um die korrekten Tests zur Überprüfung der Fragestellung, ob sich der Jodgehalt in der Gruppe der ADC signifikant von der Gruppe der SCC unterscheidet, auszuwählen, muss zunächst die unabhängige Variable und ihre jeweiligen Merkmalsausprägungen bestimmt werden. Die unabhängige Variable ist in diesem Fall die Form des NSCLC mit den möglichen Merkmalsausprägungen ADC und SCC. Die unabhängige Variable NSCLC besitzt somit exakt zwei Merkmalsausprägungen, die keine Aussage über deren Relation zueinander zulassen. Die einzig logische Rechenoperation, die mit der Variablen NSCLC

durchgeführt werden kann, ist, ob die Merkmalsausprägung gleich oder verschieden ist. Die Variable NSCLC ist somit nominalskaliert. Die abhängige Variable stellt der Jodgehalt dar, welche verhältnisskaliert ist, da auch Rechenoperationen wie Division und Multiplikation durchgeführt werden können und ein natürlicher Nullpunkt vorliegt.

Prüfung der Verteilungsvoraussetzung

Da für nicht normalverteilte Daten andere Tests verwendet werden müssen als für normalverteilte Daten wurden die Daten zunächst mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf ihre Verteilung geprüft.

Voraussetzungen des Kolmogorow-Smirnow-Tests:

- Variabel muss metrisch skaliert sein

Prüfung der zentralen Tendenzen - Mann-Whitney-U-Test

Um herauszufinden ob sich die zentralen Tendenzen zweier Stichproben unterscheiden wurde nach Prüfung der nachfolgenden Voraussetzungen, der Mann-Whitney-U-Tests angewandt.

Voraussetzungen des Mann-Whitney-U-Tests:

- Keine Normalverteilung der Daten nötig
- Unabhängigkeit der Zufallsstichproben
- Die abhängige Variable (z.B. Jodgehalt) ist mindestens ordinalskaliert
- Vorliegen einer unabhängigen Variablen (z.B. Art des Tumors) mit zwei Ausprägungsstufen (z.B. ADC, SCC)

Beispiele aus vorliegender Arbeit:

- Ist der Jodgehalt in der Gruppe der ADC größer als in der Gruppe der SCC?
- Ist in der Gruppe der benignen Lymphknoten der Jodgehalt höher als in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen?

Prüfung von Zusammenhängen – Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho

Des Weiteren wurde, um die Stärke des Zusammenhanges zweier Größen zu beurteilen, nach Prüfung der Voraussetzungen der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho ermittelt. Ist der Rangkoeffizient 0, liegt keine Korrelation vor. Liegt der Rangkoeffi-

zient bei <0 liegt eine negative Korrelation, bei >0 eine positive Korrelation vor. Je näher der Rangkoeffizient bei 1 bzw. -1 liegt, desto höher ist die Korrelation. Es gibt bisher keine einheitliche Einteilung für die Abstufung. In vorliegender Arbeit gehen wir bei einem Rangkoeffizient von 0,2 - 0,5 bzw. -0,2 - (-)0,5 von einem schwachen Zusammenhang, bei einem Rangkoeffizient von 0,5 – 1 bzw. -0,5 – (-)1 von einem starken Zusammenhang aus.

Voraussetzungen für den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho:

- Keine Normalverteilung der Daten nötig
- Vorliegen von zwei Variablen die mindestens ordinalskaliert sind
- Vorliegen von unabhängigen Beobachtungspaaren
- Der untersuchte Zusammenhang ist monoton

Beispiele aus vorliegender Arbeit:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Größe der Rundherde und dem Jodgehalt?

Fallzahlkalkulation

Von der Durchführung einer Fallzahlkalkulation wurde in vorliegender Arbeit abgesehen, da es sich um eine explorative Studie handelt. Die Durchführung einer Fallzahlkalkulation setzt die Annahme von beispielsweise Mittelwerten oder Streuung der erhobenen Daten voraus und konnte aufgrund der schlechten Datenlage nicht vorgenommen werden.

3 Ergebnisbeschreibung

3.1 Patient*innenkollektiv und Charakteristika der Läsionen

Im Untersuchungszeitraum wurden nach dem in Abschnitt 2.3 beschriebenen Protokoll 113 Patient*innen mit NSCLC mittels DECT untersucht (**Abbildung 2**).

3.1.1 Primärtumor

Eine adäquate Messung des Primärtumors konnte bei 52 Patient*innen erfolgen. Die Daten von 61 Patient*innen konnten aufgrund von folgenden Ausschlussfaktoren nicht in die Analyse einfließen.

Bei 22 Patient*innen konnte keine Messung des Primarius erfolgen, da dieser eine maximale Längsachse von 5 mm unterschritt oder die Tumorränder nicht exakt vom umliegenden Lungengewebe abzugrenzen waren. Die erschwerte Abgrenzung des Tumorgewebes entstand in den meisten Fällen durch eine angrenzende Atelektase, welche in der CT bildmorphologisch nicht exakt von Tumorgewebe unterschieden werden kann.

39 Patient*innen konnten nicht in die Analyse für Primärtumore, pulmonale Metastasen sowie Lymphknotenmetastasen eingeschlossen werden, da die Patient*innen bereits eine Chemotherapie erhalten hatten oder der Tumor zuvor bestrahlt worden war. Die Daten dieser Patient*innengruppe wurden jedoch für benigne Strukturen wie Rundherde, Lymphknoten sowie Nebennierenadenome einbezogen.

In der Gruppe der verbleibenden 52 Patient*innen mit NSCLC konnten histologisch 48 Primärtumore folgenden Tumorformen zugeordnet werden:

- SCC: n=14
- ADC: n=26
- LCNEC: n=8

In vier Fällen konnte eine definitive histologische Zuordnung der Primärtumore zu einer der genannten Formen nicht erfolgen. Es handelte sich bei diesen Fällen entweder um Tumormischtypen oder die fortgeschrittene Entartung ließ keine Zuordnung zu.

Aus den Gruppen der SCC und ADC lag für 22 Tumore ein histologisches Grading vor. Diese konnten folgenden Gruppen zugeordnet werden:

- Low-Grade (G1 und G2): n=9
- High-Grade (G3 und G4): n=13

Die Tumore wiesen einen maximalen Längsdurchmesser von 7 mm bis 105 mm auf. Es ergibt sich ein Mittelwert von $36,42 \pm 23,21$ mm.

3.1.2 Rundherde

Bei 59 Patient*innen konnten Rundherde gemessen werden. Diese wurde wie folgt eingeteilt werden:

- Metastasen: n=31
- Benigne Rundherde: n=28

Die Diagnosesicherung der Metastasen erfolgte bei 22 Patient*innen auf Grund von neu aufgetretenen Rundherden während des Überwachungszeitraumes, bei fünf Patient*innen mittels FDG PET/CT und bei vier Patient*innen mittels histologischer Sicherung. Die Diagnosesicherung der benignen Rundherde konnte bei 23 Patient*innen aufgrund der fehlenden Größenprogredienz der Läsion im Überwachungszeitraum, bei fünf Patient*innen mittels histologischer Sicherung erfolgen.

Der maximale Längsdurchmesser der Rundherde lag zwischen 4 mm und 52 mm, woraus sich ein Durchschnittswert von 12 mm ergibt. Metastasen zeigten eine durchschnittliche Größe von ca. 15,51 mm und benigne Rundherde von ca. 8,12 mm.

3.1.3 Lymphknoten

Insgesamt wurden 126 Lymphknoten aus 74 Patient*innen bezüglich ihrer Größe analysiert. 39 Patient*innen mussten ausgeschlossen werden, da die Patient*innen zuvor eine Chemotherapie oder Bestrahlung erhalten haben. Die Einteilung erfolgte wie folgt:

- Normalgroß (<10 mm Kurzachsendurchmesser): n= 68
- Vergrößert (>10 mm Kurzachsendurchmesser): n= 58

Die insgesamt 126 untersuchten Lymphknoten wiesen im Durchschnitt einen Kurzachsendurchmesser von 11,56 mm auf, während die kürzeste 4 mm und die längste 34 mm betrug.

Des Weiteren konnten 100 Lymphknoten von 91 Patient*innen bezüglich ihres N-Status beurteilt werden. Es ergab sich folgendes Kollektiv:

- N- (N0/N1): n= 47 (aus 45 Patient*innen)
- N+ (N2/N3): n= 53 (aus 46 Patient*innen)

Die Diagnose konnte bei 77 Patient*innen mittels histologischer Sicherung erfolgen. Bei 14 Patient*innen lag keine Histologie vor. Bei diesen zeigte sich in der FDG PET/CT keine vermehrte Aufnahme von FDG und die Lymphknoten waren normalgroß (<10 mm Kurzachsendurchmesser). Es erfolgte eine Zuteilung zur Gruppe N-.

3.1.4 Nebennierenraumforderungen

Bei 33 von 113 Patient*innen konnten Nebennierenraumforderungen nachgewiesen werden. Diese wurden wie folgt eingeteilt:

- Nebennierenadenome: n= 23
- Nebennierenmetastasen: n= 10

Die Sicherung der Diagnose Nebennierenmetastase erfolgte bei sechs Patient*innen aufgrund des neuen Auftretens der Raumforderung während des Beobachtungszeitraumes, bei zwei Patient*innen mittels FDG PET/CT und bei zwei Patient*innen mittels histologischer Sicherung. Neun Nebennierenadenome konnten als solche diagnostiziert werden, da sie typische Befunde in der MRT (Fettnachweis mit „Chemical Shift Imaging“) zeigten, 12 aufgrund von typischer Befunde in der CT (Nativ-Röntgendichte von unter 10 HU) und der FDG PET/CT (keine erhöhte FDG-Aufnahme) sowie zwei durch histologische Sicherung.

Die Größe der Nebennierenadenome (maximaler Längsdurchmesser) lag zwischen 10 mm und 41 mm, woraus sich ein Durchschnittswert von 20,98 mm ergibt. Die Nebennierenmetastasen weisen einen maximaler Längsdurchmesser zwischen 13 mm und 60 mm auf. Der Durchschnittswerte beträgt somit 31,91 mm.

3.2. Strahlendosis

Die durchschnittliche Strahlendosis einer Untersuchung beträgt:

- 340,18 mGY*cm (SD 88,53 mGY*cm) für das DLP
- 8,46 mGY*cm (SD 2,09 mGY*cm) für den CTDI.

3.3 Analyse der spektralen Parameter

3.3.1 Primärtumor

Unterschiede der spektralen Parameter von ADC und SCC

Zunächst wurden die Mittelwerte der einzelnen spektralen Parameter (IC, NIC, Steigung, Kontrastmitteldynamik, IC_{Hotspot} , NIC_{Hotspot} , $\text{Kontrastmitteldynamik}_{\text{Hotspot}}$) für die Gruppen ADC (n=26) und SCC (n=14) ermittelt. Für den Parameter NIC kann in der Gruppe der ADC ein deutlich höherer Mittelwert ($NIC=19,37 \pm 8,11$) nachgewiesen werden als in der Gruppe der SCC ($NIC 12,03 \pm 6,04$; $p=0,035$) (**Abbildung 12**). Für die Parameter IC (**Abbildung 13**), Kontrastmitteldynamik sowie NIC_{Hotspot} zeigen sich ebenfalls deutlich höhere Mittelwerte in der Gruppe der ADC, jedoch mit p-Werten $>0,05$. Die jeweiligen Mittelwerte der Parameter IC_{Hotspot} , $\text{Kontrastmitteldynamik}_{\text{Hotspot}}$ und Steigung weisen nur geringfügig höhere Werte in der Gruppe der ADC auf (p-Werte $>0,05$) (**Tabelle 1**).

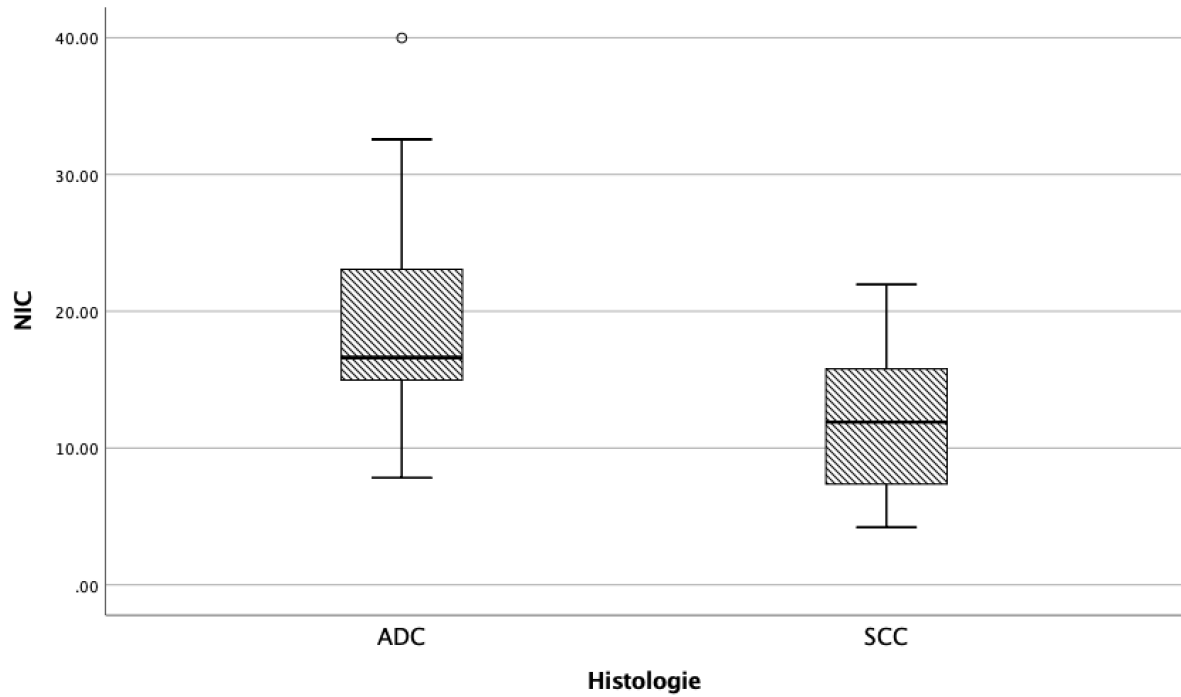


Abbildung 12 Boxplots für NIC von den histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom

