

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. ANDREAS SCHREYER  
RADIOLOGIE

Vergleich verkürzter MR-Protokolle mit Standardprotokollen zur Verlaufsbeurteilung  
von Patienten mit bekannter Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Benedikt Eckl

2022



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. ANDREAS SCHREYER  
RADIOLOGIE

Vergleich verkürzter MR-Protokolle mit Standardprotokollen zur Verlaufsbeurteilung  
von Patienten mit bekannter Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Benedikt Eckl

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas G. Schreyer  
2. Berichterstatter: PD Dr. Christina Hart  
Tag der mündlichen Prüfung: 11.08.2022

für Mina

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt	8
1. Einleitung	10
1.1 Bildgebung der Leber – eine Übersicht	10
1.1.1 Ultraschall	11
1.1.2 Computertomographie	12
1.1.3 Magnetresonanztomographie	13
1.2 Kolorektales Karzinom und hepatische Metastasierung	15
1.3 Gd-EOB-DTPA als hepatozytenspezifisches MRT-Kontrastmittel	17
1.4 Darstellung einer hepatischen Metastasierung mit Gd-EOB-DTPA	21
1.5 Einteilung nach RECIST	23
1.6 Kostenfaktor Gd-EOB-DTPA	25
1.7 Fragestellung	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.2 Datenerhebung	30
2.3 Auswertung	32
2.4 Statistische Methoden	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	35
3.2 Zeitintervall zwischen MRT-Untersuchungen	36
3.3 Anzahl der Metastasen	37
3.4 Verlauf nach RECIST	39
3.5 Linker Leberlappen frei	40
3.6 Rechter Leberlappen frei	41
3.7 Kapselbeteiligung	42
3.8 Gefäßinvasion	44
3.9 Relevante Nebenbefunde	46
3.10 Alle Kriterien	48
3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4. Diskussion	53
4.1 Schlussfolgerungen	53

4.2 Vergleichbare Studien mit verkürzten Protokollen	54
4.2.1 Verkürzte Protokolle bei hepatischer Metastasierung	54
4.2.2 Verkürzte Protokolle beim hepatozellulären Karzinom	59
4.2.3 Verkürzte Protokolle bei anderen Organen	64
4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Modalitäten	65
4.4 Limitationen der Studie	68
4.5 Realitätsbezug und Blick in die Zukunft	70
5. Zusammenfassung	73
6. Anhang	75
7. Literaturverzeichnis	79
8. Danksagung	85
9. Lebenslauf	86
10. Erklärung	87

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
AUC	Area Under the Curve
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AG	Aktiengesellschaft
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CE	contrast enhanced
CEUS	contrast enhanced ultrasound
cm	Zentimeter
cMOAT	canalicular Multispecific Organic Anion Transporter
CT	Computertomographie
DWI	Diffusionswichtung
ECCM	extrazelluläres Kontrastmittel
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG	Fluordesoxyglucose
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
FOM	Figures Of Merit
Gd	Gadolinium
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure
HASTE	Half-fourier Acquired Single-shot Turbo spin Echo
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
Kg	Körpergewicht
KIS	Krankenhausinformationssystem
KRK	kolorektales Karzinom



LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
mg	Milligramm
Mhz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MPCT	mehrphasische Computertomographie
MR	Magnetresonanz
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
NaCl	Natriumchlorid
OATP1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronenemissionstomographie
pH	potentia Hydrogenii, Wasserstoffionenexponent
PPV	Positive Predictive Value
PSA	prostataspezifisches Antigen
PV	portalvenös
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
sec	Sekunde
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPIO	SupraParagnetic Iron Oxides
T	Time
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
T1w	in T1-Zeit gewichtet

T2w	in T2-Zeit gewichtet
T2*	T2-gewichtete Gradientenechosequenz
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
USA	United States of America
V.	Vena
VFA	Variable Flip Angle
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

## Abstrakt

### **Ziel:**

Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der alleinigen axialen hepatobiliären Phase 20 min (Minuten) nach intravenöser Applikation von Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethyltriaminpentaessigsäure) mit dem Standardprotokoll einer umfassenden Untersuchung zum Verlauf bei Patienten mit bekannter Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom.

### **Material und Methoden:**

47 Patienten (Durchschnittsalter 61 Jahre, 11 weiblich) mit bekanntem kolorektalen Karzinom und gesicherter hepatischer Metastasierung sowie insgesamt 58 MRT (Magnetresonanztomographie)-Untersuchungen wurden retrospektiv für diese monozentrische Studie herangezogen. Die Bildakquisition erfolgte im Zeitraum von 10/2002 bis 10/2018. Verwendet wurde das hepatozytenspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen den Verlaufs-MRT-Untersuchungen betrug 148 Tage. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgte durch einen Facharzt für Radiologie mit zwei Jahren Erfahrung in der MRT-Diagnostik in zwei getrennten Sitzungen im Abstand von zwei Wochen. In der ersten Sitzung wurden alle Sequenzen einer umfassenden klinischen kontrastgestützten MRT-Routineuntersuchung evaluiert, in der zweiten lediglich die axiale hepatozytenspezifische Phase 20 min nach i.v. (intravenöser) Kontrastmittelapplikation. Folgende Parameter wurden erfasst: Anzahl der Metastasen, Verlauf nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), linker Leberlappen frei, rechter Leberlappen frei, Kapselbeteiligung, Gefäßinvasion und relevante Nebenbefunde. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des McNemar-Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 %.

### **Ergebnisse:**

Hinsichtlich des Kriteriums „Anzahl der Metastasen“ bestand eine Übereinstimmung zwischen beiden Protokollen in 55 von 58 Fällen ( $p = 0,25$ ).

Nach RECIST-Kriterien kam es im Verlauf zwischen der jeweiligen Voruntersuchung und der aktuellsten MRT bei beiden Protokollen bei 12 Patienten zu einer kompletten Remission, bei 7 zu einer partiellen Remission, bei 19 zu einer unveränderten Situation und bei 20 zu einem

Fortschreiten der Erkrankung.

Bezüglich des Kriteriums „linker Leberlappen frei“ erfolgte bei beiden Protokollen eine Bejahung in 31 Fällen und eine Verneinung in 22 Fällen. In 5 Fällen war der linke Leberlappen reseziert.

Das Kriterium „rechter Leberlappen frei“ betreffend erfolgte bei beiden Protokollen eine Bejahung in 25 Fällen und eine Verneinung in 23 Fällen. In 10 Fällen war der rechte Leberlappen reseziert.

Beim Kriterium „Kapselbeteiligung“ erfolgte eine Bejahung im umfassenden Protokoll in 23 Fällen, in der alleinigen hepatobiliären Phase in 21 Fällen ( $p = 0,48$ ).

In Hinsicht auf das Kriterium „Gefäßinvasion“ erfolgte eine Bejahung im umfassenden Protokoll in 19 Fällen, in der alleinigen hepatobiliären Phase in 18 Fällen ( $p = 1$ ).

In Bezug auf das Kriterium „relevante Nebenbefunde“ bestand eine Übereinstimmung zwischen beiden Protokollen in 57 von 58 Fällen ( $p = 1$ ).

### **Schlussfolgerung:**

Anhand der gewonnenen Ergebnisse lässt sich folgern, dass es möglich ist, Patienten mit bekannter hepatischer Metastasierung bei kolorektalem Karzinom im Verlauf mit der alleinigen hepatobiliären Phase 20 min nach KM (Kontrastmittel)-Applikation zu untersuchen ohne Einbußen bei der diagnostischen Leistung hinnehmen zu müssen. Legt man fest, dass alle oben genannten Kriterien gleichzeitig übereinstimmen müssen, so lässt sich die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % noch ablehnen, auf einem Niveau von 1 % jedoch nicht mehr.

### **Kernaussage:**

Soll eine bekannte hepatische Metastasierung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Verlauf kontrolliert werden, so ist eine Sequenz in axialer Schichtung in hepatobiliärer Phase 20 min nach Applikation von Gd-EOB-DTPA ausreichend.

# 1. Einleitung

## 1.1 Bildgebung der Leber – eine Übersicht

Bei der Bildgebung der Leber kam es in den letzten Jahrzehnten zu fortlaufend neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit einer verbesserten Detektion und Charakterisierung von Läsionen einhergeht. Neben Optimierungen auf dem Teilgebiet der Gerätetechnik wurden insbesondere neue Methoden der Kontrastmittelzusammensetzung eingeführt. Durch diese Fortentwicklung kam es zu einer zunehmenden Forderung nach bildgebender Diagnostik (1) und zu insgesamt zunehmenden Untersuchungszahlen (2). Die Bildgebung der Leber unterliegt auch heute noch einer raschen Entwicklung, deren neueste Erkenntnisse einer Erprobung in der klinischen Praxis bedürfen. Eine Vielzahl an neu entwickelten MRT-Sequenzen wird oftmals den Untersuchungsprotokollen hinzugefügt ohne ausreichende Rücksicht auf Untersuchungszeit, Patientenkomfort und Kosten. So stellt sich die Frage, inwieweit auf bestimmte Akquisitionen, z.B. aufgrund von Redundanz, verzichtet werden kann.

Bei der Befundung sollte sich stets bewusst gemacht werden, dass das korrekte Erkennen von Anzahl, Größe und Verteilung der Pathologien ganz unmittelbaren Einfluss auf das weitere Patientenmanagement hat und somit zu einer entsprechenden Therapie z.B. im Bereich der Chirurgie, durch einen minimalinvasiven Eingriff, eine Strahlentherapie oder durch Medikamente führt. Viele lokale Therapien sowie aggressivere Chirurgie benötigen eine genaue morphologische sowie funktionelle Darstellung von Leberläsionen, wobei auch die räumliche Beziehung der Läsionen zu Blutgefäßen und Gallengängen von Bedeutung ist. Neben der Primärdiagnostik kommt der radiologischen Bildgebung auch im Rahmen der Verlaufsbeurteilung und Nachsorge von Tumorpatienten eine entscheidende Bedeutung zu.

### 1.1.1 Ultraschall

Eine weit verbreitete Methode zur Darstellung des Leberparenchyms stellt der Ultraschall dar. Wegen der großen Anzahl an Ultraschallgeräten und der damit gewährleisteten guten Zugänglichkeit wird der Ultraschall auch heute noch häufig in Klinik und Praxis verwendet. Weil der Ultraschall mit Ultraschallwellen (Abdomenschallkopf ca. 3,5 bis 5 Mhz (Megahertz)) und ohne ionisierende Strahlung arbeitet, kann er nahezu bedenkenlos bei Kindern und Schwangeren verwendet werden. Ideal ist er somit auch für Hochrisikopatienten, die auf eine häufige Darstellung ihrer Pathologie im Sinne einer regelmäßigen Beobachtung angewiesen sind. Einen weiteren Vorteil stellen die geringen Kosten der Untersuchung dar. Insgesamt ist die Methode jedoch zeitaufwändig und bindet den Radiologen während der Untersuchung. Des Weiteren ist sie abhängig von der Erfahrung des Untersuchers sowie von bestimmten Patientenmerkmalen (Schallbarkeit, Adipositas, Nüchternheit, Meteorismus).

Eines der großen Probleme des Ultraschalls stellt jedoch die geringe Sensitivität bei der Detektion von Leberläsionen dar. Die S3-Leitlinie (1) empfiehlt den Ultraschall des Abdomens zwar als Basisuntersuchung des präoperativen Stagings beim kolorektalen Karzinom zur Abklärung einer Fernmetastasierung, im Falle eines unklaren Befundes oder des Verdachtes auf Fernmetastasen soll jedoch eine Computertomographie durchgeführt werden. Auch die Nachsorge erfolgt bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium (UICC (Union Internationale Contre le Cancer) II und III) zunächst nach drei Monaten mittels Computertomographie als Ausgangsbefund und dann erst halbjährlich bzw. nach 24 Monaten jährlich mittels Ultraschall.

Beim Screening des HCC (hepatozelluläres Karzinom), welches standardmäßig mit Ultraschall durchgeführt und labortechnisch mit einem möglichen Anstieg des Alpha-Fetoproteins abgeglichen wird, werden Tumoren oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt (3, 4). Ein fehlerhaftes Staging führt zu Fehlbehandlungen, die die Therapiekosten in die Höhe treiben und die Vorteile der eigentlich preisgünstigen Bildgebung wieder aufheben. Somit hat der Ultraschall mittlerweile im Rahmen des Erststagings mit der Frage nach einer hepatischen Metastasierung deutlich an Bedeutung verloren.

### 1.1.2 Computertomographie

Standardmäßig und traditionell wird das Staging bei Tumorpatienten mit Lebermetastasen auch heute noch mit Ultraschall und Computertomographie durchgeführt (1, 5). Diese zeigen dabei jedoch eine niedrige Sensitivität sowie Spezifität bei der Detektion sowie Charakterisierung von Leberläsionen im Vergleich zur MRT (6). Vorteile der Computertomographie sind eindeutig die stabile, untersucherunabhängige und schnell durchführbare Datenakquisition. Dabei kann in unter einer Minute ein lückenloser Datensatz gewonnen werden, der danach zur Nachbearbeitung mit Darstellung und Rekonstruktion des Untersuchungsvolumens in drei Ebenen zur Verfügung steht. Des Weiteren zeichnet sich die Computertomographie durch eine hohe Ortsauflösung aus, ist nahezu ubiquitär in Kliniken verfügbar und stellt eine nicht invasive Darstellungsmethode dar. So hält das ACR (American College of Radiology) die MPCT (Mehrphasencomputertomographie) sowie die CE (contrast enhanced)-MRT für die besten Methoden zur Darstellung von unklaren Leberläsionen bei chronischer Lebererkrankung (7). Die Untersuchung wird je nach Fragestellung nativ oder mit jodhaltigem Kontrastmittel mit der Möglichkeit einer dynamischen Darstellung arteriell, portalvenös und in Spätphase durchgeführt. Die Kontrastmittelapplikation erfolgt gewichtsadaptiert. Nachteile der Computertomographie sind die Strahlenexposition sowie ein im Vergleich zur MRT geringerer Weichteilkontrast (8). Laut der aktuellen S3-Leitlinie (1) hat die MRT bei der Beurteilung einer hepatischen Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms eine Sensitivität von 80 % – 88 % (Spezifität 93 % – 97 %), während die Computertomographie einen Wert von 74 % – 84 % (Spezifität 95 % – 96 %) erreicht.

### 1.1.3 Magnetresonanztomographie

Bei der MRT hervorzuheben sind insbesondere der hohe Weichteilkontrast und die Möglichkeit, mit einer Vielzahl an Sequenzen unterschiedliche Fragestellungen ganz gezielt zu beantworten. Die häufig verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sind nebenwirkungsarm, bei häufiger Kontrastmittelapplikation kann es jedoch zu einer Retention in Organen, z.B. im Ncl. (Nucleus) dentatus, kommen (9). Viele MRT-Untersuchungen lassen sich jedoch auch ohne Kontrastmittel durchführen (10). Insbesondere die Bedeutung der Diffusionswichtung wird oftmals bei der Differenzierung von Tumoren hervorgehoben (11). Mittlerweile hat die Verfügbarkeit der MRT-Bildgebung deutlich zugenommen (12). Neben einer Vielzahl neuer Sequenzen kam es zu Verbesserungen durch neue Methoden der Artefaktunterdrückung, Atemtriggerung sowie paralleler Bildgebung für eine verbesserte örtliche Auflösung. Neue Möglichkeiten gibt es auch bei der Bildnachbearbeitung im Sinne von Bildrekonstruktionen sowie bei Techniken zur Rauschunterdrückung. Dünne Schichten und eine vergrößerte Matrix führen zu einer höheren Auflösung. Diese ist jedoch durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis begrenzt (13). Gd-EOB-DTPA führt zu einer zunehmenden diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion von Lebermetastasen (14). Neben der bereits von anderen Kontrastmitteln bekannten dynamischen Bildgebung bietet Gd-EOB-DTPA zusätzlich eine funktionelle Darstellung der Hepatozyten, was unter anderem einer genauen Therapieplanung zugutekommt (15). Diese Kombination von morphologischer und funktioneller Darstellung von Leberläsionen führt zu einer höheren Sensitivität als bei der Computertomographie, insbesondere wenn die Läsionen kleiner als 1 cm (Zentimeter) sind (16). In einer multizentrischen Studie konnten präoperativ bei Patienten mit hepatischer Metastasierung 10 % mehr Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA-MRT als mit der biphasischen Spiral-CT (17) festgestellt werden.

Nachteile der Magnetresonanztomographie sind die vergleichsweise längere Untersuchungszeit und höhere Artefaktanfälligkeit. Durch eine Vielzahl angefertigter Sequenzen können einzelne Untersuchungen bis zu eine Stunde in Anspruch nehmen. Zudem verlängert eine erhöhte Anzahl an angefertigten Sequenzen die Befundungszeit. Nicht zuletzt dadurch ist die Untersuchung mit hohen Kosten verbunden. Die Bildqualität ist u.a. von der Compliance des Patienten abhängig, z.B. bei der Befolgung von Atemkommandos. Insbesondere Bewegungsartefakte können die Bildqualität und somit die Beurteilbarkeit



negativ beeinflussen. Unterschiedliche Protokolle bedingen eine Variation der Sensitivität der Untersuchung. Wie bei allen Untersuchungen ist eine richtige Befundung abhängig von der Erfahrung und dem Können des zuständigen Radiologen (18) sowie von Alter und Ausstattung des Gerätes. Ausschlusskriterien für die MRT sind eine Vielzahl an absoluten Kontraindikationen wie nicht MR-konditionierbare Herzschrittmacher, Defibrillatoren, metallische Herzklappen oder Insulinpumpen. Eine relative Kontraindikation stellt die Klaustrophobie dar, bei der die Patienten gegebenenfalls mittels Sedierung durch Midazolam oder in offenen Geräten untersucht werden können. Zu den potentiellen Risiken einer intravenösen Kontrastmittelapplikation zählt das extrem seltene Auftreten einer allergischen Reaktion und bei niereninsuffizienten Patienten die Gefahr einer nephrogen systemischen Fibrose.

## 1.2 Kolorektales Karzinom und hepatische Metastasierung

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) beträgt in Deutschland ca. 40/100.000/Jahr. Es ist das zweithäufigste Karzinom bei Männern und Frauen und die dritthäufigste Ursache für einen Krebstod weltweit (19). 90 % der kolorektalen Karzinome treten nach dem 50. Lebensjahr auf, die Inzidenz verdoppelt sich bei den über 40-Jährigen alle 10 Jahre. Zur Risikogruppe gehören Verwandte von KRK-Patienten, Patienten mit Colitis ulcerosa sowie HNPCC (hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom) und FAP (familiäre adenomatöse Polyposis). Weitere Risikofaktoren sind eine ballaststoffarme, fett- und fleischreiche Ernährung, Übergewicht sowie Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum.

Bis zu einer Distanz von 16 cm von der Anokutanlinie zum aboralen Tumorrand spricht man in Europa von einem Rektumkarzinom. Liegt der Tumor weiter proximal wird er als Kolonkarzinom bezeichnet. Je nach Tumorsitz erfolgt die lymphatische Metastasierung paraaortal, in die Beckenwand oder inguinal. Die hämatogene Metastasierung erfolgt in erster Linie in die Leber und Lunge. Mehr als 50 % aller KRK-Patienten entwickeln Lebermetastasen. Ungefähr 25 % der KRK-Patienten werden zum Zeitpunkt der Diagnose mit resektablen Lebermetastasen vorstellig (20), was einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben hat.

Die hämatogene Metastasierung folgt dem venösen Abfluss, das heißt über die V. (Vena) portae in die Leber. Beim distalen Rektumkarzinom ist auch ein direkter Weg in die Lunge über die V. cava möglich. 60 % der KRK-Patienten entwickeln Lymphknoten- oder Fernmetastasen, wobei bei 30 % die Leber als erstes Organ von der Fernmetastasierung betroffen ist (21). Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM (Tumor Nodus Metastasen)-System.

Die Symptome beim KRK sind meist uncharakteristisch. Häufig kommt es zu einer Blutbeimischung im Stuhl, zu einer plötzlichen Änderung der Stuhlgewohnheiten, zu Leistungsminderung, Müdigkeit sowie als Spätfolge zu Ileuserscheinungen (22).

Obligater Bestandteil einer präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom sollten die digital-rektale Untersuchung zur Abschätzung des Sphinktererhalts sowie eine komplette Koloskopie mit Biopsie sein. Bei inkompletter Koloskopie kann zusätzlich eine CT oder MRT entsprechend der Kolonographie erfolgen (1).

Insgesamt ist die Leber nach den Lymphknoten das am häufigsten metastatisch befallene

Organ, in einem Drittel der Fälle ist der metastatische Befall beschränkt auf die Leber. Bei einer malignen Läsion in einer nicht-zirrhotischen Leber handelt es sich in erster Linie um eine Metastase und kein hepatozelluläres Karzinom. Wichtig ist dabei die Differenzierung zwischen hypo- und hypervaskulären Metastasen, wobei beim kolorektalen Karzinom beides möglich ist. Im Falle einer hepatischen Metastasierung kommt es zu einer signifikanten Änderung des Therapieansatzes. Die Therapiemöglichkeiten sind mittlerweile vielfältig und hängen vom jeweiligen Tumorstadium ab. Deshalb ist eine exakte Detektion ohne Über-/Unterdiagnose für eine individuelle Patientenbehandlung von großer Bedeutung. Bei einem disseminierten Befall gab es früher nur die Möglichkeit einer chemotherapeutischen Behandlung, jetzt werden auch neuere Methoden wie die Radiofrequenzablation, Immuntherapien, Bestrahlung sowie minimal-invasive Therapien angeboten. Als ultima ratio kann eine Lebertransplantation als Therapie mit kurativem Ansatz durchgeführt werden.

### 1.3 Gd-EOB-DTPA als hepatozytenspezifisches MR-Kontrastmittel

Gd-EOB-DTPA ist ein 2004 zugelassenes, mittlerweile millionenfach appliziertes, weit verbreitetes und damit fest etabliertes Kontrastmittel für die MRT-Bildgebung der Leber. Dabei wird ein linearer, ionischer, hydrophiler und metallischer Gd-Chelat-Komplex mit Ethoxybenzyl gekoppelt, was dem Kontrastmittel seine lipophilen Eigenschaften verleiht und die hepatobiliäre Aufnahme über ein anionisches, organisches, ATP (Adenosintriphosphat)-abhängiges Transportpolypeptid (OATP1) ermöglicht. Über diesen Transportmechanismus kann Gd-EOB-DTPA, im Gegensatz zu extrazellulären Kontrastmitteln, leberspezifisch vom Extrazellularraum in die Hepatozyten aufgenommen werden und schließlich mittels eines kanikulären, multispezifischen, organischen, anionischen Transporters (cMOAT) in die Gallengänge ausgeschieden werden. Da Bilirubin über den gleichen Transporter in die Zelle aufgenommen wird, führt ein erhöhter Bilirubinwert zu einer reduzierten Gd-EOB-DTPA-Aufnahme. Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion erfolgt die Ausscheidung zu gleichen Teilen ohne Biotransformation 50 % über die Galle und 50 % über die Nieren (23). Die biliäre Ausscheidung ist dabei oftmals bis in das Duodenum nachvollziehbar und bietet, wenn auch diese Methode bisher keine Zulassung hat, die Möglichkeit einer funktionellen biliären Darstellung von Gallenlecks, biliären Obstruktionen oder einer Cholezystitis mit komplementären Informationen zur MRCP (Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie).

Durch seine paramagnetische Wirkung kommt es durch Gd-EOB-DTPA zu einer Verkürzung der T1 (time)-Zeit. Es besitzt eine höhere T1-Relaxivität als extrazelluläres Kontrastmittel (24). Diese Relaxivität ist im menschlichen Blut aufgrund einer geringen Proteinbindung des Gd-EOB-DTPA erhöht (25), weshalb nur eine geringe Konzentration von 0,025 mmol (Millimol)/kg (Kilogramm) Kg (Körpergewicht) (vs. (versus) 0,1 mmol/kg Kg bei anderen Gd-Chelaten) nötig ist. Dies entspricht einer Menge von 0,1 ml (Milliliter)/kg Kg der Injektionsflüssigkeit.