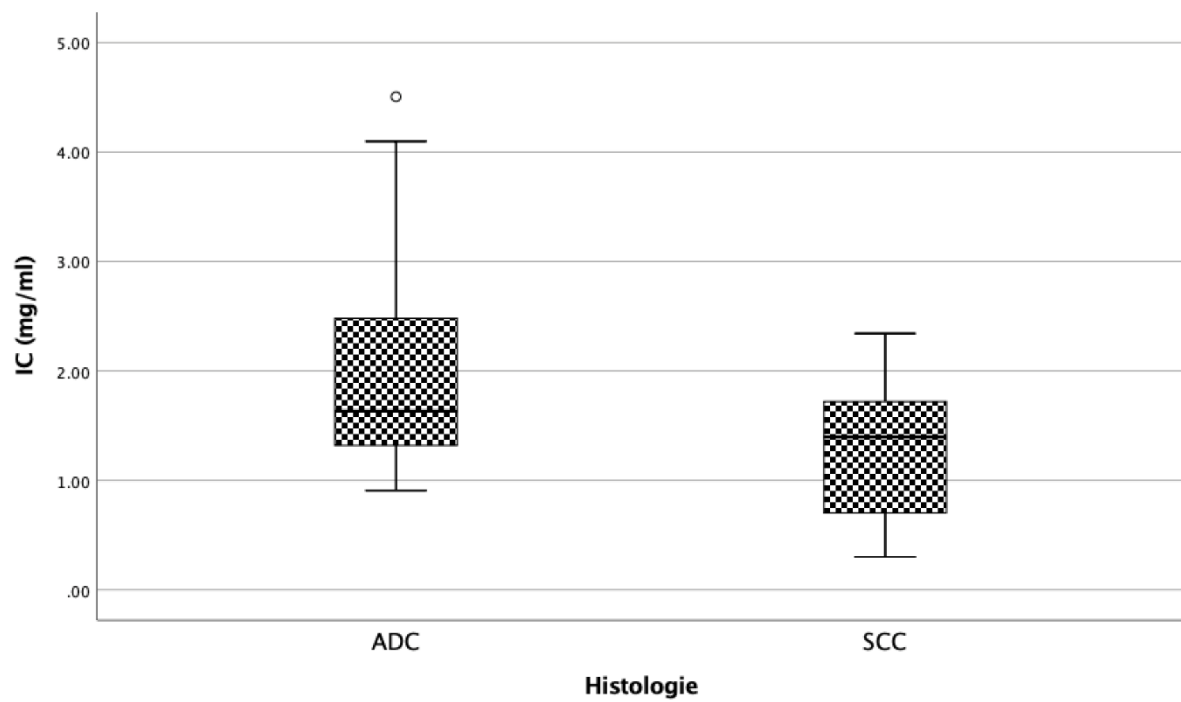


Abbildung 13 Boxplots für IC von den histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom

Tabelle 1

Korrelation der spektralen Parameter mit den histologischen Subtypen des NSCLC

Histologie	ADC	SCC	p-Wert
n	26	14	
IC (mg/ml)	2.01±1.05	1.29±0.69	0.237
NIC	19.37±8.11	12.03±6.04	0.035
Kontrastmitteldynamik (HU)	30.10±16.81	23.19±7.60	0.447
Steigung	1.92±0.99	1.40±0.66	0.279
IC _{Hotspot} (mg/ml)	3.33±1.41	3.28±0.85	0.982
NIC _{Hotspot}	34.76±11.78	27.22±11.05	0.156
Kontrastmitteldynamik _{Hotspot} (HU)	55.19±32.56	55.10±23.42	0.597

Werte in Mittelwerte ± SD

ADC, Adenokarzinom; SCC, squamous cell carcinoma; IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content; HU, Houndfield unit

Unterschiede der spektralen Parameter von Low-Grade- und High-Grade- Tumoren

High-Grade-Tumore (n=13) weisen im Vergleich mit Low-Grade-Tumore (n= 9) höhere Mittelwerte für IC (**Abbildung 14**), NIC (**Abbildung 15**), Steigung und Kontrastmitteldynamik auf. Der Parameter NIC zeigt einen deutlich größeren Unterschied der Mittelwerte als die Parameter IC, Kontrastmitteldynamik und Steigung. Die Parameter der Hotspotanalyse (IC_{Hotspot}, NIC_{Hotspot}, Kontrastmitteldynamik_{Hotspot}) hingegen zeigen höhere Mittelwerte in der Gruppe der Low-Grade-Tumore. Während NIC_{Hotspot} und Kontrastmitteldynamik_{Hotspot} einen deutlichen Unterschied der Mittelwerte aufweisen, zeigt sich bei dem Parameter IC_{Hotspot} nur ein geringfügiger Unterschied. Alle Parameter weisen jedoch p-Werte > 0,05 auf (**Tabelle 2**).

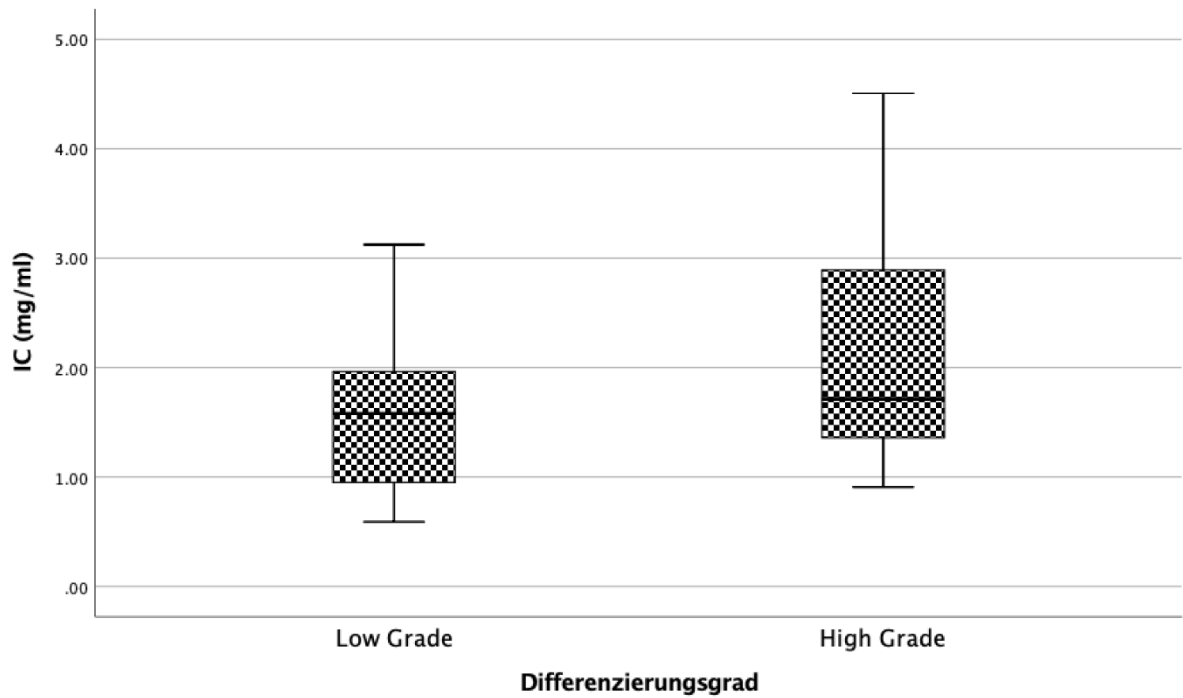


Abbildung 14 Boxplots von IC für die Differenzierungsgrade Low-Grade und High-Grade

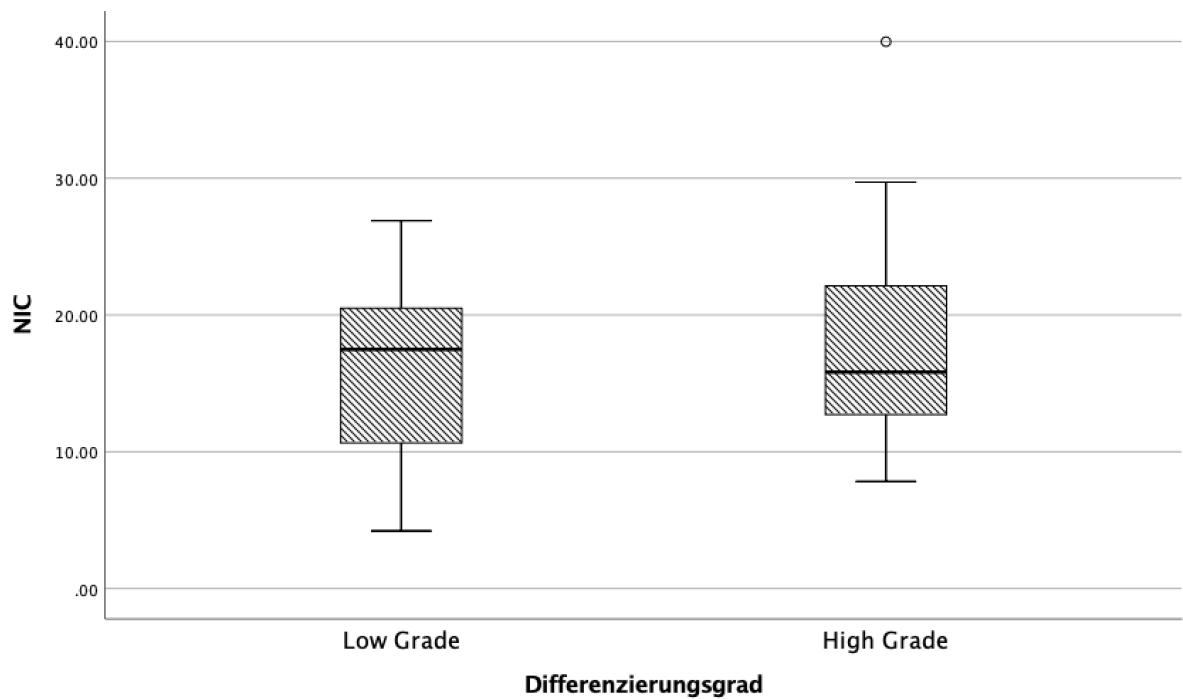


Abbildung 15 Boxplots von NIC für die Differenzierungsgrade Low-Grade und High-Grade

Tabelle 2

Korrelation der spektralen Parameter mit dem Differenzierungsgrad des NSCLC

Differenzierungsgrad	Low-Grade (G1 & G2)	High-Grade (G3 & G4)	p-Wert
n	9	13	
IC (mg/ml)	1.59±0.87	2.16±1.15	0.340
NIC	15.83±8.47	18.23±9.32	0.967
Kontrastmitteldynamik (HU)	29.23±16.16	30.14±21.63	0.988
Steigung	1.53±0.82	2.06±1.08	0.340
IC Hotspot (mg/ml)	3.53±1.20	3.36±1.41	0.967
NIC Hotspot	35.34±15.61	28.75±12.53	0.299
Kontrastmitteldynamik Hotspot (HU)	69.07±25.07	53.26±35.54	0.227

Werte in Mittelwerte ± SD

ADC, Adenokarzinom; SCC, squamous cell carcinoma; IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content; HU, Hounsfield unit

Korrelation von IC und Steigung der monochromatischen Rekonstruktionen mit Tumorgröße

Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der IC und der Tumorgröße (Korrelationskoeffizient = -0,557, $p < 0,001$). Je kleiner der Tumor, desto höher der IC. Außerdem besteht ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen der Steigung und der Tumorgröße (Korrelationskoeffizient = -0,483, $p < 0,001$). Je kleiner der Tumor, desto größer die Steigung.

3.3.2 Rundherde

Unterschiede von IC und NIC zwischen benignen Rundherden und Metastasen

Die Mittelwerte für IC und NIC sind in der Gruppe der benignen Rundherde (n=28) höher als in der Gruppe der Metastasen (n=31) (**Abbildung 16**, **Abbildung 17**). Diese weisen jedoch p-Werte von $>0,05$ auf (**Tabelle 3**).