Gd-EOB-DTPA ist in Packungen zu je 1 oder 5 Fertigspritzen aus Glas oder Kunststoff erhältlich mit einem Volumen von 10 ml Injektionslösung. Es ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit ohne erkennbare Partikel. Der Wirkstoff ist Dinatriumgadoxetat. 1 ml der Injektionslösung enthält 0,25 mmol und entsprechend 181,43 mg (Milligramm) Dinatriumgadoxetat. Die sonstigen Bestandteile sind Trinatriumcaloxetat, Trometamol,

Natriumhydroxid (zur pH (potentia Hydrogenii)-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Gd-EOB-DTPA zeichnet sich durch eine gute biologische Verträglichkeit aus. Die Nebenwirkungen sind gering, ihr Auftreten liegt unter einer Wahrscheinlichkeit von 5 %. Am häufigsten treten dabei Übelkeit, Kopfschmerz, Hitzegefühl, Blutdruckanstieg, Rückenschmerzen sowie Schwindel auf. Sehr selten kommt es zu einem anaphylaktischen Schock. Vorsicht ist geboten bei einer Allergie auf Gadoliniumpentaacetat oder sonstigen anderen bekannten Allergien, Erkrankungen des Herzens, der Blutgefäße, niedrigen Kaliumwerten, Herzrhythmusstörungen (z.B. Long-QT-Syndrom) oder bei Einnahme von Medikamenten, die den Herzrhythmus verändern sowie Rifampicin. Zu allergischen Reaktionen kann es noch Tage nach Applikation kommen (sogenannte Spätreaktion). Bei noch unklarer Datenlage sollte Gd-EOB-DTPA in der Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig angewendet werden. Bei niereninsuffizienten Patienten vor allem über 65 Jahre ist auch die Gefahr einer nephrogen systemischen Fibrose zu bedenken. Gd-EOB-DTPA besitzt eine niedrige akute Toxizität, letal ist es bei Nagetieren erst ab einer Konzentration von 7,5 mmol Gd/kg Kg, was einer um 120-mal höheren Dosis als der beim Menschen verabreichten entspricht (25).

Die dynamischen Phasen sind ähnlich darstellbar wie bei extrazellulärem Kontrastmittel (26). Das Kontrastmittel kann als Bolus injiziert werden (z.B. mit 2 ml/sec (Sekunde)) mit anschließender Gabe von ca. 30 ml isotonischer NaCl (Natriumchlorid)-Lösung zur optimalen Nutzung der Dosis. Dabei ist wegen der hohen Dosis pro Volumen und der damit verbundenen geringen applizierten Menge auf eine genaue zeitliche Abstimmung der KM-Applikation zu achten. Die Vaskularisation einer Läsion ist besonders gut in der arteriellen Phase erkennbar. Zum genauen Timing und zur korrekten Darstellung der arteriellen Phase eignen sich besonders schnelle Sequenzen. Zur Artefaktreduktion helfen spezielle Navigatorechos sowie Atemtriggerung. Während der hepatobiliären Phase ist die Kontrastmittelaufnahme sowie Ausscheidung gering, weswegen die Sequenzen über einen längeren Zeitraum mit erhöhtem SNR (Signal-to-Noise Ratio) akquiriert werden können und auf Atemanhaltekommandos verzichtet werden kann.

In der hepatobiliären Phase werden viele Läsionen aufgrund eines nicht vorhandenen OATP1 und der damit fehlenden Kontrastmittelaufnahme im Gegensatz zum extrazellulären Kontrastmittel hypointens dargestellt (23). Das gesunde Leberparenchym hingegen nimmt

Kontrastmittel auf und erscheint deutlich hyperintens, was zu einem ausgezeichneten Leber-Tumor-Kontrast führt. Der korrekte Zeitpunkt zur Durchführung der hepatobiliären Phase wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert, jedoch ist zumindest bei gesunden Patienten mit normaler Leberfunktion ein Delay von unter 20 Minuten möglich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die biliäre Ausscheidung verzögert. Der optimale Delay ist somit patientenspezifisch (27).

Die hepatobiliäre Phase wird üblicherweise mit stark T1-gewichteten schnell zu akquirierenden Sequenzen erfasst. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist dabei abhängig von der Stärke der T1-Wichtung sowie der Konzentration des Gd-EOB-DTPA. Die relativ zeitintensiven T2-gewichteten Sequenzen können auch nach Kontrastmittelapplikation angefertigt werden ohne dass es zu einer signifikanten Signaländerung kommt (28, 29). Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Gd-Konzentration nicht zu hoch gewählt wird, weil sonst T2\*-Effekte die Signalgebung stören können (30). Auch auf die Signalgebung der Diffusionswichtung zeigt die Gd-EOB-DTPA-Applikation keine relevanten Auswirkungen (31). Insgesamt hat sich also die Genauigkeit der MRT seit Einführung von Gd-EOB-DTPA deutlich verbessert, insbesondere wenn es kombiniert wird mit einer CE-CT zur zusätzlichen Detektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (32).

Läsion	nativ	T2w	arteriell	portalvenös	hepatozyten-spezifisch
Metastase	●	●	●	●	●
Hämangiom	●	○	●	○	●
Zyste	●	○	●	●	●
FNH	●	●	●	●	○
Adenom	●	●	●	●	●
HCC	●	●	○	●	●
CCC	●	●	●	●	●

Tab. 1: Typisches Signalverhalten hepatischer Läsionen mit Gd-EOB-DTPA

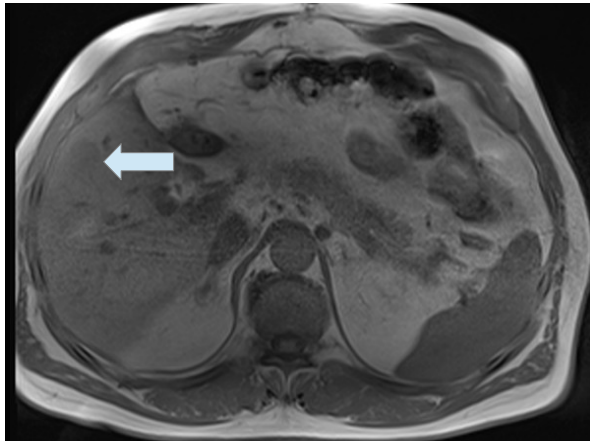
<b>Sequenz</b>	<b>Zeit nach Untersuchungsbeginn in Minuten</b>
Localizer	0
T2 HASTE (Half-fourier Acquired Single-shot Turbo spin Echo)	3
3D VIBE (Volume Interpolated Breathhold Examination) in-/opposed-phase	7
3D VIBE nativ	8
3D VIBE arteriell	11
3D VIBE portalvenös	12
T2 BLADE	15
ADC (Apparent Diffusion Coefficient)	20
3D VIBE spät	26

Tab. 2: Zeitlicher Verlauf des Sequenzprotokolls mit Gd-EOB-DTPA

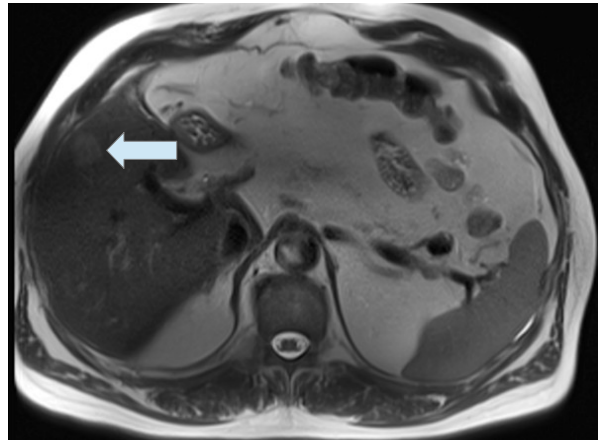
## 1.4 Darstellung einer hepatischen Metastasierung mit Gd-EOB-DTPA

Das Untersuchungsprotokoll zur MRT-Bildgebung der Leber mit Gd-EOB-DTPA besteht aus nativen und Kontrastmittel-unterstützten Sequenzen, letztere typischerweise in arterieller, portalvenöser sowie hepatobiliärer Phase. Unter Umständen lassen sich bereits in der nativen T1w-Gradientenechosequenz Metastasen detektieren, welche sich dort üblicherweise hypointens darstellen. Die Vaskularisation ist in Nativtechnik jedoch nicht beurteilbar. In der ebenfalls nativen T2-Wichtung stellen sich Metastasen als mäßig hyperintens dar, womit sich diese Sequenz sowohl zur Charakterisierung als auch zur Detektion eignet. Zysten und Hämangiome stellen sich hier deutlich hyperintens dar. In arterieller Phase zeigen sich insbesondere hypervaskuläre Läsionen überwiegend randständig hyperintens, wenn sie besonders groß sind auch inhomogen, z.B. aufgrund einer zusätzlich vorhandenen Nekrose. Das arterielle Enhancement repräsentiert die vermehrte Gefäßbildung mit gestörter Diffusion in den Extrazellularraum. In der Diffusionswichtung zeigen sich die Metastasen oft hyperintens mit entsprechend hypointensem Korrelat in der ADC. Hypovaskuläre Metastasen können ebenfalls ein randständiges Enhancement aufweisen, dieses ist jedoch eher im Sinne einer desmoplastischen oder entzündlichen Reaktion zu werten (33). In portalvenöser Phase sind die Metastasen passend zu einem raschen Wash-Out eher iso- bis hypointens, ähnlich wie eine fokal noduläre Hyperplasie oder ein Adenom, was diese Sequenz zur Metastasensuche weniger geeignet macht. Ganz typischerweise präsentieren sich Lebermetastasen in der hepatobiliären Phase hypointens, während das umgebende gesunde Leberparenchym spezifisch Kontrastmittel aufnimmt, was zu einem ausgezeichneten Tumor-Leber-Kontrast führt. Im Gegensatz dazu zeigen sich fokal noduläre Hyperplasien in der hepatobiliären Phase eher iso- bis hyperintens. Nach entsprechender protektiver Therapie können sich die Metastasen auch weniger hypointens präsentieren, was dann zur Beurteilung von Reparaturvorgängen genutzt werden kann. Üblicherweise wird die hepatobiliäre Phase mit schnellen T1-gewichteten, fettgesättigten, gespoilten 3D (dreidimensionalen)-Gradientenechosequenzen sowie mit oder ohne Atemanhaltechnik durchgeführt.