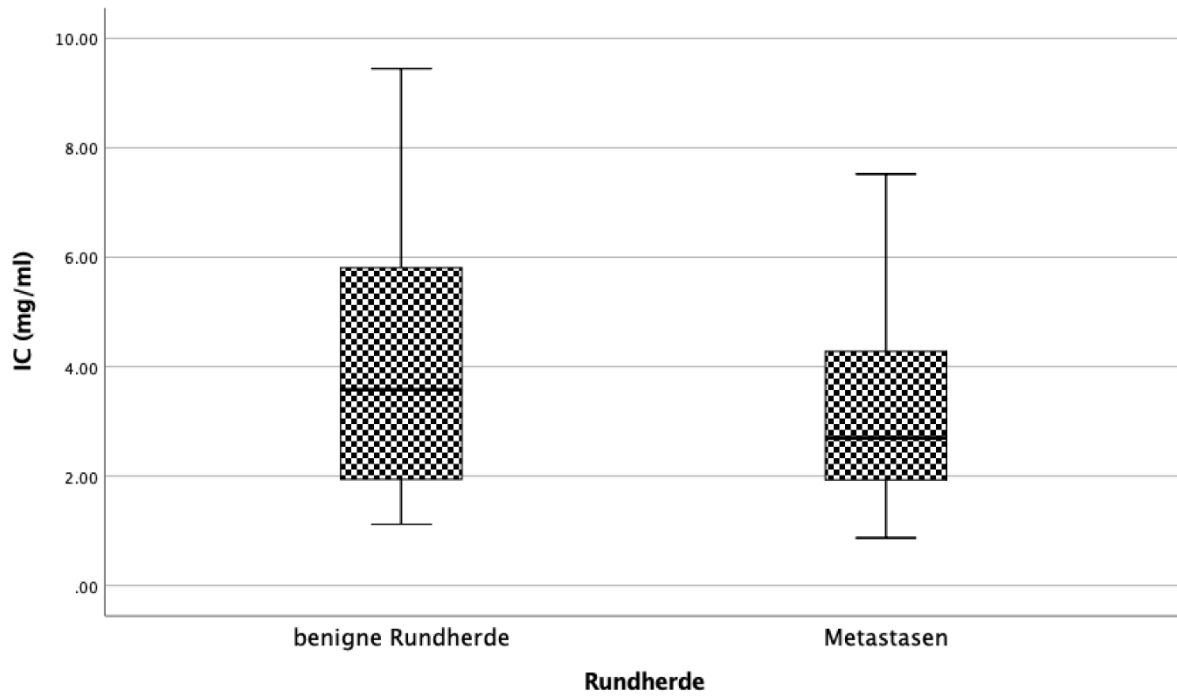


Abbildung 16 Boxplots für IC von benignen Rundherden und Metastasen

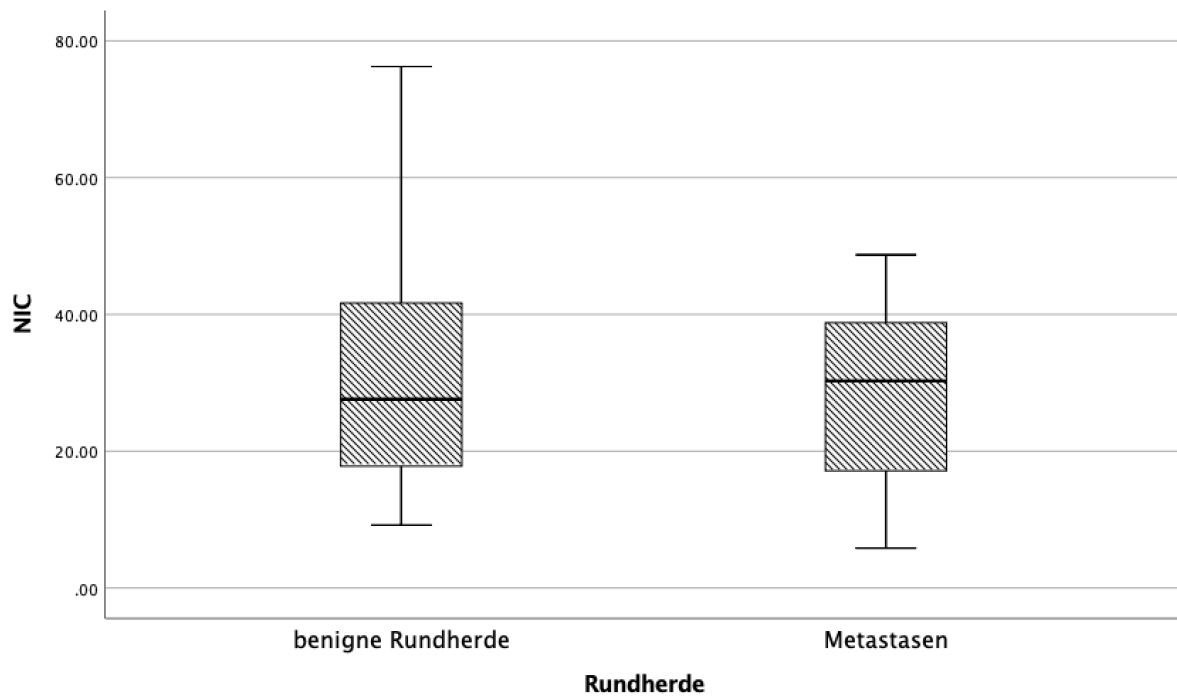


Abbildung 17 Boxplots für NIC von benignen Rundherden und Metastasen

Korrelation zwischen Größe der Metastasen und IC sowie NIC

Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der Größe der Metastasen und des IC (Korrelationskoeffizient = -0,595, $p < 0,001$) sowie des NIC (Korrelationskoeffizient = -0,600, $p < 0,001$). Kleinere Metastasen weisen einen höheren IC sowie einen höheren NIC auf (**Tabelle 3**).

Tabelle 3

Jodkonzentration von Metastasen und Rundherden benigner Genese

	Metastasen	Rundherde benigner Genese	p- Wert
n	31	28	
IC (mg/ml)	3.05±1.61	3.96±2.38	0.182
NIC	28.05±12.63	33.01±22.96	0.761
Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho	Rangkorrelationskoeffizienten zum Durchmesser		
IC (mg/ml)	-0.595		<0.001
NIC	-0.600		<0.001

Werte in Mittelwerte ± SD

IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content

3.3.3 Lymphknoten

Unterschiede der spektralen Parameter von normalgroßen und vergrößerten Lymphknoten

Normalgroße Lymphknoten (n=68; <10 mm Kurzachsendurchmesser) zeigen einen höheren IC (2,60mg/ml) (**Abbildung 18**), NIC (24,98) (**Abbildung 19**) sowie eine größere Steigung (2,50) als vergrößerte Lymphknoten (n=58; >10 mm Kurzachsendurchmesser). Die Messwerte für vergrößerte Lymphknoten ergibt einen IC von 1,89mg/ml (**Abbildung 18**), einen NIC von 18,39 (**Abbildung 19**) sowie eine Steigung von 1,87 bei einem p-Wert von <0,001 für IC und Steigung sowie 0,006 für NIC. Auch die Mittelwerte der Kontrastmitteldynamik zeigen einen höheren Wert bei Lymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser von <10 mm im Vergleich zu Lymphknoten mit einem

Kurzachsendurchmesser von > 10 mm. Es findet sich jedoch ein p-Wert von $>0,05$.
(Tabelle 4).

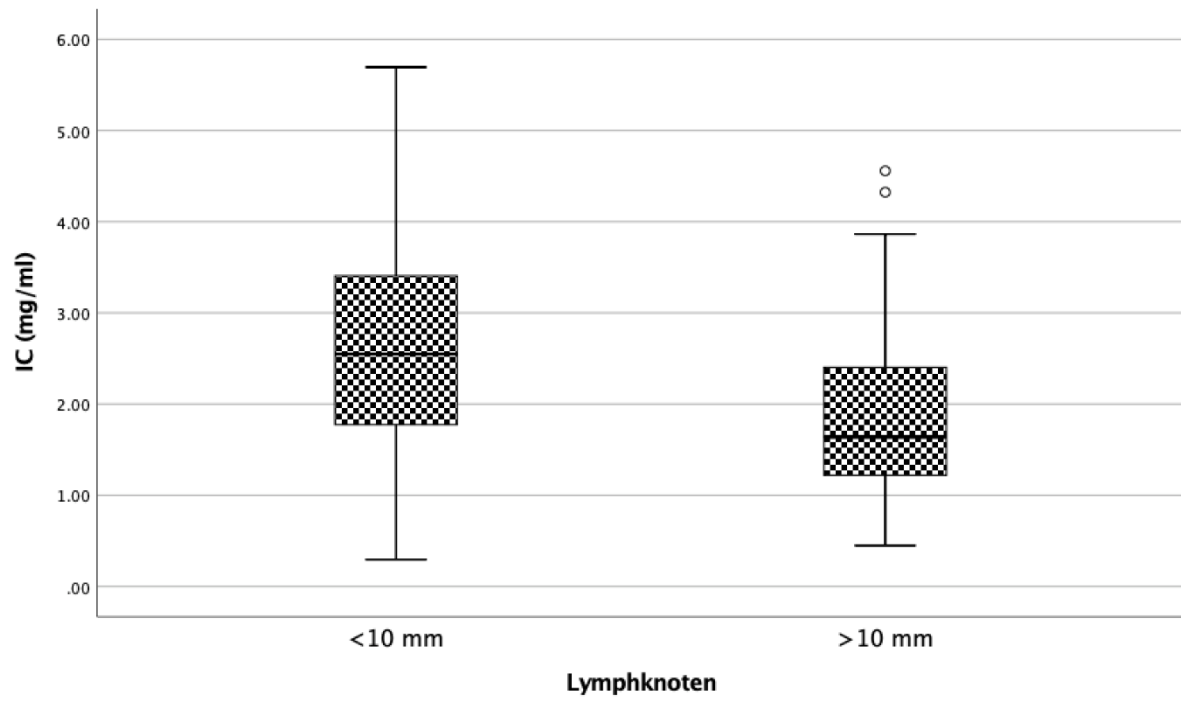


Abbildung 18 Boxplots für IC von Lymphknoten <10 mm und >10 mm Kurzachsendurchmesser

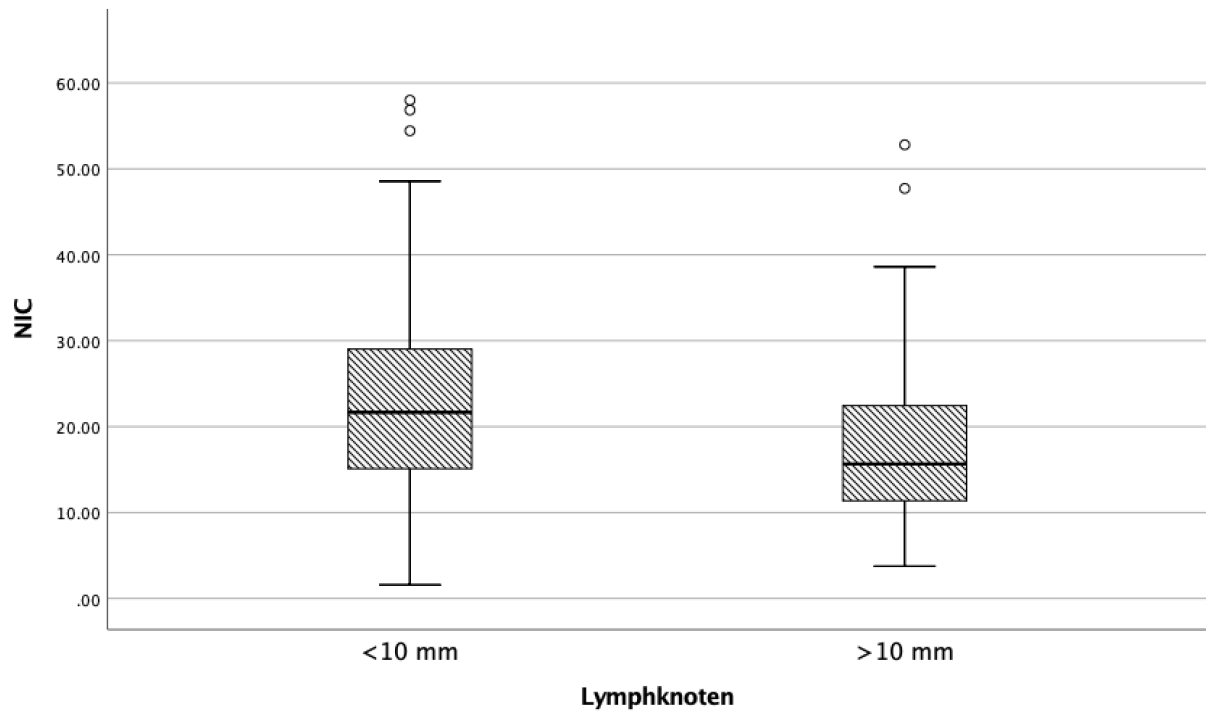


Abbildung 19 Boxplots für NIC von Lymphknoten <10 mm und >10 mm Kurzachsendurchmesser

Tabelle 4

Korrelation der spektralen Parameter mit der Lymphknotengröße

Größe	Kurzachsendurchmesser	Kurzachsendurchmesser	p-Wert
	<10 mm	>10 mm	
n	68	58	
IC (mg/ml)	2.60±1.10	1.89±0.95	<0.001
NIC	24.98±16.80	18.39±9.68	0.006
Kontrastmitteldynamik (HU)	42.08±26.96	35.24±22.03	0.195
Steigung	2.50±1.07	1.87±0.97	<0.001

Werte in Mittelwerte ± SD

IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content; HU, Houndfield unit

Mittelwertsunterschiede der spektralen Parameter von benignen Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen (n=53) zeigen einen niedrigeren Mittelwert für IC (IC: 2,08mg/ml) als benigne Lymphknoten (n=47; IC: 2,58mg/ml; p=0,023). Auch die Parameter NIC und Kontrastmitteldynamik weisen einen deutlich niedrigeren Mittelwert bei Lymphknotenmetastasen (NIC:19,63; Kontrastmitteldynamik: 36,13) im Vergleich zu gesunden Lymphknoten (NIC von 25,45; Kontrastmitteldynamik: 45,85; p-Wert: 0,074 und 0,076) auf. Der Parameter Steigung zeigt nur einen sehr geringfügig erniedrigten Mittelwert in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5

Korrelation der spektralen Parameter mit dem Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	N- (N0 und N1)	N+ (N2 und N3)	p-Wert
n	47	53	
IC (mg/ml)	2.58±1.13	2.08±1.05	0.023
NIC	25.45±18.30	19.63±10.67	0.074
Kontrastmitteldynamik (HU)	45.85±27.14	36.13±22.93	0.076
Steigung	2.37±1.11	2.09±1.05	0.180

Werte in Mittelwerte ± SD

IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content; HU, Houndfield unit

3.3.4 Nebennierenraumforderungen

Unterschiede der spektralen Parameter von Nebennierenadenomen und Nebennierenmetastasen

Nebennierenadenome (n=23) zeigen einen höheren NIC (33,97) und IC (2,46) als Nebennierenmetastasen (n=10; NIC: 19,95, p=0,022; IC: 1,80, p=0,133) (**Abbildung 20**, **Abbildung 21**). Des Weiteren können in Nebennierenadenomen niedrigere HU in der VNS (HU VNS: 7,00±8,49) im Vergleich zu Nebennierenmetastasen (HU VNS:

34,71±15,71, $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Bei einem Grenzwert von < 10 HU in der VNS für benigne Nebennierenraumforderungen ergibt sich eine Spezifität von 100 % bei einer Sensitivität von 91 % für den Nachweis von Nebennierenadenomen. 31 von 33 der untersuchten Nebennierenadenome konnten mittels der Bestimmung von HU in der VNS korrekt als solche identifiziert werden. Lediglich zwei Adenome weisen einen HU in der VNS von > 10 auf. Diese zeigen jedoch im Vergleich zu Nebennierenmetastasen einen höheren NIC (53,65 und 29,54) sowie einen höheren IC (2,11 mg/ml und 2,84 mg/ml). In der CES zeigt sich ein höherer Mittelwert in der Gruppe der Nebennierenmetastasen (67.37 ± 26.19) im Vergleich zu der Gruppe der Nebennierenadenomen (63.79 ± 28.37 ; $p = 1,000$) (**Tabelle 6**).