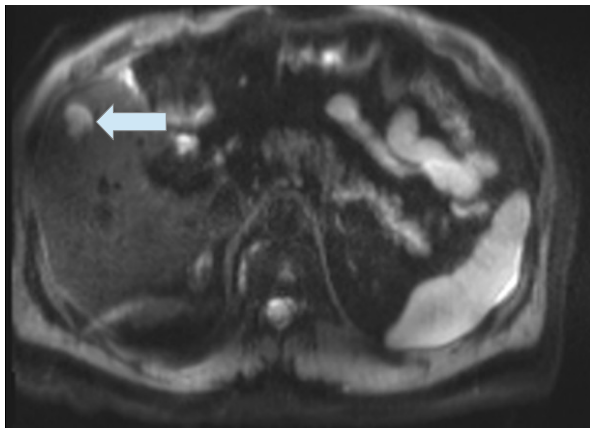




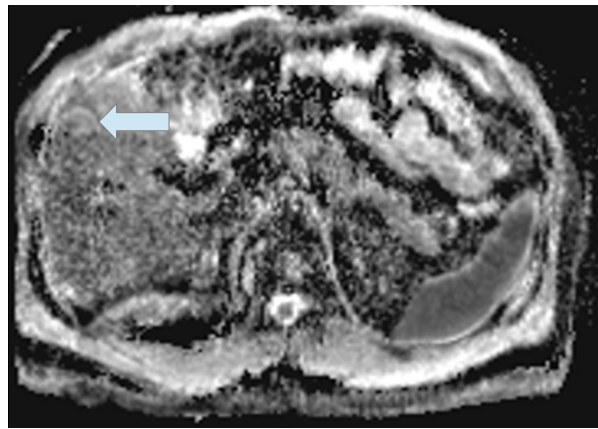
hypointens in T1w



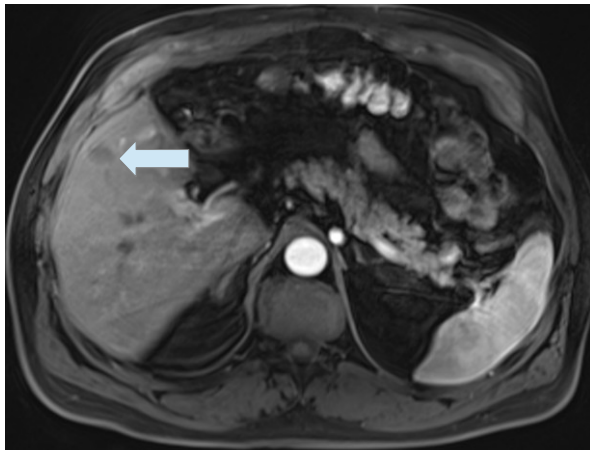
flau hyperintens in T2w



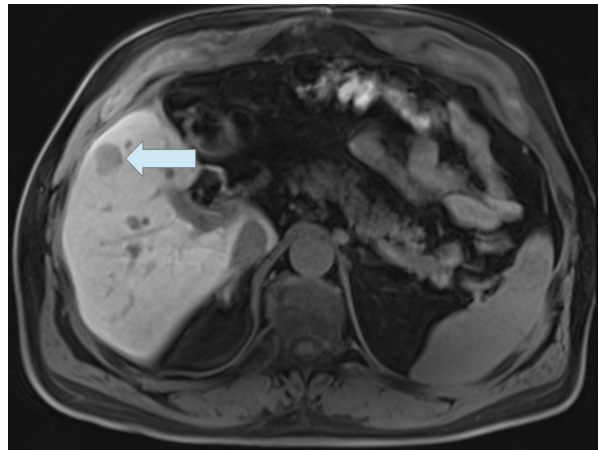
hyperintens in der DWI (Diffusionswichtung)



flau hypointenses Korrelat in der ADC



dezent es randständiges Enhancement in arterieller Phase



hypointens in hepatobiliärer Phase 20 min nach i.v. Applikation

Abb. 1: Typisches Beispiel einer hypovaskulären Metastase im Lebersegment 5 mit Gd-EOB-DTPA in axialer Schichtung

## 1.5 Einteilung nach RECIST

RECIST steht für Response Evaluation Criteria In Solid Tumors und heißt übersetzt Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren. Die ursprünglichen Kriterien wurden im Februar 2000 von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), dem National Cancer Institut (NSI) der Vereinigten Staaten und dem National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group festgelegt. Im Januar 2009 wurden die Kriterien aktualisiert (RECIST 1.1).

In diesen Kriterien ist genau beschrieben, ob eine Tumorlast unter Therapie verschwindet (komplette Remission), zurückgeht (partielle Remission), konstant bleibt (stabile Erkrankung) oder voranschreitet (progressive Erkrankung).

Zur genaueren Einsicht sei an dieser Stelle auf die Recist Guidelines Version 1.1 verwiesen, als grobe Übersicht möge folgende Tabelle dienen:

KOTTELTAUSCHEN KARTE RECIST 1.0 und RECIST 1.1		AC Online-Blog für die Onkologie www.onkologieblog.de
	RECIST 1.0	RECIST 1.1
<b>Target Läsion (TL)</b>  	Insgesamt maximal 10, maximal 5 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD)	Insgesamt maximal 5, maximal 1 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD), Lymphknoten im Kurzachsendurchmesser (SAD)
	≥ 20 mm (Spiral-CT/MRT) (mind. doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)	≥ 20 mm (Spiral-CT/MRT) (mind. doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)
<b>Lymphknoten</b>	Maximaler Durchmesser (LAD) ≥ 20 mm	Kurzachsendurchmesser (SAD): TL: ≥ 15 mm Non-TL: ≥ 10 und < 25 mm (< 10 mm nicht sicher pathologisch)
<b>Osteine Tumorbildung</b>	Non-TL (nicht messbar)	TL: osteolytische Knochenläsion mit Weichstrahlenanteil ≥ 20 mm Non-TL: osteolytische Knochenläsion jeder Größe
<b>Zystische Tumorbildung</b>	Non-TL (nicht messbar)	TL: zystische Tumorbildung ≥ 20 mm, bei Kalzitriol von soliden TL jedoch vorzugsweise als Non-TL zu definieren Non-TL: zystische Tumorbildungen < 20 mm, nicht sicher messbar, bzw. z.B. unter TL
<b>Läsion nach lokoregionärer (Strahlens-) Therapie</b>	≥ 20 mm (Spiral-CT/MRT) und Progressive nach Therapie (siehe auch Studienprotokoll)	≥ 20 mm (Spiral-CT/MRT) und Progressive nach Therapie (siehe auch Studienprotokoll)
<b>Non Target Läsion (Non-TL)</b>	alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumorbildungen, ggf. in Gruppen zusammengefasst	alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumorbildungen, ggf. in Gruppen zusammengefasst
<b>Nicht sicher maligne Läsion (Finding)</b>	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up
<b>TL im Follow-up</b>	alle TL im LAD messen, identische Schichtenorientierung	Alle endonodalen TL im LAD, Lymphknoten im SAD, identische Schichtenorientierung
<b>%-Änderung der Summe aller TL</b>	$= \frac{(\text{Follow-up} - \text{Baseline(Nadir)})}{\text{Baseline(Nadir)}} \times 100$ Baseline = Baselineuntersuchung Nadir = Zeitpunkt mit der niedrigsten Summe	$= \frac{(\text{Follow-up} - \text{Baseline(Nadir)})}{\text{Baseline(Nadir)}} \times 100$ Baseline = Baselineuntersuchung Nadir = Zeitpunkt mit der niedrigsten Summe
<b>Kleine Läsionen</b>	LAD	zu klein um exakt zu messen, Definiert-Wert = 5 mm, falls verschunden = 0 mm
<b>Non-TL im Follow-up</b>	verschunden, vorhanden oder eindeutig progressiv	verschunden, vorhanden oder eindeutig progressiv
<b>Neue Tumorbildung</b>	Nennung von neuen Läsionen	Nennung von neuen Läsionen

<b>Complete Response (CR)</b>	Verschwinden aller TL und Non-TL; Normalisation der Tumormarker	Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten um $\geq 10$ mm; Normalisation der Tumormarker
<b>Partial Response (PR)</b>	$\geq 30\%$ Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline	$\geq 30\%$ Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline
<b>Progressive Disease (PD)</b>	$\geq 20\%$ Zunahme der Summe, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir	$\geq 20\%$ Zunahme der Summe und mind. Zunahme $\geq 5$ mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir
<b>Stable Disease (SD)</b>	weder PR oder PD Referenz: Nadir	weder PR oder PD Referenz: Nadir

### Tumor-Response bei vorliegenden TL und Non-TL

Target Läsionen (TL)	Non Target Läsionen (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	CR	nein	CR
CR	keine CR / kein PD	nein	PR
CR	nicht alle auswertbar	nein	PR
PR	kein PD / nicht alle auswertbar	nein	PR
SD	kein PD / nicht alle auswertbar	nein	SD
nicht alle auswertbar	kein PD	nein	nicht auswertbar
PD	alle	ja*/nein	PD
alle	PD	ja*/nein	PD
alle	alle	ja*	PD

### Tumor-Response bei nur vorliegenden Non-TL

Non Target Läsionen (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	nein	CR
keine CR / kein PD	nein	keine CR / kein PD
nicht alle auswertbar	nein	nicht auswertbar
eindeutig progredient	ja*/nein	PD
alle	ja*	PD

\* Bei neu aufgetretenen, nicht sicher malignen Läsion ist diese primär als Finding zu definieren. Bei Bestätigung einer neu aufgetretenen Tumorknoten in der Verlaufskontrolle ist die Läsion retrospektiv als neue Läsion und zum initialen Zeitpunkt retrospektiv als PD zu definieren.

VERSION 1.0 (2014)

© AG Onkologische Bildung in der Deutschen Röntgengesellschaft, Autor: Dr. med. Thorsten Penzberg. Für weitere Informationen siehe [www.onkologische-bildgebung.drg.de](http://www.onkologische-bildgebung.drg.de)



**AG Onkologische Bildung**  
in der Deutschen Röntgengesellschaft  
Ernst-Reuter-Platz 30, 10585 Berlin / [office@drbg.de](mailto:office@drbg.de)



Abb. 2: Kitteltaschenkarte RECIST 1.0 und 1.1 der Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Bildung (34)

## 1.6 Kostenfaktor Gd-EOB-DTPA

Bei jeder Bildgebung ist es wünschenswert, die größtmögliche diagnostische Genauigkeit zu erhalten bei – in Relation dazu – möglichst geringen Kosten. Ziel ist eine bestmögliche Kosteneffizienz. Dabei sind verschiedene kostentreibende Faktoren zu berücksichtigen. Nicht nur die Untersuchung an sich verursacht Kosten, es sind auch Folgekosten bei zusätzlich notwendiger Bildgebung oder einer fehlerhaften Therapie zu berücksichtigen. Eine zusätzliche Bildgebung ist nicht wünschenswert, sie verzögert die Abklärung, die Behandlungsentscheidung und letztlich die Therapie. So konnte beispielsweise beim Staging von hepatozellulären Karzinomen mittels MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel eine erhöhte Effizienz nachgewiesen werden (35). Eine erhöhte Sensitivität führt zu einer Tumordetektion in einem früheren Stadium, zu niedrigeren Kosten der Anschlussheilbehandlung und damit letztlich zu einer höheren Kosteneffizienz. Der Ultraschall hingegen verursacht aufgrund seiner geringeren Sensitivität höhere Folgekosten. Des Weiteren bindet er den Radiologen während der Untersuchung.

Es stellt sich die Frage, ob nicht z.B. bei MRT-Protokollen auf bestimmte Sequenzen verzichtet werden kann. Denn lange Untersuchungs- und Befundungszeiten sind verbunden mit hohen Kosten und führen letztendlich zu einer Limitierung des Stagings (36). Ziel ist es hier, bei verkürzten Protokollen auf redundante und unnötige Informationen zu verzichten und dennoch die gleiche Performance zu erhalten, ohne die diagnostische Information einzuschränken. Vergleichbare Ansätze gibt es bereits bei Protokollen zum HCC (37), Mammakarzinom (38) sowie Prostatakarzinom (39). Durch die verkürzten Protokolle lassen sich mehr Untersuchungen pro Zeit durchführen, was die Zugänglichkeit zu den immer noch limitiert vorhandenen MRT-Geräten verbessert und damit der steigenden Nachfrage nach geeigneter Diagnostik entgegenkommt.

Wird eine Untersuchung beispielsweise ohne Kontrastmittel durchgeführt, kommt es zu einer niedrigeren Nebenwirkungsrate, kürzeren Untersuchungszeiten, kürzeren Lesezeiten und damit niedrigeren Untersuchungskosten.

Eine zunehmende Patientenzentrierung hat ebenfalls eine Änderung des Protokolldesigns zur Folge. So ist es möglich, die Sequenzen gezielt so zu wählen, dass sie speziell auf eine Fragestellung abzielen, ein allumfassendes Protokoll zur kompletten Darstellung aller möglichen Pathologien ist meist nicht notwendig (40). Die Protokolle sollten dabei trotzdem

effizient und präzise sein ohne Einschränkung der diagnostischen Information, aber mit einer optimierten Nutzung der Ressourcen.

Dabei sollte man stets bedenken, dass die radiologische Diagnostik eine zentrale Rolle bei der Patientenverwaltung und posttherapeutischen Beobachtung, also insgesamt beim Patientenmanagement, besitzt und unmittelbar das weitere Prozedere beeinflusst. So entscheidet sie, ob Eingriffe, etwa mit hohen Kosten verbundene Chirurgie, minimalinvasive Eingriffe oder eine Radiotherapie durchgeführt werden. Ein anderer Behandlungsablauf wäre z.B. der Einsatz von Medikamenten. Biopsien zur weiteren Abklärung und teure Eingriffe sind möglicherweise vermeidbar, intraoperative Änderungen des ursprünglich geplanten chirurgischen Vorgehens reduzierbar. Somit hat die diagnostische Radiologie unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten.

So rechnen beispielsweise Zech et al. (41) mit Kosten (Zahlen aus Deutschland) für ein Gd-EOB-DTPA-MRT von 502 €, für ein ECCM (extracellular contrast media)-MRT von 498 € und ein CE-CT von 375 €. Da jedoch der Anteil zusätzlich notwendiger Bildgebung beim Gd-EOB-DTPA-MRT niedriger ist als beim ECCM-MRT sowie CE-CT und die Kosten durch nicht erforderliche Operationen sowie durch Änderung des intraoperativen Vorgehens beim Gd-EOB-DTPA-MRT am niedrigsten sind, kommt es bei den Gesamtkosten zu einem ähnlichen Ergebnis für das Gd-EOB-DTPA-MRT und das CE-CT. Für das ECCM-MRT liegen sie höher.

Eine weitere Studie (VALUE) von Zech et al. (42) kommt zu dem Ergebnis, dass eine zusätzliche Bildgebung für eine sichere Diagnose beim Gd-EOB-DTPA-MRT in 0 %, beim ECCM-MRT in 17 % und beim CE-CT in 39 % der Fälle notwendig ist. Eine intraoperative Änderung des ursprünglich geplanten Vorgehens liegt in 28 %, 32 % sowie 47 % der Fälle vor. Somit liegt im Vergleich zur Studie 2009 im Jahr 2014 ein noch besseres Ergebnis zugunsten des Gd-EOB-DTPA-MRT vor.

In neueren Studien, die sich mit Kostenreduktionen durch verkürzte Protokolle beschäftigen, konnte eine Ersparnis von 30,7 % bis 49,0 % bei der Detektion von hepatozellulären Karzinomen durch Verwendung eines Protokolls aus DWI und hepatobiliärer Phase im Gegensatz zum vollen Protokoll berechnet werden (43). Durch Verwendung eines verkürzten Protokolls aus T2-Wichtung, DWI und hepatobiliärer Phase zur Metastasendetektion bei kolorektalem Karzinom konnte eine Kostenreduktion auf 59 % des vollen Protokolls berechnet werden (44).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Kim et al. (45), in der die Kosteneffizienz eines MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel mit der des Ultraschalls verglichen wurde. Dabei ging die Arbeitsgruppe davon aus, dass durch die höhere Sensitivität der KM-MRT bei der Früherkennung eines HCC bei Zirrhosepatienten eine höhere Anzahl an noch verbleibenden Lebensjahren erreicht werden kann. Rechnet man die höheren Kosten der Untersuchung mit den gewonnenen Lebensjahren gegen, so diagnostizieren Kim et al. eine größere Kosteneffizienz der MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel als die des Ultraschalls.

Einen ebenfalls sehr interessanten Ansatz verfolgten Gossens et al. (46), bei dem ein Patientenkollektiv mit kompensierter Leberzirrhose durch leberspezifische Biomarker in bestimmte Risikogruppen eingeteilt wurde. Je nach Risikogruppe erfolgte entweder bei geringem Risiko kein Screening zur HCC-Früherkennung oder bei mittlerem und höherem Risiko eine Untersuchung mittels Ultraschall und/oder verkürztem MRT. Durch eine unterschiedliche Vorgehensweise je nach Risikoprofil konnte eine erhöhte Kosteneffizienz gegenüber dem ansonsten üblichen halbjährlichen Ultraschall nachgewiesen werden.

## 1.7 Fragestellung

Bei Patienten mit bekannter Metastasierung, z.B. durch ein kolorektales Karzinom, spielt zur Bildgebung der Leber die diagnostische Aussagekraft der Magnetresonanztomographie mit Gd-EOB-DTPA eine zunehmende Rolle. Leider sind die Ressourcen dieser Untersuchung bezüglich Untersuchungszeit, Compliance der Patienten sowie finanzieller Hinsicht begrenzt. Insofern stellt sich die Frage, ob sich das etablierte Protokolldesign hinsichtlich der Sequenzauswahl nicht verkürzen lässt, ohne dabei Einbußen bei der diagnostischen Qualität hinnehmen zu müssen. In dieser Studie wurde die diagnostische Genauigkeit des etablierten umfassenden MRT-Protokolls verglichen mit der alleinigen hepatobiliären Phase 20 min nach intravenöser Applikation. Als Nullhypothese dient die Annahme, dass kein signifikanter Unterschied besteht bei der diagnostischen Aussagekraft bezüglich des Verlaufs einer bekannten hepatischen Metastasierung bei kolorektalem Karzinom zwischen dem vollen Protokoll aller Sequenzen einer Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA und nur der alleinigen hepatobiliären Phase 20 min nach Kontrastmittelapplikation. Es handelt sich somit um eine Nichtunterlegenheitsstudie (non-inferiority study).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der Forschungsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die als Single-Center-Studie am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurde. Sie steht im Einklang mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Da die Daten anonymisiert wurden, war eine Stellungnahme der örtlich zuständigen Ethikkommission nicht erforderlich, das Ethikvotum wurde genullt. Die Suchkriterien im Krankenhausinformationssystem (KIS) für die Patientenliste umfasste die Begriffe 'MRT der Leber' und 'kolorektales Karzinom'. Erstellt wurde die Liste am 17.10.2018. Die Untersuchungen wurden im Zeitraum zwischen 08.10.2002 und 15.10.2018 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 143 Untersuchungen. 37 davon konnten nicht verwendet werden, weil kein Verlaufs-MRT zur Verfügung stand, 21 davon, weil ein falsches oder unvollständiges Protokoll verwendet wurde, 3 davon, weil keine Bilder im PACS (Picture Archiving and Communication System) sichtbar waren und 24 davon waren doppelt angelegt. Weil manche Patienten mehrere Verlaufs-MRTs bekamen, standen insgesamt 47 Patienten mit 58 Vergleichsprotokollen zur Verfügung. Davon waren 36 männlich und 11 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre.

Die Patienten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem (i.s.h.med der Firma Siemens AG (München, Deutschland)) des Universitätsklinikums Regensburg anhand von OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Kodes akquiriert. Bei allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch vor. Als Goldstandard diente das volle Repertoire an Sequenzen, dieses wurde verglichen mit der alleinigen hepatobiliären Phase ca. (circa) 20 min nach Kontrastmittelapplikation in axialer T1-Wichtung volumeninterpoliert mit Atemanhaltetechnik.

Keiner der Patienten hatte eine bekannte Allergie gegen Gd-EOB-DTPA, nierenspezifische Kontraindikationen oder andere Ausschlusskriterien für die Durchführung einer MRT-Untersuchung. Bei den Bildern handelte es sich entweder um Erstuntersuchungen oder um prä- oder postinterventionelle Verlaufskontrollen.



## 2.2 Datenerhebung

Die Bilder wurden erfasst mit einem Ganzkörperscanner der neuesten Generation (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare) mit einem Magnetfeld von 3 Tesla. Für den Signalempfang wurde eine Mischung aus Körper- und Wirbelsäulen-Array-Spulenelementen (18-Kanal-Matrix-Körperspule, 24-Kanal-Wirbelsäulen-Matrix-Spule) verwendet.

Die Patienten waren für die Untersuchung mindestens sechs Stunden nüchtern, die Untersuchung wurde in Rückenlage durchgeführt. Es erfolgte keine orale Kontrastierung. Das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA wurde intravenös als Bolus injiziert mit einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/sec und anschließender Spülung mit 20 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung. Die Konzentration betrug 0,1 ml/kg Kg beziehungsweise 0,025 mmol/kg Kg. Die Sequenzen erfassten jeweils das komplette Leberparenchym. Der parallele Bildgebungsfaktor betrug zwei, ein Untersuchungsblock enthielt 64 Schichten. Die Befundung erfolgte durch einen Facharzt für Radiologie mit zwei Jahren Erfahrung in der MR-Diagnostik.

Sequenz		Akquisition	Repetitionszeit TR (ms)	Echozeit TE (ms)	Voxelgröße	Flipwinkel	Phase
T2 HASTE		atemgetriggert	1000	78	gemessen: 1,5 × 1,3 × 6,0 mm, rekonstruiert: 1,3 × 1,3 × 6,0 mm		nativ
VFA T1 mapping 3D	Dixon-Technik	Atemanhalt 17 sec	5,79	TE 1 = 2,46 TE 2 = 3,69	gemessen: 3,6 × 2,5 × 4,8 mm, rekonstruiert: 1,3 × 1,3 × 3,0 mm	1°, 7°, 14°	nativ und hepatobiliär
3D VIBE	Dixon-Technik, in-phase und opposed-phase	Atemanhalt 14 sec	3,97	TE 1 = 1,26 TE 2 = 2,49	gemessen: 1,7 × 1,3 × 6,0 mm, rekonstruiert: 1,3 × 1,3 × 3,0 mm	9°	nativ
3D VIBE	fettunterdrückt	Atemanhalt 14 sec	3,09	1,17	Gemessen: 1,7 × 1,3 × 4,5 mm, rekonstruiert:	10°	nativ und hepatobiliär

					iert: 1,3 × 1,3 × 3,0 mm		
T2 BLADE	fettunterdrückt	atemgetriggert	2500	89	Gemessen: 1,3 × 1,3 × 6,0 mm, rekonstruiert: 1,3 × 1,3 × 6,0 mm		nach Kontrastmittel
ADC	diffusionsgewichtet, b-Wert 50, 400, 800 (s/mm <sup>2</sup> )	atemgetriggert	5700	52	Gemessen: 2,5 × 2,1 × 6,0 mm, rekonstruiert: 2,1 × 2,1 × 6,0 mm		nach Kontrastmittel

Tab. 3: Darstellung der wichtigsten Sequenzen des verwendeten Untersuchungsprotokolls inklusive aller relevanter Parameter

## 2.3 Auswertung

Die akquirierten Bilder wurden elektronisch an das PACS weitergeleitet und dort auf hochauflösenden Monitoren (SIMOMED SMM 2183L; Siemens) durch einen Facharzt für Radiologie mit zweijähriger MRT-Erfahrung ausgewertet. Dabei wurde auf metastasentypische Merkmale nach Morphologie und Funktion geachtet. Dazu zählen mäßige Hyperintensität in der T2-Wichtung, Hypointensität in der hepatobiliären Phase, Hyperintensitäten in der Diffusionswichtung mit hypointensem Korrelat in der ADC und gegebenenfalls arteriellem Enhancement. Wenn eine eindeutige Gefäß- oder Kapselbeteiligung vorlag, wurde dies vermerkt. Weitere Parameter waren die Diagnose, ob der rechte beziehungsweise linke Leberlappen frei war, der Größenverlauf der Metastasen nach RECIST (komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung), die Anzahl der Leberläsionen sowie ein Vermerk bei relevanten Nebendiagnosen.

Mögliche Ursachen für falsch-negative Ergebnisse waren sehr diskrete Befunde, schlechte Untersuchungsbedingungen (z.B. Atem-/Bewegungsartefakte) oder eine zwischenzeitlich stattgefundenen Therapie. Die jeweiligen Fragestellungen wurden nach dem Binomialsystem beantwortet, also mit der Antwort 'vorhanden/nicht vorhanden'. Es gab also keine Wahrscheinlichkeitsskala (z.B. Likert-Skala), wie sicher sich der Befunder bei der Diagnose ist.

Dem Befunder war bewusst, dass es sich um Patienten mit kolorektalem Karzinom mit hepatischer Metastasierung handelt, ansonsten hatte er kein Wissen über die Anamnese, Laborwerte, Klinik oder andere bildgebende Untersuchungen der Patienten. Der Goldstandard, mit dem die alleinige hepatobiliäre Phase verglichen wurde, war das volle Protokoll mit allen Sequenzen, eine histopathologische oder intraoperative Korrelation erfolgte nicht. Ebenso wenig war der Befunder in die klinische Interpretation involviert.

Es wurden zwei Lesesitzungen durchgeführt, die eine umfasste die Verlaufskontrolle durch das volle Protokoll aus allen Sequenzen einer klinischen Routineuntersuchung, die andere lediglich die Auswertung der alleinigen axialen hepatozytenspezifischen Phase ca. 20 min nach i.v. Applikation.