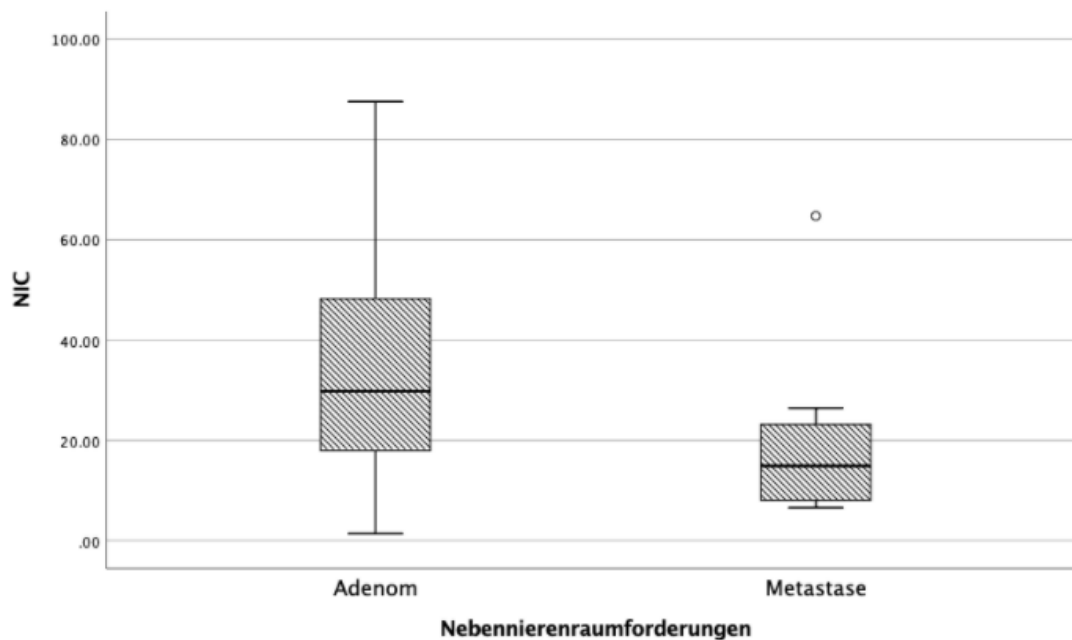


Abbildung 20 Boxplots für NIC von Nebennierenraumforderungen

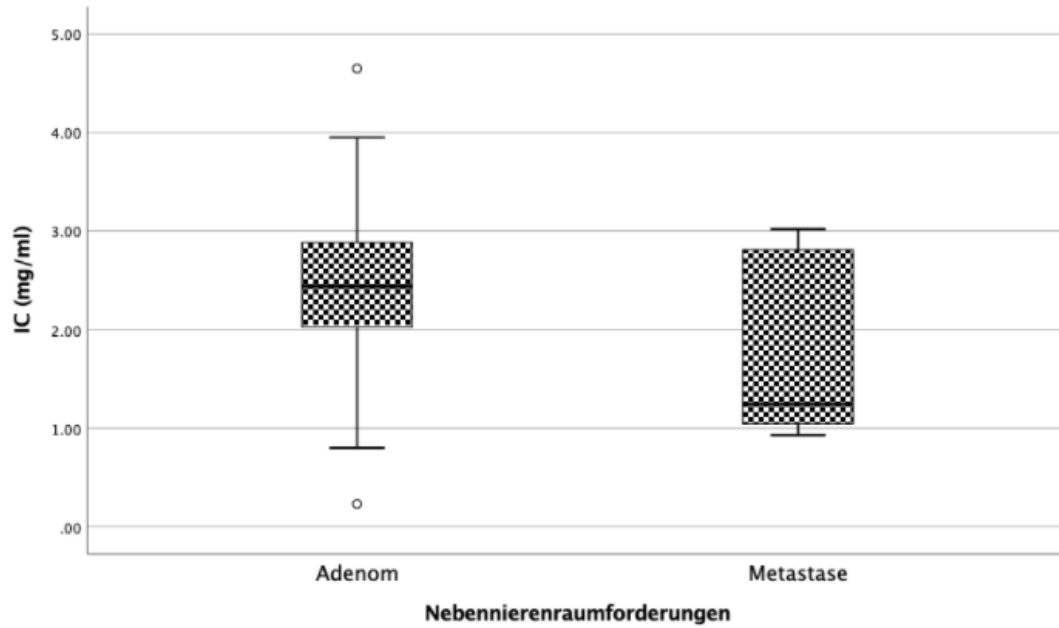


Abbildung 21 Boxplots für IC von Nebennierenraumforderungen

Tabelle 6

Korrelation der spektralen Parameter von Nebennierenmetastasen und Nebennierenadenomen

	Adenome	Metastasen	p-Wert
n	23	10	
Durchmesser (mm)	20.98±8.19	31.91±19.35	
IC (mg/ml)	2.46±0.95	1.80±0.92	0.133
NIC	33.97±19.39	19.95±17.31	0.022
CES (HU)	63.79±28.37	67.37±26.19	1.000
VNS (HU)	7.00±8.49	34.71±15.71	<0.001

Werte in Mittelwerte ± SD

IC, Iodine content; NIC, normalized iodine content; VNS, Virtuuell-native Rekonstruktion, CES, Post-KM Rekonstruktion; HU, Houndfield unit

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Technik der DECT bezüglich des Stagings des NSCLC hilfreich sein kann. Üblicherweise erfolgt das Staging des NSCLC durch eine kontrastmittelunterstützte CT [3]. Bei dieser werden bildmorphologische Kriterien für die Beurteilung des Primarius, der Metastasen sowie der Lymphknoten herangezogen. Da in vielen Fällen keine eindeutige Zuordnung der Raumforderungen zu benignem oder malignem Gewebe erfolgen kann, müssen radiologische Verlaufskontrollen oder eine Biopsie durchgeführt werden. Diese sind jedoch mit Risiken, wie u.a. Strahlenbelastung [75] oder Blutungen [76] verbunden.

Die DECT ermöglicht neben der Beurteilung der CES, die dem Bildeindruck einer klassischen (single-energy) CT entspricht, eine Materialdifferenzierung sowie -quantifizierung [9]. Des Weiteren ist die Erstellung einer virtuell nativen Rekonstruktion möglich. Diese entspricht weitgehend der Aufnahme einer nativen CT. Diese Analysen und Rekonstruktionen können mittels einer DECT generiert werden [9].

In der vorliegenden prospektiven, klinischen Kohortenstudie erfolgte eine Analyse der spektralen Parameter, IC, NIC, Steigung der Spektralkurve und der Kontrastmitteldynamik von Lungenkarzinomen, Lungenrundherden, Lymphknoten und Nebennierenraumforderungen. Zur Beurteilung von Nebennierenraumforderungen wurde zur Quantifizierung des Fettgehalts (HU Einheiten) die VNS genutzt.

Es zeigte sich ein signifikant höherer Mittelwert des NIC in der Gruppe der ADC im Vergleich mit der Gruppe der SCC ($p=0,035$). Des Weiteren konnte für High-Grade-Tumore im Vergleich zu Low-Grade-Tumore ein höherer IC, NIC, eine größere Steigung sowie eine größere Kontrastmitteldynamik festgestellt werden, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichten ($p>0,05$). Vergrößerte Lymphknoten weisen einen signifikant höheren IC, NIC sowie einen steileren Abfall der Spektralkurve im Vergleich zu normalgroßen Lymphknoten auf ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,006$). Lymphknotenmetastasen zeigten einen signifikant niedrigeren IC im Vergleich zu gesunden Lymphknoten ($p=0,03$). Des Weiteren konnten in der VNS mit hoher Spezifität und Sensitivität Nebennierenadenome von Nebennierenmetastasen unterschieden werden. Bezüglich der Evaluation von Lungenrundherden konnte ein erhöhter, jedoch nicht signifikanter,

Mittelwert für die Parameter IC und NIC in der Gruppe der benignen Rundherde gezeigt werden ($p > 0,05$).

Ein weiterer Vorteil der DECT besteht darin, dass aus der KM-Phase ebenfalls eine native Phase errechnet werden. Diese ist besonders bei Patient*innen mit Lungenkarzinom für die Beurteilung der Nebennieren entscheidend [31]. Für die Bildgebung des Abdomens wurde bereits gezeigt, dass die VNS im Vergleich zur konventionellen nativen Serie, eine ähnliche Bildqualität bei jedoch deutlich verringerter Strahlenbelastung aufweist [77]. In der vorliegenden Studie erfolgte die Beurteilung der Nebennierenraumforderung mittels VNS, welche aus der arteriellen Serie rekonstruiert wurde. Kim et al. [78] zeigten für die Beurteilung von Nebennierenraumforderungen mittels DECT eine Dosisreduktion um 27 % wenn auf die konventionell native Serie verzichtet wird.

4.1 Diskussion der Methode

DECT und spektrale Parameter

Obwohl die DECT unter anderem in der onkologischen Bildgebung eine vielversprechende Erweiterung der klassischen Computertomographie darstellt, zeigen sich Ungenauigkeiten der Messmethode. Böning et al. [79] führten eine Studie durch, bei welcher sie Messungen an einem Phantom sowie am Patienten durchführten, um die Genauigkeit des spektralen Parameter IC mit besonderem Blick auf die klinisch relevanten Einflussfaktoren einschätzen zu können. Während relativ große Messfehler bezüglich der absoluten Jodkonzentration gezeigt werden konnten, fanden sie nur minimale Unterschiede innerhalb derselben Gruppen. Dies zeigt die Zuverlässigkeit der Methode. Allerdings gibt es Faktoren, die den Parameter IC innerhalb der Gruppen beeinflussen. Böning et al. [79] zeigen, dass der Jodgehalt bei zunehmendem Körpergewicht des Patienten unterschätzt wird. Dieser Zusammenhang wird auch von Papadakis et al. [80] beschrieben. Als weitere Einflussfaktoren führten Böning et al. [79] im Rahmen der Phantomstudie die Position des zu untersuchenden Objektes und die Dosis der Röntgenstrahlung als beeinflussende Faktoren auf. Eine höhere Dosis führt zu einer erniedrigten Messfehlerrate. Dies konnten auch Papadakis et al. [80] sowie Euler et al. [81] zeigen.

Neben den oben genannten Einflussfaktoren wird der Parameter IC maßgeblich durch den zeitlichen Abstand der Untersuchung zur Kontrastmittelgabe, das sogenannte Scandelay bestimmt. Für die Bestimmung des Scandelay können unterschiedliche Methoden

angewandt werden. Einerseits untersuchen Studien die Konzentration in zeitlicher Abhängigkeit zur Kontrastmittelinjektion. Diese verorten den Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelkonzentration in Lungenkarzinomen bei etwa 30-40 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion [82]. Man spricht bei dieser Methode von einem festen Scandelay. Da die Kreislaufzeit des Patienten variabel ist, ergibt sich jedoch ein sehr unterschiedliches Kontrastierungsergebnis, wenn eine kontrastmittelgestützte computertomographische Untersuchung mit einem festen Scandelay durchgeführt wird. Eine weitere Methode stellt das Bolustracking dar, welches die maximale Konzentration in zeitlichem Abstand zu einer vordefinierten Kontrastmittelanreicherung in der Aorta bestimmt. In der vorliegenden Studie wurde das Bolustracking genutzt und eine Zeitverzögerung von 15 Sekunden nach definierter Kontrastmittelkonzentration in der Aorta gewählt. Dieses Kontrastmittel-timing entspricht circa 30 Sekunden Scandelay nach Injektion des Kontrastmittels in eine antecubitale Vene, ist jedoch durch das Bolustracking robuster gegenüber Verschiebungen der Kontrastmittelphase auf Grund von Schwankungen der kardialen Pumpfunktion.

Einen Einfluss auf den gemessenen Jodgehalt haben nicht nur patientenbezogene Faktoren oder das Scandelay, sondern ebenfalls das Gerät selbst. Unterschiedliche Hersteller und Generationen, sowie verschiedene technologische Verfahren zur Akquisition eines Dual-Energy-Datensatzes, führen zu Veränderung der gemessenen Jodkonzentration [83]. Euler et al. [81] untersuchten in ihrer Phantomstudie die Unterschiede zwischen dsDECT und ssDECT, jeweils der zweiten und dritten Generation. Sie konnten zeigen, dass die dritte Generation der zweiten bei beiden Techniken überlegen ist. Jacobsen et al. [83] führten eine Phantomstudie mit sieben verschiedenen dual-energy-fähigen Geräten durch und konnten bei sechs Geräten ein Abweichen des Jodgehaltes innerhalb 10% von der tatsächlichen Jodkonzentration feststellen.

Um einige der genannten Einflussgrößen zu minimieren, wurde in vorliegender Arbeit nicht nur der Parameter IC, sondern auch NIC, angegeben. Patel et al. [84] zeigen am Beispiel von Läsionen der Niere, dass NIC im Vergleich zu IC eine geringere Variabilität zwischen verschiedenen Geräten aufweist.

Strahlendosis

Es wurde bereits gezeigt, dass die DECT im Vergleich zur konventionellen CT mit keiner signifikanten Strahlendosiserhöhung einhergeht [85-89]. Purysko et al. [85] untersuchten Patienten mit Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom und konnten sogar eine signi-

fikant niedrigere Dosis bei der Durchführung der Untersuchung mittels DECT im Vergleich zur konventionellen CT zeigen. Auch bei der pulmonalen CT-Angiographie kann für die DECT keine signifikant höhere Dosis verglichen mit der konventionellen CT nachgewiesen werden [86]. Böning et al. [87] vergleichen in ihrer Studie, bei Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren, die Strahlenbelastung zwischen einer konventionellen portalvenösen Phase und einer arteriellen Phase, welche mittels DECT erhoben wurde. Sie konnten keine signifikant höhere Strahlenbelastung bei der DECT feststellen.

Lenga et al. [88] vergleichen jeweils die zweite und dritte Generation der DECT mit der konventionellen kontrastmittelunterstützten CT des Thorax. In ihrer Studie konnten sie für beide Generationen von DECT keine signifikante Dosiserhöhung im Vergleich zur konventionellen CT zeigen. Für die Evaluierung von Lungenrundherden weisen Chea et al. [89] ebenfalls keine signifikant höhere Dosis bei der Durchführung der Untersuchung mittels DECT auf.

Studien welche eine DECT mit ähnlicher Fragestellung wie in vorliegender Arbeit durchführten, zeigen eine höhere [45, 50, 90] oder ähnliche [91] Strahlenbelastung (CTDI). Es werden jedoch zunehmend Methoden entwickelt, um die Strahlenbelastung für den Patienten zu verringern. In einer Studie von Canellas et al. [92] erhielten 21 Patienten eine DECT des Thorax. Sie konnten zeigen, dass eine Erniedrigung des CTDI von 6 mGy auf 3 mGy nicht zu einem „Verlust diagnostischer Informationen“ führt. Die Untersuchung wurde jedoch nur an Patienten mit einem Body Mas Index von $< 32 \text{ kg/m}^2$ durchgeführt.

Ein weiterer Vorteil der DECT besteht darin, dass aus der KM-Phase ebenfalls eine native Phase errechnet werden kann. Diese ist besonders bei Patienten mit Lungenkarzinom für die Beurteilung der Nebennieren entscheidend [31]. Für die Bildgebung des Abdomens wurde bereits gezeigt, dass die VNS im Vergleich zur konventionellen nativen Serie, eine ähnliche Bildqualität bei jedoch deutlich verringerter Strahlenbelastung aufweist [77]. In vorliegender Studie erfolgte die Beurteilung der Nebennierenraumforderungen mittels VNS, welche aus der arteriellen Serie rekonstruiert wurde. Kim et al. [78] zeigten für die Beurteilung von Nebennierenraumforderungen mittels DECT eine Dosisreduktion um 27% wenn auf die konventionell native Serie verzichtet wird.