Um die Wahrscheinlichkeit einer Voreingenommenheit zu reduzieren, erfolgte die Auswertung des Verlaufs mit der alleinigen hepatobiliären Phase mit zweiwöchiger

Verzögerung.

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software RStudio (Version 1.2.5033, © 2009-2019 RStudio, Inc., 250 Northern Ave, Boston, MA 02210). Dabei wurde ein Schema der explorativen, deskriptiven Statistik mit Zuhilfenahme von Tabellen verwendet. Da es sich bei der statistischen Auswertung um verbundene Stichproben mit dichotomen Merkmalen handelte, wurde als statistisches Verfahren der McNemar-Test verwendet und die Ergebnisse in Vierfeldertafeln dokumentiert. Der McNemar-Test erfolgt stets zweiseitig, weil er in erster Linie eine Veränderung anzeigt, nicht aber eine Verbesserung oder Verschlechterung der Signifikanz. Zur Erstellung der Tabellen wurde Apache OpenOffice Version 4.1.5 verwendet. Ein Ergebnis wird als signifikant bezeichnet, wenn die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass es durch Zufall entstanden ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde angegeben. Je geringer diese ist, desto höher ist die Informationsqualität. Für alle angewandten Tests galten Unterschiede als signifikant, wenn die Fehlerwahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  war. Allein für die Betrachtung aller Kriterien in Summe galt der Unterschied als signifikant bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von  $p < 0,01$ .

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In unsere Studie konnten insgesamt 47 Patienten mit gesichertem kolorektalen Karzinom mit hepatischer Metastasierung eingeschlossen werden. Davon waren 36 männlich (76,6 %) und 11 weiblich (23,4 %). Das Durchschnittsalter betrug 61,4 Jahre (bei Männern 60,9 Jahre, bei Frauen 63,1 Jahre) mit einem Alterspeak bei den 60- bis 70-Jährigen und einer Altersspannweite von 35 bis 87 Jahren.

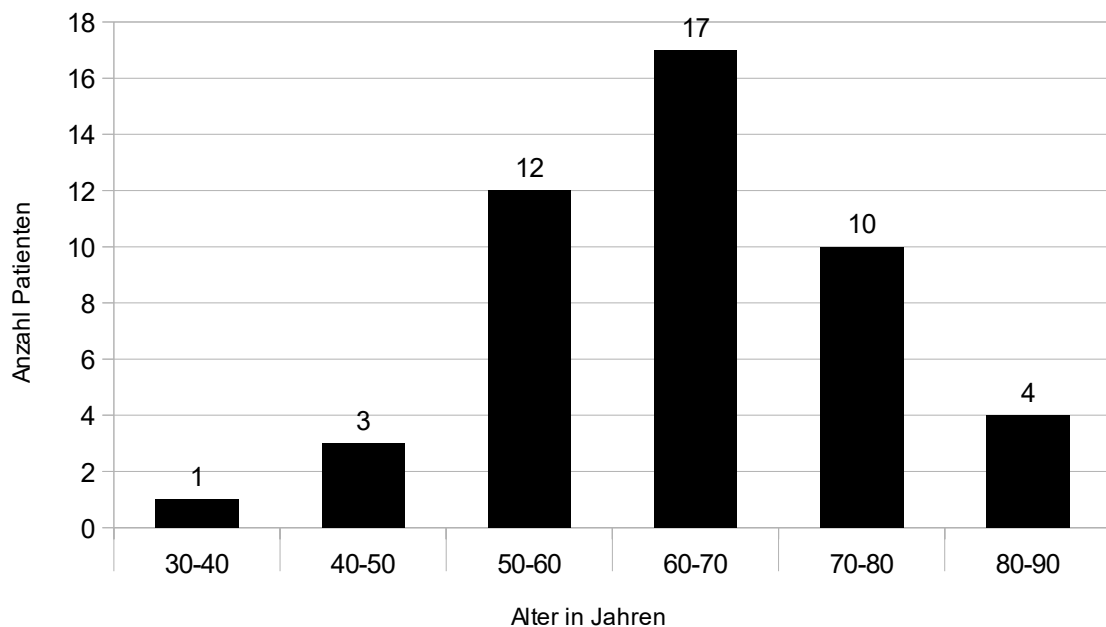


Abb. 3: Übersicht der Altersverteilung der Patienten

### 3.2 Zeitintervall zwischen MRT-Untersuchungen

Über das weitere Behandlungsprozedere bei hepatischer Metastasierung wird in interdisziplinären Tumorkonferenzen entschieden. Sofern es z.B. der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, erfolgt meist eine intensive Therapie mittels operativer Verfahren oder Chemotherapie bzw. einer Kombination aus beiden (1). Bei weniger günstigen Risikokonstellationen kann auf weniger invasive Verfahren, wie z.B. eine Thermoablation, ausgewichen werden.

In unserer Studie wurden 23 Folge-MRTs kurz nach der Erstuntersuchung als Kontrolle nach erfolgter Therapie, wie z.B. einer Radiofrequenzablation, durchgeführt. Ohne derartige Therapie wurde der Verlauf meist innerhalb weniger Monate kontrolliert.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen MRT-Untersuchung und dem jeweiligen Vor-MRT betrug 148 Tage. Da es einige große Abweichungen von der Norm gab, berechnete sich ein Median als Zeitintervall zwischen den Untersuchungen von 71 Tagen. Dabei gab es als Vorgabe zwischen den Untersuchungen weder ein minimales noch ein maximales Zeitintervall.

### 3.3 Anzahl der Metastasen

Laut S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom (1) ist das Therapieziel bei der Behandlung von Lebermetastasen eine möglichst maximale Reduktion der Tumorlast. Die Therapieplanung sollte vorzugsweise in zertifizierten Tumorzentren erfolgen. Bei multiplen Metastasen wird die Behandlung meist multimodal, also in einer Kombination aus mehreren Verfahren, durchgeführt. Bei disseminierter Lebermetastasierung wird oft vor Resektion des Primärtumors, sofern er sich asymptomatisch präsentiert, eine Chemotherapie durchgeführt. Eine alternative Möglichkeit bei disseminierter Metastasierung stellt z.B. die selektive interne Radioembolisation (SIRT) dar.

In unserer Studie wurde in 55 von 58 Fällen (94,83 %) im Vergleich vom umfassenden Protokoll zur hepatobiliären Phase dieselbe Anzahl an Metastasen beschrieben.

Im umfassenden Protokoll wurde in 2 Fällen aufgrund einer in der T2-Wichtung nicht vorhandenen Hyperintensität bei in der hepatobiliären Phase hypointensen Läsionen eine Metastase weniger als in der hepatobiliären Phase beschrieben.

Im umfassenden Protokoll wurde in einem Fall eine Metastase mehr beschrieben als in der hepatobiliären Phase. Grund dafür war eine in der T2-Wichtung vorhandene Hyperintensität angrenzend an eine Fibrose, die durch eine Radiofrequenzablation verursacht wurde.

Anzahl der Metastasen	umfassendes Protokoll „richtig“	umfassendes Protokoll „falsch“
alleinige hepatobiliäre Phase „richtig“	55	0
alleinige hepatobiliäre Phase „falsch“	3	0

Tab. 4: Vierfeldertafel bezüglich des Merkmals „Anzahl der Metastasen“



Bei der statistischen Auswertung mittels McNemar-Test ergab sich für diese Ergebnisse ein p-Wert bezüglich der Richtigkeit des Merkmals „Anzahl der Metastasen“ von 0,25. Damit lässt sich die Nullhypothese bezüglich „Anzahl der Metastasen“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht ablehnen.

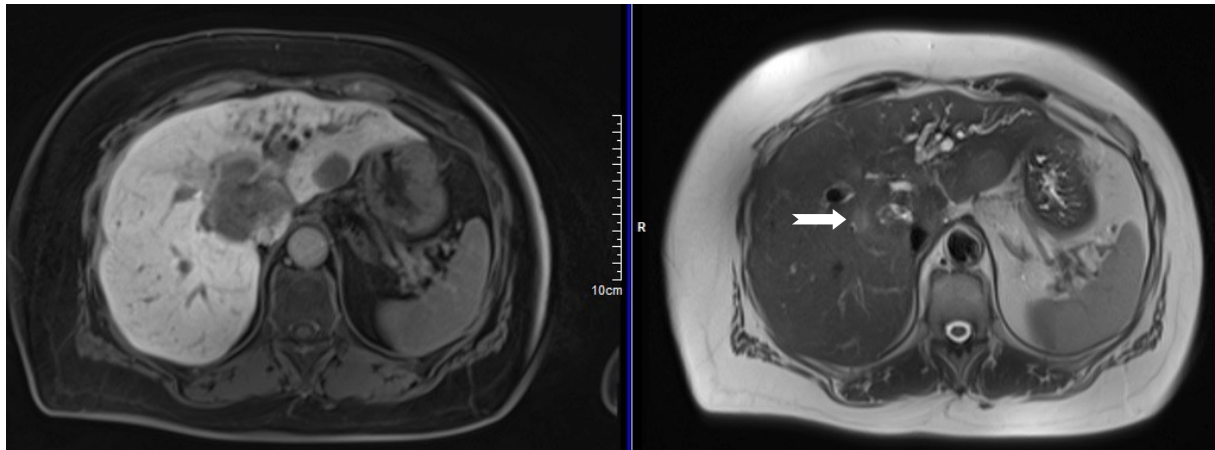


Abb. 4: Bildbeispiel für einen divergenten Befund bezüglich des Merkmals „Anzahl der Metastasen“ mittels axialer hepatobiliärer Phase 20 min nach KM-Applikation (links) und axialer T2 HASTE (rechts)

Bei der großen Läsion in den Lebersegmenten 1, 4A und 8 handelt es sich um einen Zustand nach Radiofrequenzablation. Bei der alleinigen hepatobiliären Phase wurde diese Läsion als posttherapeutische Fibrose/Narbgewebe gewertet. Im umfassenden Protokoll ist in der axialen T2-Wichtung ein schmaler flau hyperintenser Randsaum (Pfeil) erkennbar, welcher als metastatisches Gewebe befundet wurde.

### 3.4 Verlauf nach RECIST

Der Verlauf einer hepatischen Metastasierung wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Neben der molekularen Beschaffenheit der Tumorzellen stellt insbesondere die Art der Behandlung einen großen Faktor für das weitere Fortschreiten der Erkrankung dar (1). So entscheidet meist ein Leberchirurg mit ausreichender Erfahrung über die Resektabilität der Metastasierung. Entscheidende Kriterien, ob eine Operation durchgeführt wird oder nicht, sind die Größe, die Anzahl und die Lokalisation der Metastasierung, der Allgemeinzustand des Patienten sowie die Größe der Restleber.

In unserer Studie wurde in der hepatobiliären Phase in 12 Fällen eine komplette Remission, in 7 Fällen eine partielle Remission, in 19 Fällen eine stabile Erkrankung und in 20 Fällen eine fortschreitende Erkrankung beschrieben.

Im umfassenden Protokoll wurde in 12 Fällen eine komplette Remission, in 7 Fällen eine partielle Remission, in 19 Fällen eine stabile Erkrankung und in 20 Fällen eine fortschreitende Erkrankung beschrieben.

Wie weiter oben aufgeführt, wurde im umfassenden Protokoll in zwei Fällen jeweils eine Metastase weniger und in einem Fall eine Metastase mehr beschrieben, was jedoch den Verlauf nach RECIST nicht beeinflusste.

Es bestand ein Konsens in 58 von 58 Fällen (100 %). Da eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle vorlag, war ein statistischer Test bezüglich „Verlauf nach RECIST“ nicht nötig.

Verlauf nach RECIST	komplette Remission	partielle Remission	stabile Erkrankung	fortschreitende Erkrankung	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	12	7	19	20	58
umfassendes Protokoll (n Untersuchungen)	12	7	19	20	58

Tab. 5: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „Verlauf nach RECIST“

### 3.5 Linker Leberlappen frei

Wird bei der Leber die linke oder rechte Hälfte entfernt, also teilreseziert, spricht man von Hemihepatektomie. Die Entfernung der gesamten Leber wird entsprechend als Hepatektomie mit anschließender Transplantation bezeichnet. Sind nur wenige, resektable Herde vorhanden, so kann ein operativ kurativer Ansatz verfolgt werden. Man unterscheidet zwischen anatomischen Teilresektionen, die sich an den Segmenten orientieren, und nicht anatomischen Teilresektionen mit atypischer Schnittführung. Als Resultat einer erfolgreichen Resektion muss eine ausreichend verbleibende Leberfunktion stehen. Aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms kann die Indikation zur Operation oft großzügig gestellt werden.

In der hepatobiliären Phase wurde das Merkmal „linker Leberlappen frei“ in 31 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 22 Fällen mit „nein“, in 5 Fällen war der linke Leberlappen reseziert.

Im umfassenden Protokoll wurde das Merkmal „linker Leberlappen frei“ in 31 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 22 Fällen mit „nein“, in 5 Fällen war der linke Leberlappen reseziert.

Es bestand ein Konsens in 58 von 58 Fällen (100 %). Da eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle vorlag, war ein statistischer Test bezüglich „linker Leberlappen frei“ nicht nötig.

linker Leberlappen frei	ja	nein	reseziert	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	31	22	5	58
umfassendes Protokoll (n Untersuchungen)	31	22	5	58

Tab. 6: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „linker Leberlappen frei“

### 3.6 Rechter Leberlappen frei

Die Fernmetastasierung stellt oft einen prognosebestimmenden Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar (1). Deshalb wird von manchen Leberchirurgen eine primäre Leberteilektomie vor Resektion des Primärtumors empfohlen. Lässt z.B. der Allgemeinzustand des Patienten ein invasiv-operatives Verfahren nicht zu, so kann auf alternative lokale Verfahren wie z.B. eine Thermoablation (Radiofrequenzablation) ausgewichen werden oder eine Kombination aus Resektion und Ablation durchgeführt werden.

In der hepatobiliären Phase wurde das Merkmal „rechter Leberlappen frei“ in 25 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 23 Fällen mit „nein“, in 10 Fällen war der rechte Leberlappen reseziert.

Im umfassenden Protokoll wurde das Merkmal „rechter Leberlappen frei“ in 25 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 23 Fällen mit „nein“, in 10 Fällen war der rechte Leberlappen reseziert.

Es bestand ein Konsens in 58 von 58 Fällen (100 %). Da eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle vorlag, war ein statistischer Test bezüglich „rechter Leberlappen frei“ nicht nötig.

rechter Leberlappen frei	ja	nein	reseziert	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	25	23	10	58
umfassendes Protokoll (n Untersuchungen)	25	23	10	58

Tab. 7: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „rechter Leberlappen frei“

### 3.7 Kapselbeteiligung

Vor operativen Eingriffen sollte stets eine suffiziente Bildgebung erfolgen, um eine adäquate Therapieplanung zu gewährleisten. Dennoch werden bei der intraoperativen Inspektion und Palpation sowie dem intraoperativen Ultraschall oft subseröse Metastasen kleiner als 2 mm entdeckt (1).

In unserer Studie wurde in der hepatobiliären Phase das Merkmal „Kapselbeteiligung“ in 21 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 37 Fällen mit „nein“.

Im umfassenden Protokoll wurde das Merkmal „Kapselbeteiligung“ in 23 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 35 Fällen mit „nein“.

Es bestand ein Konsens in 56 von 58 Fällen (96,55 %) und eine Divergenz in 2 Fällen (3,45 %). Bei den beiden divergenten Befunden wurde durch die zusätzlichen coronalen Sequenzen des umfassenden Protokolls eine Kapselbeteiligung befundet, welche in der alleinigen axialen hepatobiliären Phase nicht eindeutig sichtbar war.

Kapselbeteiligung	ja	nein	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	21	37	58
umfassendes Protokoll (n Untersuchungen)	23	35	58
% Übereinstimmung			96,55

Tab. 8: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „Kapselbeteiligung“

Kapselbeteiligung	umfassendes Protokoll „ja“	umfassendes Protokoll „nein“
alleinige hepatobiliäre Phase „ja“	21	0
alleinige hepatobiliäre Phase „nein“	2	35

Tab. 9: Vierfeldertafel bezüglich des Merkmals „Kapselbeteiligung“

Bei der statistischen Auswertung mittels McNemar-Test ergab sich für diese Ergebnisse ein p-

Wert bezüglich „Kapselbeteiligung“ von 0,48. Damit lässt sich die Nullhypothese bezüglich „Kapselbeteiligung“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht ablehnen.

### 3.8 Gefäßinvasion

Anhand der Lagebeziehung einer Lebermetastase zu den Lebervenen, den Hilusstrukturen sowie der Vena cava inferior fällt die Entscheidung über die Resektabilität (1). Blutungen sind eine der häufigsten perioperativen Komplikationen. Insbesondere Venen stellen aufgrund der zarten Wandstruktur eine Gefahrenquelle dar. Da sich Blutungen infizieren und zu Abszessen und Bauchfellentzündungen führen können, haben sie häufig eine Relaparatomie oder Lavage zur Folge. Kommt es postoperativ zu einem Ikterus durch eine Verletzung der Gallengänge, behilft man sich häufig mittels einer Gallendrainage.

In unserer Studie wurde in der hepatobiliären Phase das Merkmal „Gefäßinvasion“ in 18 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 40 Fällen mit „nein“.

Im umfassenden Protokoll wurde das Merkmal „Gefäßinvasion“ in 19 Fällen mit „ja“ beantwortet, in 39 Fällen mit „nein“.

Es bestand ein Konsens in 57 von 58 Fällen (98,28 %) und eine Divergenz in einem Fall (1,72 %). Der eine divergente Befund kann durch die zusätzlichen coronalen Sequenzen des vollen Protokolls erklärt werden, die in einem Fall eine Gefäßinvasion nahelegten.

Gefäßinvasion	ja	nein	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	18	40	58
umfassendes Protokoll (n Untersuchungen)	19	39	58
% Übereinstimmung			98,28

Tab. 10: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „Gefäßinvasion“

Gefäßinvasion	umfassendes Protokoll „ja“	umfassendes Protokoll „nein“
alleinige hepatobiliäre Phase „ja“	18	0
alleinige hepatobiliäre Phase „nein“	1	39

Tab. 11: Vierfeldertafel bezüglich des Merkmals „Gefäßinvasion“

Bei der statistischen Auswertung mittels McNemar-Test ergab sich für diese Ergebnisse ein p-Wert bezüglich „Gefäßinvasion“ von 1. Damit lässt sich die Nullhypothese bezüglich „Gefäßinvasion“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht ablehnen.



### 3.9 Relevante Nebenbefunde

Neben der bereits beschriebenen Topographie der hepatischen Metastasierung sowie des Allgemeinzustandes des Patienten können Nebenbefunde den Krankheitsverlauf sowie die Therapieentscheidung beeinflussen (1).

In unserer Studie wurde in der hepatobiliären Phase die Frage nach relevanten Nebenbefunden in 14 Fällen mit „ja“ beantwortet (einmal Cholestase und Hepatozytenfunktionsstörung, einmal Cholezystolithiasis, sechsmal Splenomegalie, einmal Cholestase, einmal Aszites, Splenomegalie und eine Raumforderung in der rechten Nebenniere, zweimal Hepatozytenfunktionsstörungen, zweimal Raumforderungen in der linken Nebenniere und einmal eine Milzläsion) und in 44 Fällen mit „nein“.

Im umfassenden Protokoll wurde die Frage nach relevanten Nebenbefunden in 15 Fällen mit „ja“ beantwortet und in 43 Fällen mit „nein“.

Damit bestand ein Konsens in 57 von 58 Fällen (98,28 %). Der eine divergente Befund ist dadurch zu erklären, dass einmal eine Cholezystolithiasis aufgrund des geringen Kontrastes in der Gallenblase in der hepatobiliären Phase nicht befundet wurde.

relevante Nebenbefunde	ja	nein	gesamt
alleinige hepatobiliäre Phase (n Untersuchungen)	14	44	
umfassendes Protokoll (n Un- tersuchungen)	15	43	
% Übereinstimmung			98,28

Tab. 12: Vergleich der beiden Protokolle bezüglich des Merkmals „relevante Nebenbefunde“

relevante Nebenbefunde	umfassendes Protokoll „ja“	umfassendes Protokoll „nein“
alleinige hepatobiliäre Phase „ja“	14	0
alleinige hepatobiliäre Phase „nein“	1	43

Tab. 13: Vierfeldertafel bezüglich des Merkmals „relevante Nebenbefunde“

Bei der statistischen Auswertung mittels McNemar-Test ergab sich für diese Ergebnisse ein p-Wert bezüglich „relevante Nebenbefunde“ von 1. Damit lässt sich die Nullhypothese bezüglich „relevante Nebenbefunde“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht ablehnen.

### 3.10 Alle Kriterien

Vergleicht man die Auswertung der hepatobiliären Phase mit dem umfassenden Protokoll bezüglich einer Übereinstimmung in allen Kriterien „Anzahl der Metastasen“, „Verlauf nach RECIST“, „linker Leberlappen frei“, „rechter Leberlappen frei“, „Kapselbeteiligung“, „Gefäßinvasion“ und „relevante Nebenbefunde“, so ergibt sich eine Übereinstimmung in 51 von 58 Fällen (87,93 %).

alle Kriterien gleichzeitig erfüllt	umfassendes Protokoll „richtig“	umfassendes Protokoll „falsch“
alleinige hepatobiliäre Phase „richtig“	51	0
alleinige hepatobiliäre Phase „falsch“	7	0

Tab. 14: Vierfeldertafel bezüglich „alle Kriterien gleichzeitig erfüllt“

Bei der statistischen Auswertung mittels McNemar-Test ergab sich für diese Ergebnisse ein p-Wert bezüglich „alle Kriterien“ von 0,02. Damit lässt sich die Nullhypothese bezüglich „alle Kriterien“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % noch ablehnen, auf einem Signifikanzniveau von 1 % jedoch nicht.

### 3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Zusammenfassung der Ergebnisse soll folgende Tabelle einen kurzen Überblick verschaffen:

Patientenkollektiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 47 Patienten</li> <li>- 36 männlich, 11 weiblich</li> <li>- Durchschnittsalter 61,38 Jahre</li> <li>- Altersspannweite 35 – 87 Jahre</li> <li>- Alterspeak bei 60- bis 70-Jährigen</li> <li>- 58 Untersuchungen</li> <li>- gesichertes kolorektales Karzinom und bekannte hepatische Metastasierung</li> </ul>
Zeitraum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchungen im Zeitraum von 08.10.2002 bis 15.10.2018</li> <li>- durchschnittlicher Zeitraum zwischen den Untersuchungen 148 Tage</li> </ul>
Untersucher	Facharzt für Radiologie mit zweijähriger Erfahrung in der MRT-Diagnostik
Anzahl der Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 55 von 58 der Fälle (94,83 %) zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 55-mal dieselbe Anzahl an Läsionen</li> <li>- 2-mal jeweils eine Läsion weniger im umfassenden Protokoll</li> <li>- 1-mal eine Läsion mehr im umfassenden Protokoll</li> </ul>
Verlauf nach RECIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übereinstimmung in 100 % der Fälle zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 12-mal komplette Remission</li> <li>- 7-mal partielle Remission</li> <li>- 19-mal stabile Erkrankung</li> <li>- 20-mal fortschreitende Erkrankung</li> </ul>
linker Leberlappen frei	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 100 % der Fälle zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 31-mal „ja“, 22-mal „nein“, 5-mal „reseziert“</li> </ul>
rechter Leberlappen frei	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 100 % der Fälle zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 25-mal „ja“, 23-mal „nein“, 10-mal „reseziert“</li> </ul>
Kapselbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 56 von 58 der Fälle (96,55 %) zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 21-mal in Übereinstimmung „ja“</li> <li>- 35-mal in Übereinstimmung „nein“</li> <li>- 2-mal zusätzliche Kapselbeteiligung im umfassenden Protokoll</li> </ul>
Gefäßinvasion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 57 von 58 der Fälle (98,28 %) zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 18-mal in Übereinstimmung „ja“</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 39-mal in Übereinstimmung „nein“</li> <li>- 1-mal zusätzliche Gefäßinvasion im umfassenden Protokoll</li> </ul>
relevante Nebenbefunde erkannt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 57 von 58 der Fälle (98,28 %) zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> <li>- 14-mal in Übereinstimmung „ja“</li> <li>- 43-mal in Übereinstimmung „nein“</li> <li>- 1-mal zusätzlicher Nebenbefund im umfassenden Protokoll</li> </ul>
alle Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übereinstimmung in 51 von 58 der Fälle (87,93 %) zwischen hepatobiliärer Phase und umfassendem Protokoll</li> </ul>

Tab. 15: Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Studie wurden insgesamt 47 Patienten mit gesichertem kolorektalen Karzinom mit bekannter hepatischer Metastasierung im Verlauf bezüglich ihrer Leberherde untersucht. Dabei wurden die Ergebnisse eines umfassenden Protokolls einer MRT-Untersuchung und einer MRT-Untersuchung mit alleiniger hepatobiliärer Phase 20 min nach i.v. Applikation verglichen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,38 Jahre, die Altersspannweite betrug 35 bis 87 Jahre und der Alterspeak lag bei den 60- bis 70-Jährigen. 36 der 47 Patienten waren männlich, 11 weiblich. Durch Mehrfachuntersuchungen pro Patient konnten insgesamt 58 Fälle miteinander verglichen werden. Die Untersuchungen wurden angefertigt im Zeitraum vom 08.10.2002 bis 15.10.2018. Ausgewertet wurde von einem Facharzt für Radiologie mit zweijähriger MRT-Erfahrung.