Zeitaufwand der Nachbearbeitung

Der Zeitaufwand der Nachbearbeitung wurde nicht explizit dokumentiert. Die Erstellung der Rekonstruktionen ist mit wenigen Klicks an einer Workstation möglich und stellt somit einen nur geringen Mehraufwand im Vergleich zum Erstellen eines konventionellen Datensatzes dar. Je nach Fragestellung unterscheidet sich die Zeit jedoch deutlich, welche benötigt wird, um diese zu befunden. Eine Differenzierung von Nebennierenmetastasen und Nebennierenadenomen in der VNS ist beispielweise mit keinem erheblich größeren Zeitaufwand verbunden. Das Erstellen der Spektralkurve zur Beurteilung der Lymphknoten geht jedoch mit einem größeren Zeitaufwand einher. Sollte sich der Parameter Steigung der Spektralkurve zur Differenzierung von Lymphknotenmetastasen und gesunden Lymphknoten etablieren, scheint diese Beurteilung in Bezug auf den Einsatz in der klinischen Routine mittels zusätzlicher Software Unterstützung sinnvoll.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Primärtumor

Vergleich der Subtypen ADC und SCC

ADC weisen im Mittelwert einen höheren NIC als SCC auf. In der Hotspot-Analyse zeigen ADC im Vergleich zu SCC im Mittelwert ebenfalls einen höheren NIC und einen leicht erhöhten IC. Die Ergebnisse der Hotspotanalyse waren jedoch nicht signifikant. Der Hotspot war in den meisten Fällen in der Peripherie des Tumors lokalisiert, was auf eine zentrale Nekrose schließen lässt. Die Studie von Swinson et. al [93] legt nahe, dass Nekrosen häufiger in SCC vorkommen. Der niedrigere Mittelwert für NIC in SCC könnte mit dem höheren Anteil an nekrotischem Gewebe des Tumors zusammenhängen. Zentrale Nekrosen stellen ihrerseits einen negativen prognostischen Faktor bei NSCLC dar [93]. NIC könnte als indirekter Hinweis auf die Ausdehnung einer zentralen Nekrose somit ebenfalls als prognostischer Marker eine Rolle in der Diagnostik des NSCLC spielen. Auch der Parameter IC weist in vorliegender Studie in der Gruppe der ADC im Vergleich zu der Gruppe der SCC einen höheren Mittelwert auf. Der Unterschied in vorliegender Studie war jedoch nicht signifikant. Dies ist vermutlich auf die kleine Fallzahl zurückzuführen. Zhang et al. [59] zeigen ebenfalls einen höheren IC sowie NIC in der Gruppe der ADC. Eine signifikante Erhöhung gegenüber SCC konnten sie jedoch nur für

die Parameter in der venösen Phase zeigen. Die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit und der Studie von Zhang et al. stehen jedoch konträr zu den Ergebnissen von Jia et al. [58]. Diese untersuchten Patient*innen mit NSCLC und neuroendokrinen Lungentumoren. Sie zeigten für die Gruppe der ADC einen signifikant niedrigeren IC im Vergleich zu der Gruppe der SCC. Weitere Studien müssen zeigen, ob die Parameter IC oder NIC zur Unterscheidung von ADC und SCC geeignet sind.

Vergleich von High-Grade- und Low-Grade-Tumoren

Es wurde bereits gezeigt, dass High-Grade-Tumore im Vergleich zu weniger entarteten Low-Grade-Tumoren häufiger mit einer zentralen Nekrose einhergehen [94]. Iwano et al. zeigen bei Lungenkarzinomen, dass High-Grade-Tumore im Mittelwert einen niedrigeren Jodgehalt aufweisen als Low-Grade-Tumore [95]. Auch Lin et al. [57] weisen für NSCLC eine Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und den spektralen Parametern NIC und LambdaHU nach. Beide Parameter zeigen bei Low-Grade-Tumoren einen höheren Wert. LambdaHU wird als die Steigung der Kurve, welche mittels der monochromatischen Rekonstruktionen erstellt wurde, definiert und stellt in der venösen Phase laut Lin et al. im Vergleich zu NIC den exakteren Parameter zur Beurteilung des Differenzierungsgrades dar. In vorliegender Studie können ebenfalls niedrigere Mittelwerte der Jodkonzentration in High-Grade-Tumoren im Vergleich mit Low-Grade-Tumoren nachweisen. Jedoch gilt dies in vorliegender Studie nur für die Parameter der Hotspotanalyse (IC_{Hotspot} , NIC_{Hotspot}). Für die Parameter IC, NIC, Steigung sowie Kontrastmitteldynamik zeigen sich niedrigere Mittelwerte in der Gruppe der Low-Grade-Tumoren. Studien, welche die Parameter der DECT bezüglich des Differenzierungsgrades von gastrointestinalen Tumoren untersuchen, konnten ebenfalls einen niedrigeren Mittelwert für den Parameter IC in der Gruppe der Low-Grade-Tumoren zeigen [54-56]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie waren jedoch nicht signifikant. Eine Ursache dafür könnte die relativ kleine Fallzahl sein, da nicht von allen untersuchten Patient*innen ein histologisches Grading vorlag und sich noch immer kein einheitliches Grading-System für Lungenkarzinome durchgesetzt hat.

Korrelation von IC und Steigung der monochromatischen Rekonstruktionen mit Tumorgroße

Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Parameter IC und der Tumorgroße. Je kleiner der Tumor, desto höher der IC. Außerdem besteht ebenfalls ein

negativer Zusammenhang zwischen der Steigung und der Tumorgöße. Je kleiner der Tumor, desto größer die Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen. Auch Aoki et al. [96] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße von Lungentumoren und dem IC. Sie wiesen ebenfalls einen negativen Zusammenhang zwischen IC und der Tumorgöße nach. Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass der IC mit den Parametern des Perfusions-CT, u.a. Blutfluss und Blutvolumen, korreliert und somit Rückschlüsse auf die Durchblutung eines Gewebes zulässt [97, 98]. Das Perfusions-CT ist, neben invasiven Methoden wie beispielsweise der fiberoptischen Probe, eine häufig angewandte Untersuchung, für die Bestimmung der Gewebedurchblutung. Eine verminderte Gewebedurchblutung geht mit einer Hypoxie einher und erhöht u.a. die Strahlenresistenz des Tumors. Eine Bestimmung der Gewebedurchblutung mittels Perfusions-CT ist u.a. für die Therapieplanung nötig, geht aber mit einer höheren Strahlenbelastung als die Untersuchung mittels DECT einher. Der niedrigere IC in größeren Tumoren lässt auf einen erniedrigten Blutfluss schließen und könnte damit zusammenhängen, dass größere Tumore häufig auch eine größere zentrale Nekrose aufweisen. Dies wiederum ist unter anderem durch den erhöhten Sauerstoffbedarf von Tumorzellen im Verhältnis zu gesunden Zellen bedingt [99]. Da die DECT mit einer niedrigeren Strahlenbelastung einhergeht als das Perfusions-CT und weniger Kontrastmittel verabreicht werden muss, könnte es eine vielversprechende Alternative zum Perfusion-CT darstellen.

Rundherde

Mittelwertsunterschied von IC und NIC zwischen benignen Rundherden und Metastasen

Die Charakterisierung von Rundherden stellt immer noch eine große Herausforderung dar. Eine Biopsie ist bisher Goldstandard, birgt aber gewisse Risiken für die Patient*innen. Häufig stellt das als erstes durchgeführte nicht invasive Verfahren zur Dignitätsbestimmung von Rundherden die KM-CT dar. Die Beurteilung mittels bildmorphologischer Kriterien wie Größe und Berandung der Läsion sowie das Vorliegen oder Fehlen einer Kalzifikation lassen immer noch Raum für Fehlentscheidungen. In dieser Studie zeigt sich bei der Analyse der Mittelwerte von IC und NIC zwischen benignen Rundherden und pulmonalen Metastasen lediglich ein marginaler Unterschied. Benigne Rundherde weisen einen leicht höheren IC und NIC im Vergleich zu pulmonalen Metastasen auf. Auch Chen et al. [44] zeigen für benigne Rundherde einen höheren IC sowie NIC im

Vergleich zu Metastasen. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen können sie jedoch nur für den, in der venösen Phase erhobenen, Parameter IC zeigen. Diese Ergebnisse stehen konträr zu den Ergebnissen von Zhang et al. [90], welche einen signifikant höheren NIC in Metastasen im Vergleich zu benignen Rundherden nachweisen konnten. Die in vorliegender Studie gemessenen benignen Rundherde sowie Metastasen, weisen einen geringeren Durchmesser auf als die Läsionen welche Zhang et al. [90] in ihrer Studie untersuchten. Da kleinere Läsionen anfälliger für Messerfehler sind, könnte die Größe der Metastasen und die der benignen Rundherde eine Erklärung für das konträre Ergebnis darstellen. Ebenfalls zeigten Zhang et al. [90], dass die Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen in Metastasen signifikant größer ist als in benignen Raumforderungen. Bei einem Grenzwert von 0,3 für NIC, ergibt sich mit einer Sensitivität von 93,8 % und Spezifität von 85,7 % eine höhere Genauigkeit zur Charakterisierung der Raumforderungen im Vergleich zu einer klassischen KM-CT [90]. Die Messung des Jodgehaltes gibt das Maß der Durchblutung an, da das verabreichte Kontrastmittel jodhaltig ist. Der höhere Wert für NIC in Metastasen ergibt sich vermutlich daraus, dass Tumorgewebe mit einer höheren Durchblutung einhergeht als gesundes Gewebe. Sollten die Ergebnisse von Zhang et al. [90] korrekt sein, bietet das DECT eine strahlenärmer Alternative mit höherer Spezifität und Sensitivität als die klassische KM-CT für die Charakterisierung von Raumforderungen. Des Weiteren vergleichen Lin et al. [100] in ihrer Studie den IC, NIC sowie die Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen jeweils zwischen entzündlich veränderten, malignen sowie tuberkulösen Rundherden. Sie zeigen das IC, NIC sowie die Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen in den entzündlichen Läsionen am größten ist, gefolgt von malignen veränderten Rundherden. Der niedrigste Wert konnte bei tuberkulösen Rundherden gemessen werden [100].

Lymphknoten

Die klinische Beurteilung der Lymphknoten stellt bei dem Staging von Tumoren und somit auch des NSCLC noch immer eine große Herausforderung dar. Die klinische Evaluation erfolgt in den meisten Fällen mittels CT, PET-CT oder sonographisch auf Grundlage der RECIST-Kriterien [11]. Um die Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im CT zu erhöhen, wurden Studien durchgeführt, welche zusätzlich zu den bildmorphologischen Kriterien ebenfalls die CT-Perfusion untersuchten. Während Liu et al. [101] einen signifikanten Unterschied zwischen Lymphknotenmetastasen und

entzündlich veränderten axillären Lymphknoten nachweisen konnten, zeigten andere vergleichbare Studien keinen signifikanten Unterschied der Perfusionsparameter von Lymphknotenmetastasen und gesunden Lymphknoten [102, 103].

In vorliegender Studie konnte ein Unterschied bezüglich des IC zwischen Lymphknotenmetastasen und benignen Lymphknoten nachgewiesen werden. Lymphknotenmetastasen zeigen einen niedrigeren IC als benigne Lymphknoten. Dies wurde ebenfalls von Tawfik et al. [53] und Li et al. [49] gezeigt. Letztere untersuchten bei Patient*innen mit NSCLC insgesamt 40 Lymphknoten und weisen für die Parameter IC und NIC signifikant niedrigere Werte in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen nach. Tawfik et al. [53] untersuchten in ihrer Studie zervikale Lymphknoten bei Patient*innen mit SCC. Sie konnte zeigen, dass Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu benignen und entzündlich veränderten Lymphknoten einen signifikanten Unterschied des IC aufweisen. Benigne Lymphknoten zeigen einen höheren Wert für IC als Lymphknotenmetastasen, jedoch einen geringeren als entzündlich veränderte.

Des Weiteren zeigt die vorliegende Arbeit eine nicht signifikante, geringere Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Lymphknoten. Dieses Ergebnis steht konträr zur Studie die von Yang et al. [50] durchgeführt wurde. Diese weisen in den monochromatischen Rekonstruktionen eine größere Steigung in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen nach. Zukünftige Studien müssen zeigen, inwieweit der Parameter Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen als Differenzierung von Lymphknotenmetastasen und benignen Lymphknoten herangezogen werden kann.

Anhand RECIST-Kriterien [11], werden Lymphknoten in normalgroße sowie vergrößerte Lymphknoten eingeteilt. Vergrößerte Lymphknoten werden als suspekt gewertet und weitere Untersuchungen können angestellt werden. Eine besondere Schwierigkeit bei der Beurteilung der Lymphknotendignität stellen normalgroße Lymphknoten dar, da diese zumeist nicht als potenziell bösartig bewertet werden. DECT könnte mittels der Messung des IC bei normalgroßen Lymphknoten zu einer genaueren Differenzierung zwischen Lymphknotenmetastasen und benignen Lymphknoten beitragen. Handelt es sich um vergrößerte Lymphknoten, muss hauptsächlich zwischen einer entzündlichen Veränderung und einer Metastase unterschieden werden. Wie Tawfik et al. [53] zeigen,

weisen entzündlich veränderte Lymphknoten einen signifikant höhere IC als Metastasen auf.

Nebennierenraumforderungen

Neben Metastasen in Organen wie Lunge, Gehirn, Leber oder dem Skelettsystem, finden sich bei Patient*innen mit NSCLC häufig auch Metastasen in der Nebenniere [104]. Findet man eine Raumforderung der Nebenniere muss eine Unterscheidung zwischen gutartigem Nebennierenadenom, welche in lipidreiche und lipidarme Adenome eingeteilt werden oder einer bösartigen Metastase erfolgen. Nebennierenadenome können bei einem Grenzwert von <10 HU mittels klassischer CT mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 98 % diagnostiziert werden [31]. DECT ermöglicht mit nur einer Aufnahme nach Kontrastmittelgabe das zusätzliche Erstellen einer VNS, welche einer nativen Serie in der klassischen CT entspricht [9]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Nebennierenadenome niedrigere Mittelwerte für HU in der VNS im Vergleich zu Nebennierenmetastasen aufweisen. Bei einem Grenzwert von <10 HU in der VNS ergibt sich eine hohe Spezifität sowie Sensitivität für die Detektion von Nebennierenadenome. Ho et al. [105] zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Diagnostik von Nebennierenraumforderungen mittels VNS im Vergleich zu der klassischen nativen CT gibt. Andere Studien zeigen jedoch, bei einem Schwellenwert von 10 HU in der VNS, im Vergleich zu vorliegender Arbeit, mit 73 % - 79 % eine deutlich niedrigere Sensitivität für das Detektieren von Nebennierenadenomen [106, 107]. Der Grund ist vermutlich die geringe Anzahl von lipidarmen Adenomen in vorliegender Arbeit. Lipidarme Adenome stellen eine diagnostische Herausforderung dar, da sie ähnlich wie Metastasen höhere HU in der nativen CT zeigen [108]. Dies stellt vor allem für die Beurteilung in der VNS ein Problem dar, da diese im Vergleich zur konventionellen nativen Serie mit einer durchschnittlichen Erhöhung von 4-11 HU einhergeht [47]. In vorliegender Arbeit konnten mittels Beurteilung der VNS zwei Nebennierenadenome nicht korrekt als solche identifiziert werden. Sie wiesen in der VNS eine HU von >10 auf. Es handelt sich bei diesen um lipidarme Adenome. Beide Läsionen wiesen jedoch einen hohen IC und NIC auf. In vorliegender Studie konnte auch gezeigt werden, dass Nebennierenadenome einen höheren IC und NIC als Nebennierenmetastasen aufweisen. Einen höheren IC bei Nebennierenadenomen, verglichen mit Nebennierenmetastasen, zeigen auch Nagayama et al. [47]. Sie untersuchten 149 Patient*innen mit Nebennierenraumforderungen mittels DECT und konventionellem CT. Trotz eines optimalen Schwellenwertes von 29

HU in der VNS zeigen sie lediglich eine Sensitivität von 79 % bei einer Spezifität von 95 % für die Detektion von Nebennierenadenomen. Mittels der Kombination aus den Parametern IC und HU in der VNS konnten sie jedoch jeweils eine Sensitivität und Spezifität von 95 % zeigen.

Die VNS des DECT ist somit nicht nur bei der Differenzierung von lipidreichen Adenomen und Metastasen hilfreich, sondern könnte in Kombination mit den Parametern IC und NIC auch die Unterscheidung zwischen lipidarmen Adenomen und Metastasen verbessern. Es könnte eine Alternative zum klassischen nativen CT oder sogar der MRT darstellen. Da die Anzahl der untersuchten Adenome jedoch relativ klein war, müssen weitere Studien mit größeren Gruppen durchgeführt werden.

4.3 Limitationen der Studie und Ausblick

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Eine Limitation der Studie stellt die relativ kleine Fallzahl dar. Die strengen Ausschlusskriterien wie beispielsweise der Ausschluss von Patient*innen, welche vor der Durchführung der Untersuchung eine Chemotherapie erhalten haben oder Patient*innen mit sehr kleinen, nicht messbaren Tumoren führte zu einer relativ kleinen Fallzahl von n=52. Das Ausschließen dieser Patient*innen von der Studie war jedoch notwendig, da eine Beeinflussung der Messwerte durch die genannten Faktoren vermieden werden sollte. Eine größere Fallzahl sowie die Durchführung einer Fallzahlkalkulation bei möglichen weiterführenden Studien scheint sinnvoll. Eine Fallzahlkalkulation bietet die Möglichkeit, weiterführende Aussagen treffen zu können. Diese konnte zum Zeitpunkt der Planung der Studie auf Grund der geringen Datenlage jedoch nicht erfolgen.

Außerdem sah das Studiendesign keine Kontrollgruppe vor, da dies eine erste klinische Anwendbarkeitsstudie darstellt (proof of principle). Es ist sicherlich sinnvoll, in weiterführenden Studien ein Studiendesign mit Kontrollgruppe durchzuführen.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie stellt die Diagnosesicherung dar. Es gab Einschränkungen der Diagnosesicherung bei Lymphknoten, pulmonalen Rundherden sowie Nebennierenraumforderungen. Nicht bei allen Patient*innen und Läsionen lag zur Diagnosebestätigung eine Histologie vor. Diese sollte bei genügend hoher Fallzahl ein Einschlusskriterium in zukünftigen Studien darstellen.

Bei der Diagnosesicherung von Lymphknotenmetastasen wurde, wenn keine Histologie vorlag, bei normalgroßen Lymphknoten die Ergebnisse der FDG-PET/CT genutzt. Wang et al. [109] zeigen einen negativ prädiktiven Wert von 0,93 für den Ausschluss von mediastinalen Lymphknotenmetastasen mittels FDG-PET/CT bei Patient*innen mit NSCLC im Stadium eins und zwei. Hellwig et al. [110] evaluieren in ihrer Übersichtsarbeit sechs Studien mit Patient*innen mit NSCLC und geben für den Ausschluss von Lymphknotenmetastasen mittels PET/CT eine Spezifität von 85-92 % an. Trotz eines hohen negativen prädiktiven Wertes und der hohen Spezifität für den Ausschluss einer Lymphknotenmetastase mittels FDG-PET/CT kann diese nicht mit derselben Sicherheit ausgeschlossen werden wie mittels einer Biopsie. Das Durchführen einer Biopsie eines jeden gemessenen Lymphknoten wäre ethisch nicht vertretbar, stellt aber einen Schwachpunkt der Studie dar.

Auch bei Lungenrundherden lag nicht bei jedem*jeder Patient*in eine Biopsie vor. Rundherde, welche im Verlauf neu aufgetreten sind, solche die eine Größenprogredienz oder eine spezifische Anreicherung in der FDG-PET/CT zeigten, wurden als Metastasen gewertet. Mery et al. [111] zeigen, dass 82 % der Lungenrundherde bei Patient*innen welche ein Lungenkarzinom in der Vorgeschichte aufwiesen, maligne sind. Auch in den RECIST 1.1 [11] führen neu aufgetretene maligne Läsionen bei Verlaufskontrollen automatisch zu der Einteilung in das Stadium „progressive disease“. Exakte Kriterien für Malignität werden nicht benannt. „Das Auftreten einer neuen Läsion sollte eindeutig“ und beispielsweise „nicht einer anderen Untersuchungsmethode zuzuschreiben zu sein“ [11]. Darüber hinaus zeigen Sim et al. [112], dass mittels PET-CT und bei einem Schwellenwert des SUVmax (Standard Uptake Value) von 2.5, der positiv prädiktive Wert für das Erkennen von malignen Rundherden bei 90,7 % liegt.

Bei nicht bioptisch gesicherter Dignität einer Nebennierenraumforderung erfolgte die Diagnosestellung mittels nativem CT, FDG-PET/CT oder MRT. Anagnostis et al. [31] zeigen bei einem Schwellenwert von unter 10 HU in der nativen CT eine Spezifität von 98 % für die Diagnosestellung eines Nebennierenadenoms. Wu et al. [113] evaluieren neun Studien mit Patient*innen, die ein Lungenkarzinom sowie eine Nebennierenraumforderung aufwiesen. Sie zeigen im Durchschnitt eine Sensitivität von 88 %, sowie eine Spezifität von 90 % für das Detektieren von Nebennierenmetastasen mittels FDG PET/CT. Eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität von 94 % und 95 % für die Detektion von Nebennierenadenomen mittels MRT („Chemical Shift Imaging“) wurde in

einer Metaanalyse von Platzek et al. [114] nachgewiesen. Die genannten Verfahren weisen zwar eine hohe Sensitivität sowie Spezifität für die Differenzierung von Nebennierenraumforderungen auf, sind der Untersuchung einer Gewebeprobe jedoch unterlegen.

Weiterhin beeinflusst die Rekrutierung der Patient*innen an nur einem Standort die Studienpopulation. Zukünftige Studien sollten zur Reduktion des Selektionsbias multi-zentrisch durchgeführt werden.

Außerdem wurde in vorliegender Arbeit keine Korrektur des Signifikanzniveaus durchgeführt. Diese Korrektur führt über Absenken des Signifikanzniveaus zur Verringerung von Alphafehler-Kumulierung, also zu rein zufälligen p-Werten $<0,05$. Da es sich um einen explorativen Datensatz handelt, wurde von der Korrektur abgesehen und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Die durchgeführten statistischen Tests stellen lediglich einen Trend dar und können nicht als Bestätigungstest bewertet werden. In weiteren Studien kann, falls multiple Testungen vorgenommen werden, beispielsweise die Bonferroni-Korrektur angewendet werden. Außerdem könnten ebenfalls diagnostische Fragestellung, u.a. Fragenstellungen nach Spezifität und Sensitivität der Methode untersucht werden. Weiterhin zeigen sich hohe Standardabweichungen bei den Einzelfallanalysen, welche die Aussagekraft einschränken.

4.4 Beantwortung der Fragestellungen

Für den Parameter NIC kann in der Gruppe der ADC ein höherer Mittelwert nachgewiesen werden als in der Gruppe der SCC ($p=0,035$). Für die Parameter IC, Kontrastmitteldynamik sowie NIC_{Hotspot} zeigen sich ebenfalls höhere Mittelwerte in der Gruppe der ADC, jedoch mit p-Werten $>0,05$. Die jeweiligen Mittelwerte der Parameter IC_{Hotspot} , Kontrastmitteldynamik $_{\text{Hotspot}}$ und Steigung weisen nur geringfügig höhere Werte in der Gruppe der ADC auf (p -Werte $>0,05$). High-Grade-Tumore weisen im Vergleich mit Low-Grade-Tumore höhere Mittelwerte für IC, NIC, Steigung und Kontrastmitteldynamik auf. Der Parameter NIC zeigt einen deutlich größeren Unterschied des Mittelwertes zwischen beiden Gruppen als die Parameter IC, Kontrastmitteldynamik und Steigung. Die Parameter der Hotspotanalyse (IC_{Hotspot} , NIC_{Hotspot} , $Kontrastmitteldynamik_{\text{Hotspot}}$) hingegen zeigen höhere Mittelwerte in der Gruppe der Low-Grade-Tumore. Während die Parameter NIC_{Hotspot} und Kontrastmitteldynamik $_{\text{Hotspot}}$ einen deutlichen Unterschied der Mittelwerte aufweisen, zeigt sich bei dem Parameter IC_{Hotspot} nur ein geringfügiger

Unterschied. Alle Parameter weisen jedoch p-Werte $> 0,05$ auf. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Parameter IC und der Tumorgröße ($p < 0,001$). Je kleiner der Tumor, desto höher der IC. Außerdem besteht ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen der Steigung und der Tumorgröße ($p < 0,001$). Je kleiner der Tumor, desto größer die Steigung in den monochromatischen Rekonstruktionen.

Die Analyse der spektralen Parameter IC und NIC von pulmonalen Metastasen und benignen pulmonalen Rundherden ergab einen höheren Mittelwert für die Gruppe der benignen Rundherde im Vergleich zu pulmonalen Metastasen. Diese weisen jedoch p-Werte von $> 0,05$ auf. Weiterhin zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der Größe der Metastasen und des IC ($p < 0,001$) sowie des NIC ($p < 0,001$). Kleinere Metastasen weisen einen höheren IC sowie einen höheren NIC auf.

Bei der Beurteilung der Lymphknoten zeigten normalgroße Lymphknoten für die Parameter IC, NIC und Steigung (S) einen höheren Mittelwert als vergrößerte Lymphknoten (p-Werte: $< 0,001$; $< 0,001$; $0,006$). Auch die Mittelwerte für Kontrastmitteldynamik zeigen einen höheren Wert bei normalgroßen Lymphknoten im Vergleich zu vergrößerten Lymphknoten. Es findet sich jedoch ein p-Wert von $> 0,05$. Lymphknotenmetastasen zeigen einen niedrigeren Mittelwert für IC als benigne Lymphknoten ($p = 0,023$). Auch die Parameter NIC und Kontrastmitteldynamik weisen einen deutlich niedrigeren Mittelwert bei Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu gesunden Lymphknoten (p-Wert: $0,074$ und $0,076$) auf. Der Parameter Steigung (S) zeigt nur einen geringfügig niedrigeren Mittelwert in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen.

Bezüglich der Differenzierung von Nebennierenmetastasen und Nebennierenadenomen legen die Daten dieser Studie nahe, dass eine Differenzierung in der VNS über die HU möglich ist. Bei einem Grenzwert von < 10 HU ergibt sich eine Spezifität von 100 % bei einer Sensitivität von 91 % für den Nachweis von Nebennierenadenomen. Der Parameter NIC könnte ebenfalls zur Differenzierung von Nebennierenadenomen und Nebennierenmetastasen beitragen. Es konnten deutlich höhere Mittelwerte für den Parameter NIC in Nebennierenadenomen im Vergleich zu Nebennierenmetastasen nachgewiesen werden ($p = 0,022$).

5 Literaturverzeichnis

1. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0.*, 2018 [27.09.2018]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
2. Barnes, B., J. Bertz, N. Buttman-Schweiger, J. Fiebig, S. Jordan, K. Kraywinkel, H. Niemann, E. Nowossadeck, C. Poethko-Müller, F. Prütz, P. Rattay, I. Schönfeld, A. Starker, A. Wienecke, and U. Wolf, *Epidemiologie von Krebserkrankungen*, in *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. 2016, Robert-Koch-Institut. p. 32.
3. Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E.F. Smit, C. Faivre-Finn, T.S. Mok, M. Reck, P.E. Van Schil, M.D. Hellmann, and S. Peters, *Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(5): p. 863-870.
4. de Koning, H.J., C.M. van der Aalst, P.A. de Jong, E.T. Scholten, K. Nackaerts, M.A. Heuvelmans, J.J. Lammers, C. Weenink, U. Yousaf-Khan, N. Horeweg, S. van 't Westeinde, M. Prokop, W.P. Mali, F.A.A. Mohamed Hoesein, P.M.A. van Ooijen, J. Aerts, M.A. den Bakker, E. Thunnissen, J. Verschakelen, R. Vliegthart, J.E. Walter, K. Ten Haaf, H.J.M. Groen, and M. Oudkerk, *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(6): p. 503-513.
5. Lim, S.M., H.R. Kim, J.S. Lee, K.H. Lee, Y.G. Lee, Y.J. Min, E.K. Cho, S.S. Lee, B.S. Kim, M.Y. Choi, H.S. Shim, J.H. Chung, Y. La Choi, M.J. Lee, M. Kim, J.H. Kim, S.M. Ali, M.J. Ahn, and B.C. Cho, *Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(23): p. 2613-2618.
6. Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, A.G. Robinson, R. Hui, T. Czoszi, A. Fulop, M. Gottfried, N. Peled, A. Tafreshi, S. Cuffe, M. O'Brien, S. Rao, K. Hotta, K. Vandormael, A. Riccio, J. Yang, M.C. Pietanza, and J.R. Brahmer, *Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(7): p. 537-546.
7. Gadgeel, S., D. Rodriguez-Abreu, G. Speranza, E. Esteban, E. Felip, M. Domine, R. Hui, M.J. Hochmair, P. Clingan, S.F. Powell, S.Y. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, E.B. Garon, S. Novello, B. Rubio-Viqueira, M. Boyer, T. Kurata, J.E. Gray, J. Yang, T. Bas, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, *Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(14): p. 1505-1517.
8. Spigel, D., F. De Marinis, G. Giaccone, N. Reinmuth, A. Vergnenegre, C.H. Barrios, M. Morise, E. Felip, Z.G. Andric, S. Geater, M. Özgüroğlu, S. Mocchi, M. McClelland, I. Enquist, K.M. Komatsubara, Y. Deng, H. Kuriki, X. Wen, and R.S. Herbst, *LBA78 - IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC*. *Annals of Oncology*, 2019. **30**: p. v915.
9. McCollough, C.H., S. Leng, L. Yu, and J.G. Fletcher, *Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications*. *Radiology*, 2015. **276**(3): p. 637-53.
10. Simons, D., M. Kachelriess, and H.P. Schlemmer, *Recent developments of dual-energy CT in oncology*. *Eur Radiol*, 2014. **24**(4): p. 930-9.
11. Eisenhauer, E.A., P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij, *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
12. K. Geisinger, A.L.M., A.G. Nicholson, R. Rami-Porta, W.D. Travis, *Lung cancer staging and grading*, in *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, W.D. Travis, Brambilla, E., Burke, A.P., Marx, A., Nicholson, A. G., Editor. 2015, IARC. p. 14-15.

13. Thomas Schmid, S.R., Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou, *Therapeutische Strategien bei SCLC und NSCLC*. Info Hämatologie + Onkologie, 2011. **14**(8): p. 24-34.
14. Zhong, W.Z., Q. Wang, W.M. Mao, S.T. Xu, L. Wu, Y. Shen, Y.Y. Liu, C. Chen, Y. Cheng, L. Xu, J. Wang, K. Fei, X.F. Li, J. Li, C. Huang, Z.D. Liu, S. Xu, K.N. Chen, S.D. Xu, L.X. Liu, P. Yu, B.H. Wang, H.T. Ma, H.H. Yan, X.N. Yang, Q. Zhou, Y.L. Wu, and A. investigators, *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2018. **19**(1): p. 139-148.
15. Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, A.G. Robinson, R. Hui, T. Czoszi, A. Fulop, M. Gottfried, N. Peled, A. Tafreshi, S. Cuffe, M. O'Brien, S. Rao, K. Hotta, M.A. Leiby, G.M. Lubiniecki, Y. Shentu, R. Rangwala, J.R. Brahmer, and K.-. Investigators, *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
16. Gandhi, L., D. Rodriguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, M.C. Garassino, and K.-. Investigators, *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
17. Buzug, T.M., *Röntgenstrahlung*, in *Einführung in die Computertomographie*. 2004, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 11-40.
18. Buzug, T.M., *Historie der Computertomographie*, in *Einführung in die Computertomographie*. 2004, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 41-61.
19. Jäncke, L., *Kurze Geschichte der Bildgebung*, in *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* 2005, Kohlhammer p. 12-21.
20. Zhang, L.J., G.F. Yang, S.Y. Wu, J. Xu, G.M. Lu, and U.J. Schoepf, *Dual-energy CT imaging of thoracic malignancies*. Cancer Imaging, 2013. **13**(1): p. 81-91.
21. Erasmus, J.J., J.E. Connolly, H.P. McAdams, and V.L. Roggli, *Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions*. Radiographics, 2000. **20**(1): p. 43-58.
22. Sieren, J.C., Y. Ohno, H. Koyama, K. Sugimura, and G. McLennan, *Recent technological and application developments in computed tomography and magnetic resonance imaging for improved pulmonary nodule detection and lung cancer staging*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(6): p. 1353-69.
23. MacMahon, H., D.P. Naidich, J.M. Goo, K.S. Lee, A.N.C. Leung, J.R. Mayo, A.C. Mehta, Y. Ohno, C.A. Powell, M. Prokop, G.D. Rubin, C.M. Schaefer-Prokop, W.D. Travis, P.E. Van Schil, and A.A. Bankier, *Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017*. Radiology, 2017. **284**(1): p. 228-243.
24. Maataoui, A., T.J. Vogl, V. Jacobi, and M.F. Khan, *Diagnostic accuracy of CT readings on coin lesions in the lung as compared with transthoracic CT-guided needle biopsy results*. Pneumologie, 2012. **66**(7): p. 432-6.
25. Yang, R.M., L. Li, X.H. Wei, Y.M. Guo, Y.H. Huang, L.S. Lai, A.M. Chen, G.S. Liu, W.F. Xiong, L.P. Luo, and X.Q. Jiang, *Differentiation of central lung cancer from atelectasis: comparison of diffusion-weighted MRI with PET/CT*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e60279.
26. Toloza, E.M., L. Harpole, and D.C. McCrory, *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence*. Chest, 2003. **123**(1): p. 137-146.
27. Pirroni, T., G. Macis, G. Sallustio, L.M. Minordi, P. Granone, F.M. Vecchio, and P. Marano, *Evaluation of the "N" factor in nonsmall cell lung cancer. Correlation between computerized tomography and pathologic anatomy*. Radiol Med, 2000. **99**(5): p. 340-6.
28. Kirchner, J., M. Broll, P. Muller, N. Pomjanski, S. Biesterfeld, D. Liermann, and R. Kickuth, *CT differentiation of enlarged mediastinal lymph node due to anthracosis from metastatic lymphadenopathy: a comparative study proven by endobronchial US-guided transbronchial needle aspiration*. Diagn Interv Radiol, 2015. **21**(2): p. 128-33.

29. Silvestri, G.A., A.V. Gonzalez, M.A. Jantz, M.L. Margolis, M.K. Gould, L.T. Tanoue, L.J. Harris, and F.C. Detterbeck, *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. 211-250.
30. de Langen, A.J., P. Raijmakers, I. Riphagen, M.A. Paul, and O.S. Hoekstra, *The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(1): p. 26-9.
31. Anagnostis, P., A. Karagiannis, K. Tziomalos, A.I. Kakafika, V.G. Athyros, and D.P. Mikhailidis, *Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge*. Hormones (Athens), 2009. **8**(3): p. 163-84.
32. Chiou, V.L. and M. Burotto, *Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors*. J Clin Oncol, 2015. **33**(31): p. 3541-3.
33. Park, K., C.J. Yu, S.W. Kim, M.C. Lin, V. Sriuranpong, C.M. Tsai, J.S. Lee, J.H. Kang, K.C. Chan, P. Perez-Moreno, P. Button, M.J. Ahn, and T. Mok, *First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study*. JAMA Oncol, 2016. **2**(3): p. 305-12.
34. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 52-60.
35. Kim, M.N., B.K. Kim, K.H. Han, and S.U. Kim, *Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **9**(3): p. 335-48.
36. Choi, H., C. Charnsangavej, S.C. Faria, H.A. Macapinlac, M.A. Burgess, S.R. Patel, L.L. Chen, D.A. Podoloff, and R.S. Benjamin, *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1753-9.
37. Antoch, G., J. Kanja, S. Bauer, H. Kuehl, K. Renzing-Koehler, J. Schuette, A. Bockisch, J.F. Debatin, and L.S. Freudenberg, *Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors*. J Nucl Med, 2004. **45**(3): p. 357-65.
38. Chaft, J.E., G.R. Oxnard, C.S. Sima, M.G. Kris, V.A. Miller, and G.J. Riely, *Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(19): p. 6298-303.
39. Seymour, L., J. Bogaerts, A. Perrone, R. Ford, L.H. Schwartz, S. Mandrekar, N.U. Lin, S. Litiere, J. Dancey, A. Chen, F.S. Hodi, P. Therasse, O.S. Hoekstra, L.K. Shankar, J.D. Wolchok, M. Ballinger, C. Caramella, E.G.E. de Vries, and R.w. group, *iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics*. Lancet Oncol, 2017. **18**(3): p. e143-e152.
40. Persigehl, T., S. Lennartz, and L.H. Schwartz, *iRECIST: how to do it*. Cancer Imaging, 2020. **20**(1): p. 2.
41. Hodi, F.S., W.J. Hwu, R. Kefford, J.S. Weber, A. Daud, O. Hamid, A. Patnaik, A. Ribas, C. Robert, T.C. Gangadhar, A.M. Joshua, P. Hersey, R. Dronca, R. Joseph, D. Hille, D. Xue, X.N. Li, S.P. Kang, S. Ebbinghaus, A. Perrone, and J.D. Wolchok, *Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab*. J Clin Oncol, 2016. **34**(13): p. 1510-7.
42. Liang, H., Y. Xu, M. Chen, W. Zhong, M. Wang, and J. Zhao, *Patterns of response in metastatic NSCLC during PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy: Comparison of the RECIST 1.1 and iRECIST criteria*. Thorac Cancer, 2020. **11**(4): p. 1068-1075.
43. Erasmus, J.J., G.W. Gladish, L. Broemeling, B.S. Sabloff, M.T. Truong, R.S. Herbst, and R.F. Munden, *Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response*. J Clin Oncol, 2003. **21**(13): p. 2574-82.

44. Chen, M.L., X.T. Li, Y.Y. Wei, L.P. Qi, and Y.S. Sun, *Can spectral computed tomography imaging improve the differentiation between malignant and benign pulmonary lesions manifesting as solitary pure ground glass, mixed ground glass, and solid nodules?* Thorac Cancer, 2019. **10**(2): p. 234-242.
45. Hou, W.S., H.W. Wu, Y. Yin, J.J. Cheng, Q. Zhang, and J.R. Xu, *Differentiation of lung cancers from inflammatory masses with dual-energy spectral CT imaging.* Acad Radiol, 2015. **22**(3): p. 337-44.
46. Connolly, M.J., M.D.F. McInnes, M. El-Khodary, T.A. McGrath, and N. Schieda, *Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma: A systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol, 2017. **27**(10): p. 4324-4335.
47. Nagayama, Y., T. Inoue, S. Oda, S. Tanoue, T. Nakaura, O. Ikeda, and Y. Yamashita, *Adrenal Adenomas versus Metastases: Diagnostic Performance of Dual-Energy Spectral CT Virtual Noncontrast Imaging and Iodine Maps.* Radiology, 2020. **296**(2): p. 324-332.
48. Yang, L., G. Shi, T. Zhou, Y. Li, and Y. Li, *Quantification of the Iodine Content of Perigastric Adipose Tissue by Dual-Energy CT: A Novel Method for Preoperative Diagnosis of T4-Stage Gastric Cancer.* PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0136871.
49. Li, X., X. Meng, and Z. Ye, *Iodine quantification to characterize primary lesions, metastatic and non-metastatic lymph nodes in lung cancers by dual energy computed tomography: An initial experience.* Eur J Radiol, 2016. **85**(6): p. 1219-23.
50. Yang, F., J. Dong, X. Wang, X. Fu, and T. Zhang, *Non-small cell lung cancer: Spectral computed tomography quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastatic lymph nodes.* Eur J Radiol, 2017. **89**: p. 129-135.
51. Pan, Z., L. Pang, B. Ding, C. Yan, H. Zhang, L. Du, B. Wang, Q. Song, K. Chen, and F. Yan, *Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging.* PLoS One, 2013. **8**(2): p. e53651.
52. Al-Najami, I., R.G. Beets-Tan, G. Madsen, and G. Baatrup, *Dual-Energy CT of Rectal Cancer Specimens: A CT-based Method for Mesorectal Lymph Node Characterization.* Dis Colon Rectum, 2016. **59**(7): p. 640-7.
53. Tawfik, A.M., A.A. Razeq, J.M. Kerl, N.E. Nour-Eldin, R. Bauer, and T.J. Vogl, *Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes.* Eur Radiol, 2014. **24**(3): p. 574-80.
54. Li, R., J. Li, X. Wang, P. Liang, and J. Gao, *Detection of gastric cancer and its histological type based on iodine concentration in spectral CT.* Cancer Imaging, 2018. **18**(1): p. 42.
55. Gong, H.X., K.B. Zhang, L.M. Wu, B.F. Baigorri, Y. Yin, X.C. Geng, J.R. Xu, and J. Zhu, *Dual Energy Spectral CT Imaging for Colorectal Cancer Grading: A Preliminary Study.* PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0147756.
56. Chuang-Bo, Y., H. Tai-Ping, D. Hai-Feng, J. Yong-Jun, Z. Xi-Rong, M. Guang-Ming, R. Chenglong, W. Jun, and Y. Yong, *Quantitative assessment of the degree of differentiation in colon cancer with dual-energy spectral CT.* Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(11): p. 2591-2596.
57. Lin, L.Y., Y. Zhang, S.T. Suo, F. Zhang, J.J. Cheng, and H.W. Wu, *Correlation between dual-energy spectral CT imaging parameters and pathological grades of non-small cell lung cancer.* Clin Radiol, 2018. **73**(4): p. 412 e1-412 e7.
58. Jia, Y., X. Xiao, Q. Sun, and H. Jiang, *CT spectral parameters and serum tumour markers to differentiate histological types of cancer histology.* Clin Radiol, 2018. **73**(12): p. 1033-1040.
59. Zhang, Z., H. Zou, A. Yuan, F. Jiang, B. Zhao, Y. Liu, J. Chen, M. Zuo, and L. Gong, *A Single Enhanced Dual-Energy CT Scan May Distinguish Lung Squamous Cell Carcinoma From Adenocarcinoma During the Venous phase.* Acad Radiol, 2020. **27**(5): p. 624-629.
60. Li, M., L. Zhang, W. Tang, Y.J. Jin, L.L. Qi, and N. Wu, *Identification of epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma using dual-energy spectral computed tomography.* Eur Radiol, 2019. **29**(6): p. 2989-2997.
61. Al-Najami, I., H.C. Drue, R. Steele, and G. Baatrup, *Dual energy CT - a possible new method to assess regression of rectal cancers after neoadjuvant treatment.* J Surg Oncol, 2017. **116**(8): p. 984-988.

62. Tang, L., Z.Y. Li, Z.W. Li, X.P. Zhang, Y.L. Li, X.T. Li, Z.L. Wang, J.F. Ji, and Y.S. Sun, *Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression*. Clin Radiol, 2015. **70**(11): p. 1198-204.
63. Fehrenbach, U., F. Feldhaus, J. Kahn, G. Boning, M.H. Maurer, D. Renz, N. Frost, and F. Streitparth, *Tumour response in non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy - Can spectral CT predict recurrence?* J Med Imaging Radiat Oncol, 2019. **63**(5): p. 641-649.
64. Ren, Y., Y. Jiao, W. Ge, L. Zhang, Y. Hua, C. Li, W. Zhai, X. Tang, W. He, M. Fang, and X. Zheng, *Dual-Energy Computed Tomography-Based Iodine Quantitation for Response Evaluation of Lung Cancers to Chemoradiotherapy/Radiotherapy: A Comparison With Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Based Positron Emission Tomography/Computed Tomography Response Evaluation Criterion in Solid Tumors*. J Comput Assist Tomogr, 2018. **42**(4): p. 614-622.
65. Baxa, J., T. Matouskova, G. Krakorova, B. Schmidt, T. Flohr, M. Sedlmair, J. Bejcek, and J. Ferda, *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**(8): p. 2828-36.
66. Uhrig, M., M. Sedlmair, H.P. Schlemmer, J.C. Hassel, and M. Ganten, *Monitoring targeted therapy using dual-energy CT: semi-automatic RECIST plus supplementary functional information by quantifying iodine uptake of melanoma metastases*. Cancer Imaging, 2013. **13**(3): p. 306-13.
67. Fehrenbach, U., J. Kahn, G. Boning, F. Feldhaus, K. Merz, N. Frost, M.H. Maurer, D. Renz, B. Hamm, and F. Streitparth, *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**(6): p. 456-466.
68. Fraioli, F., M. Anzidei, G. Serra, S. Liberali, A. Fiorelli, F. Zaccagna, F. Longo, M. Anile, and C. Catalano, *Whole-tumour CT-perfusion of unresectable lung cancer for the monitoring of anti-angiogenetic chemotherapy effects*. Br J Radiol, 2013. **86**(1029): p. 20120174.
69. Chandarana, H., A.J. Megibow, B.A. Cohen, R. Srinivasan, D. Kim, C. Leidecker, and M. Macari, *Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(6): p. W693-700.
70. Li, Y., G. Shi, S. Wang, S. Wang, and R. Wu, *Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with VX2 residual tumour in rabbits after radiofrequency ablation*. Br J Radiol, 2013. **86**(1029): p. 20130143.
71. Mountain, C.F. and C.M. Dresler, *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1718-23.
72. Bryant, A.S. and R.J. Cerfolio, *The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(3): p. 1016-20.
73. Postmus, P.E., K.M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D.A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu, S. Peters, and E.G. Committee, *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.
74. Fischer, B.M., J. Mortensen, H. Hansen, P. Vilmann, S.S. Larsen, A. Loft, A.K. Bertelsen, J. Ravn, P. Clementsen, A. Hoegholm, K.R. Larsen, A. Dirksen, B.G. Skov, M. Krasnik, L. Hojgaard, and U. Lassen, *Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial*. Thorax, 2011. **66**(4): p. 294-300.
75. Huda, W., *Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations*. Proc Am Thorac Soc, 2007. **4**(4): p. 316-20.
76. Berquist, T.H., P.B. Bailey, D.A. Cortese, and W.E. Miller, *Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion*. Mayo Clin Proc, 1980. **55**(8): p. 475-81.
77. Jamali, S., N. Michoux, E. Coche, and C.A. Dragean, *Virtual unenhanced phase with spectral dual-energy CT: Is it an alternative to conventional true unenhanced phase for abdominal tissues?* Diagn Interv Imaging, 2019. **100**(9): p. 503-511.

78. Kim, Y.K., B.K. Park, C.K. Kim, and S.Y. Park, *Adenoma characterization: adrenal protocol with dual-energy CT*. Radiology, 2013. **267**(1): p. 155-63.
79. Boning, G., P. Jahnke, F. Feldhaus, U. Fehrenbach, J. Kahn, B. Hamm, and F. Streitparth, *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**(3): p. 424-431.
80. Papadakis, A.E. and J. Damilakis, *Fast kVp-switching dual energy contrast-enhanced thorax and cardiac CT: A phantom study on the accuracy of iodine concentration and effective atomic number measurement*. Med Phys, 2017. **44**(9): p. 4724-4735.
81. Euler, A., J. Solomon, M.A. Mazurowski, E. Samei, and R.C. Nelson, *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**(4): p. 2069-2078.
82. Chen, X., Y. Xu, J. Duan, C. Li, H. Sun, and W. Wang, *Correlation of iodine uptake and perfusion parameters between dual-energy CT imaging and first-pass dual-input perfusion CT in lung cancer*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(28): p. e7479.
83. Jacobsen, M.C., D. Schellingerhout, C.A. Wood, E.P. Tamm, M.C. Godoy, J. Sun, and D.D. Cody, *Intermanufacturer Comparison of Dual-Energy CT Iodine Quantification and Monochromatic Attenuation: A Phantom Study*. Radiology, 2018. **287**(1): p. 224-234.
84. Patel, B.N., F. Vernuccio, M. Meyer, B. Godwin, M. Rosenberg, N. Rudnick, S. Haring, R. Nelson, J.C. Ramirez-Giraldo, A. Farjat, and D. Marin, *Dual-Energy CT Material Density Iodine Quantification for Distinguishing Vascular From Nonvascular Renal Lesions: Normalization Reduces Intermanufacturer Threshold Variability*. AJR Am J Roentgenol, 2019. **212**(2): p. 366-376.
85. Purysko, A.S., A.N. Primak, M.E. Baker, N.A. Obuchowski, E.M. Remer, B. John, and B.R. Herts, *Comparison of radiation dose and image quality from single-energy and dual-energy CT examinations in the same patients screened for hepatocellular carcinoma*. Clin Radiol, 2014. **69**(12): p. e538-44.
86. Lenga, L., F. Trapp, M.H. Albrecht, J.L. Wichmann, A.A. Johnson, I. Yel, T. D'Angelo, C. Booz, T.J. Vogl, and S.S. Martin, *Single- and dual-energy CT pulmonary angiography using second- and third-generation dual-source CT systems: comparison of radiation dose and image quality*. Eur Radiol, 2019. **29**(9): p. 4603-4612.
87. Boning, G., F. Feldhaus, S. Adelt, J. Kahn, U. Fehrenbach, and F. Streitparth, *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**(4): p. 425-432.
88. Lenga, L., D. Leithner, J.L. Peterke, M.H. Albrecht, T. Gudauskas, T. D'Angelo, C. Booz, R. Hammerstingl, T.J. Vogl, S.S. Martin, and J.L. Wichmann, *Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Contrast-Enhanced Dual-Source CT of the Chest: Single-Versus Dual-Energy and Second-Versus Third-Generation Technology*. AJR Am J Roentgenol, 2019. **212**(4): p. 741-747.
89. Chae, E.J., J.W. Song, J.B. Seo, B. Krauss, Y.M. Jang, and K.S. Song, *Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience*. Radiology, 2008. **249**(2): p. 671-81.
90. Zhang, Y., J. Cheng, X. Hua, M. Yu, C. Xu, F. Zhang, J. Xu, and H. Wu, *Can Spectral CT Imaging Improve the Differentiation between Malignant and Benign Solitary Pulmonary Nodules?* PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0147537.
91. Lin, L., J. Cheng, D. Tang, Y. Zhang, F. Zhang, J. Xu, H. Jiang, and H. Wu, *The associations among quantitative spectral CT parameters, Ki-67 expression levels and EGFR mutation status in NSCLC*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 3436.
92. Canellas, R., S. Digumarthy, A. Tabari, A. Otrakji, S. McDermott, E.J. Flores, and M. Kalra, *Radiation dose reduction in chest dual-energy computed tomography: effect on image quality and diagnostic information*. Radiol Bras, 2018. **51**(6): p. 377-384.

93. Swinson, D.E., J.L. Jones, D. Richardson, G. Cox, J.G. Edwards, and K.J. O'Byrne, *Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables*. *Lung Cancer*, 2002. **37**(3): p. 235-40.
94. Al-Nafussi and D.E. Hughes, *Histological Diagnosis of Tumours by Pattern Analysis an A–Z Guide*. 1997, London: Hodder Arnold Publication.
95. Iwano, S., R. Ito, H. Umakoshi, S. Ito, and S. Naganawa, *Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation*. *Br J Radiol*, 2015. **88**(1055): p. 20150224.
96. Aoki, M., Y. Takai, Y. Narita, K. Hirose, M. Sato, H. Akimoto, H. Kawaguchi, Y. Hatayama, H. Miura, and S. Ono, *Correlation between tumor size and blood volume in lung tumors: a prospective study on dual-energy gemstone spectral CT imaging*. *J Radiat Res*, 2014. **55**(5): p. 917-23.
97. Zhang, L.J., S. Wu, M. Wang, L. Lu, B. Chen, L. Jin, J. Wang, A.C. Larson, and G.M. Lu, *Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: Comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings*. *Eur J Radiol*, 2012. **81**(8): p. 1766-75.
98. Zhang, L.J., Y.E. Zhao, S.Y. Wu, B.M. Yeh, C.S. Zhou, X.B. Hu, Q.J. Hu, and G.M. Lu, *Pulmonary embolism detection with dual-energy CT: experimental study of dual-source CT in rabbits*. *Radiology*, 2009. **252**(1): p. 61-70.
99. Ping, W., W.Y. Jiang, W.S. Chen, W. Sun, and X.N. Fu, *Expression and significance of hypoxia inducible factor-1alpha and lysyl oxidase in non-small cell lung cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013. **14**(6): p. 3613-8.
100. Lin, J.Z., L. Zhang, C.Y. Zhang, L. Yang, H.N. Lou, and Z.G. Wang, *Application of Gemstone Spectral Computed Tomography Imaging in the Characterization of Solitary Pulmonary Nodules: Preliminary Result*. *J Comput Assist Tomogr*, 2016. **40**(6): p. 907-911.
101. Liu, Y., M. Bellomi, G. Gatti, and X. Ping, *Accuracy of computed tomography perfusion in assessing metastatic involvement of enlarged axillary lymph nodes in patients with breast cancer*. *Breast Cancer Res*, 2007. **9**(4): p. R40.
102. Bisdas, S., M. Baghi, A. Smolarz, N.C. Pihno, T. Lehnert, R. Knecht, M.G. Mack, T.J. Vogl, S. Tuerkay, and T.S. Koh, *Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies*. *Invest Radiol*, 2007. **42**(3): p. 172-9.
103. Spira, D., M. Wecker, S.M. Spira, J. Hetzel, W. Spengler, A. Sauter, and M. Horger, *Does volume perfusion computed tomography enable differentiation of metastatic and non-metastatic mediastinal lymph nodes in lung cancer patients? A feasibility study*. *Cancer Imaging*, 2013. **13**(3): p. 323-31.
104. Riihimaki, M., A. Hemminki, M. Fallah, H. Thomsen, K. Sundquist, J. Sundquist, and K. Hemminki, *Metastatic sites and survival in lung cancer*. *Lung Cancer*, 2014. **86**(1): p. 78-84.
105. Ho, L.M., D. Marin, A.M. Neville, H.X. Barnhart, R.T. Gupta, E.K. Paulson, and D.T. Boll, *Characterization of adrenal nodules with dual-energy CT: can virtual unenhanced attenuation values replace true unenhanced attenuation values? AJR Am J Roentgenol*, 2012. **198**(4): p. 840-5.
106. Helck, A., N. Hummel, F.G. Meinel, T. Johnson, K. Nikolaou, and A. Graser, *Can single-phase dual-energy CT reliably identify adrenal adenomas? Eur Radiol*, 2014. **24**(7): p. 1636-42.
107. Gnannt, R., M. Fischer, R. Goetti, C. Karlo, S. Leschka, and H. Alkadhi, *Dual-energy CT for characterization of the incidental adrenal mass: preliminary observations*. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **198**(1): p. 138-44.
108. Ilias, I., A. Sahdev, R.H. Reznick, A.B. Grossman, and K. Pacak, *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods*. *Endocr Relat Cancer*, 2007. **14**(3): p. 587-99.
109. Wang, J., K. Welch, L. Wang, and F.M. Kong, *Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. *Clin Lung Cancer*, 2012. **13**(2): p. 81-9.

110. Hellwig, D., R.P. Baum, and C. Kirsch, *FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review*. *Nuklearmedizin*, 2009. **48**(2): p. 59-69, quiz N8-9.
111. Mery, C.M., A.N. Pappas, R. Bueno, S.J. Mentzer, J.M. Lukanich, D.J. Sugarbaker, and M.T. Jaklitsch, *Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule*. *Chest*, 2004. **125**(6): p. 2175-81.
112. Sim, Y.T., Y.G. Goh, M.F. Dempsey, S. Han, and F.W. Poon, *PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology*. *Lung*, 2013. **191**(6): p. 625-32.
113. Wu, Q., W. Luo, Y. Zhao, F. Xu, and Q. Zhou, *The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis*. *Nucl Med Commun*, 2017. **38**(12): p. 1117-1124.
114. Platzek, I., D. Sieron, V. Plodeck, A. Borkowetz, M. Laniado, and R.T. Hoffmann, *Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis*. *Eur Radiol*, 2019. **29**(2): p. 806-817.

6 Anhang

6.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Angela Merz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluierung der Dual-Energy Computertomographie zur Beurteilung Nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome“ - „Analysis of dual-energy computed tomography to evaluate Non Small Cell Lung Cancer“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, Unterschrift

6.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Katharina Angela Merz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

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 June.**

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der Datensätze (Detektion von Primärtumoren, Metastasen, Rundherden, Lymphknoten und Nebennierenraumforderungen sowie Vermessung der Läsionen und Ermittlung der spektralen Parameter mittels „AW Server Gemstone Spectral Imaging Viewer“)
- Erhebung klinischer Patient*innendaten
- Aufarbeitung und Auswertung der erhobenen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

6.3 Lebenslauf

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

6.4. Publikationen

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 Jun;74(6):456-466.

6.5 Danksagung

Das Erstellen dieser Arbeit wurde mir aufgrund der Unterstützung zahlreicher Personen ermöglicht, welchen ich hiermit meinen größten Dank aussprechen möchte.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Florian Streitparth für das Ermöglichen der Promotionsarbeit und die ausgezeichnete Betreuung. Des Weiteren möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Uli Fehrenbach, der zu jeder Zeit geduldig alle meine Fragen beantwortete und mir bei Problemen immer zur Seite stand, einen großen Dank aussprechen. Vielen Dank für die großartige Unterstützung. Ein besonderes Dankschön gilt meinen Eltern und meiner mittlerweile verstorbenen Oma. Eure Unterstützung ermöglichten es mir, Medizin zu studieren und diese Promotionsarbeit zu erstellen - danke, dass ihr auch in Phasen des Zweifels immer an mich geglaubt habt. Weiterhin möchte ich meinen Freund*innen, insbesondere Jan-Philipp Vathauer, für die Unterstützung und die vielen ermutigenden Worte danken.