Da es sich bei der Auswertung der Ergebnisse um verbundene Stichproben mit dichotomen Merkmalen handelt, wurde bei der statistischen Auswertung der McNemar-Test verwendet.

Beim Merkmal „Anzahl der Läsionen“ bestand eine Übereinstimmung in 94,83 % der Fälle (55 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Unter Verwendung des McNemar-Tests lässt sich ein p-Wert von 0,25 berechnen, damit kann die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „Gesamtzahl Leberläsionen“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „Verlauf nach RECIST“ bestand eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle (58 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Somit kann die Nullhypothese ohne Anwendung eines statistischen Tests nicht abgelehnt werden. Bezüglich

des Merkmals „Verlauf nach RECIST“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „linker Leberlappen frei“ bestand eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle (58 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Somit kann die Nullhypothese ohne Anwendung eines statistischen Tests nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „linker Leberlappen frei“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „rechter Leberlappen frei“ bestand eine Übereinstimmung in 100 % der Fälle (58 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Somit kann die Nullhypothese ohne Anwendung eines statistischen Tests nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „rechter Leberlappen frei“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „Kapselbeteiligung“ bestand eine Übereinstimmung in 96,55 % der Fälle (56 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Unter Verwendung des McNemar-Tests lässt sich ein p-Wert von 0,48 berechnen, damit kann die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „Kapselbeteiligung“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „Gefäßinvasion“ bestand eine Übereinstimmung in 98,28 % der Fälle (57 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Unter Verwendung des McNemar-Tests lässt sich ein p-Wert von 1 berechnen, damit kann die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „Gefäßinvasion“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Beim Merkmal „relevante Nebenbefunde“ bestand eine Übereinstimmung in 98,28 % der Fälle (57 von 58) zwischen umfassendem Protokoll und hepatobiliärer Phase. Unter Verwendung des McNemar-Tests lässt sich ein p-Wert von 1 berechnen, damit kann die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden. Bezüglich des Merkmals „relevante Nebenbefunde“ besteht also kein signifikanter Unterschied bei der

diagnostischen Aussagekraft zwischen umfassendem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase.

Betrachtet man beim Vergleich zwischen vollem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase alle Kriterien gleichzeitig, so bestand eine Übereinstimmung in 87,93 % der Fälle (51 von 58). Unter Verwendung des McNemar-Tests lässt sich ein p-Wert von 0,02 berechnen, damit kann die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % abgelehnt werden, auf einem Niveau von 1 % jedoch nicht mehr. Betrachtet man also alle Kriterien gleichzeitig, so besteht kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen vollem Protokoll und alleiniger hepatobiliärer Phase (auf Signifikanzniveau 1 %).

## 4. Diskussion

### 4.1 Schlussfolgerungen

In unserer Studie wurde untersucht, ob sich ein im klinischen Alltag übliches umfassendes Protokoll einer Leberuntersuchung verkürzen lässt, ohne dabei einen Verlust an diagnostischer Aussagekraft hinnehmen zu müssen. Betrachtet wurden dabei 58 Untersuchungen (bei 47 Patienten) bei bekanntem kolorektalen Karzinom mit gesicherten Lebermetastasen. Diese Lebermetastasen wurden im Verlauf, zum einen mit allen Sequenzen einer umfassenden Untersuchung, zum anderen mit der alleinigen hepatobiliären Phase ca. 20 min nach i.v. Applikation kontrolliert. Die Kriterien, die dabei miteinander verglichen wurden, waren „Anzahl Leberläsionen“, „Verlauf nach RECIST“, „linker Leberlappen frei“, „rechter Leberlappen frei“, „Kapselbeteiligung“, „Gefäßinvasion“ und „relevante Nebenfunde“. Nach statistischer Auswertung mit dem McNemar-Test konnte gezeigt werden, dass die Nullhypothese, welche besagt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren besteht, auf einem Signifikanzniveau von 5 % für jedes einzelne Kriterium nicht abgelehnt werden kann. Mit anderen Worten bedeutet das, dass mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % kein Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft bezüglich jedes einzelnen Kriteriums zwischen beiden Verfahren besteht. Es ist also möglich, Patienten mit gesichertem kolorektalen Karzinom mit bekannter hepatischer Metastasierung mit der alleinigen hepatobiliären Phase im Verlauf zu kontrollieren.

Betrachtet man alle Kriterien gleichzeitig, also in der Absicht, dass alle Kriterien bei einer Untersuchung erfüllt sind, so ist das Ergebnis nicht ganz so eindeutig. Nach Anwendung des McNemar-Tests kann hier die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % noch abgelehnt werden. Reduziert man allerdings das Risiko, eine falsche Entscheidung zu treffen, auf 1 %, so lässt sich die Nullhypothese bezüglich „alle Kriterien“ nicht mehr ablehnen. Mit anderen Worten bedeutet das, dass mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 1 % kein Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft bezüglich aller Kriterien zwischen beiden Verfahren besteht. Es ist also möglich, Patienten mit gesichertem kolorektalen Karzinom mit bekannter hepatischer Metastasierung mit der alleinigen hepatobiliären Phase im Verlauf zu kontrollieren.



## 4.2 Vergleichbare Studien mit verkürztem Protokoll

### 4.2.1 Verkürzte Protokolle bei hepatischer Metastasierung

In der aktuellen und in der in den letzten Jahren erschienenen Literatur lassen sich zahlreiche Beispiele finden, die sich mit einer ähnlichen oder zumindest verwandten Thematik wie der unseren beschäftigen.

In einer Studie von Canellas und Kollegen (44) wurde zum Staging von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom die Detektionsleistung eines verkürzten Protokolls aus T2-Wichtung, DWI und hepatobiliärer Phase 20 min nach Kontrastmittelapplikation gemessen. Dabei verglichen zwei Befunder dieses verkürzte mit dem umfassenden Protokoll retrospektiv bei 57 Patienten. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei Sensitivität und AUCs (Area Under the Curve) zwischen beiden Protokollen festgestellt werden. Die Autoren schlagen deshalb ihr verkürztes Protokoll als schnelle und kostengünstige Alternative mit hoher Detektionsleistung vor.

Bei dieser als auch bei unserer Untersuchung handelt es sich um retrospektive Studien mit ähnlicher Patientenzahl und der Suche nach hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms. Sinnvoll ist sicherlich die Vorgehensweise, die Bilder von zwei Befundern und nicht nur, wie in unserem Fall, von einem Radiologen auswerten zu lassen und damit für eine ausreichende Repräsentanz zu sorgen. Weitere Unterschiede von Canellas et al. zu unserer Studie bestanden darin, die Metastasen zu detektieren und nicht nur im Verlauf zu kontrollieren, sowie in den zusätzlich zur hepatobiliären Phase im verkürzten Protokoll enthaltenen T2- und Diffusionswichtungen. Insgesamt ist es schwieriger, eine Lebermetastase zu detektieren als eine bekannte Metastase im Verlauf zu kontrollieren. Insofern ist der etwas weniger radikale Verkürzungsansatz auf drei im Protokoll enthaltene Sequenzen nachzuvollziehen. Aufgrund des divergenten Verkürzungsprotokolls lassen sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres übertragen, sondern können nur ins Verhältnis gesetzt werden. Übereinstimmung besteht jedoch bei der Aussage, dass beim Staging einer hepatischen Metastasierung mittels gadoxetsäurehaltiger MRT auf bestimmte Sequenzen verzichtet werden kann, ohne Einbußen bei der diagnostischen Leistung hinnehmen zu müssen.

In einer Studie von Chung und Kollegen (47) wurde retrospektiv die diagnostische Leistung bei der Detektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms einer MRT mit

gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel, einer alleinigen DWI-Sequenz sowie einer Kombination aus beiden verglichen. 47 Patienten wurden präoperativ von zwei Befundern auf später chirurgisch gesicherte Metastasen untersucht. Dabei wurde im kombinierten Protokoll eine höhere Genauigkeit festgestellt als im Gd-Protokoll oder der DWI-Sequenz allein, jedoch ohne statistische Signifikanz. Das Gd-Protokoll wurde als besser bei der Detektion erachtet, wohingegen die DWI-Sequenz besser für die Charakterisierung sei. Bei kleinen Läsionen war das kombinierte Protokoll signifikant genauer als die Diffusionswichtung allein.

Die Methoden des Papers von Chung et al. und die unserer Studie sind insgesamt recht ähnlich. Bei beiden handelt es sich um die gleiche Anzahl an Patienten, die retrospektiv bei bekanntem kolorektalen Karzinom mittels MRT mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel auf eine hepatische Metastasierung untersucht wurden. Auch in unserer Auswertung wurden die Bilder oft präoperativ bzw. präinterventionell akquiriert.

Allerdings lassen sich die Erkenntnisse nur schwer miteinander vergleichen. Aufgrund der Befundung nach RECIST-Kriterien wurden kleine Läsionen unter 10 mm in unserer Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren war die Diffusionswichtung bei uns im umfassenden Protokoll enthalten, dieses wurde dann mit der hepatobiliären Phase verglichen. In unserer Studie handelte es sich um eine Verlaufskontrolle, bei Chung et al. um eine Detektion von Metastasen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist somit nicht möglich. Offen bleibt die Bedeutung der gering, wenn auch nicht signifikant, höheren Genauigkeit des kombinierten Protokolls gegenüber dem Gd-Protokoll und der DWI allein. Dies lässt Raum für Spekulationen und spricht in geringem Grade gegen die Möglichkeit einer Verkürzung von MRT-Protokollen. Übereinstimmung zwischen beiden Studien besteht jedoch bei der Aussage, dass die Unterschiede bei der Genauigkeit zwischen dem jeweils umfassenden Protokoll und den verkürzten Protokollen nicht signifikant waren.

In einer Studie von Kim und Kollegen (48) wurde die diagnostische Leistung bei der Detektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms einer Diffusionswichtung, einer Gadoxetsäure-MRT, von beiden zusammen sowie der Computertomographie prospektiv verglichen. Zwei Befunder werteten die Untersuchungen von 51 Patienten mit bereits in der Computertomographie gesicherten Lebermetastasen aus. FOM (Figures Of Merit), Sensitivität und PPV (Positive Predictive Value) waren beim kombinierten MRT (Sensitivität 98 %) und Gadoxetsäure-MRT (Sensitivität 95 %) signifikant höher als bei der Computertomographie (Sensitivität 85 %). Bei Metastasen kleiner 10 mm waren die Werte für

das kombinierte MRT signifikant höher als bei der Diffusionswichtung. Die Diffusionswichtung zeigte signifikant höhere Sensitivität und PPV bei Metastasen kleiner 10 mm als die Computertomographie. Bei 10 bzw. 14 Patienten wurden im kombinierten MRT zusätzliche Metastasen im Vergleich zur Computertomographie gefunden.

Die Methoden der Studie von Kim et al. ähneln denen unserer Studie. Bei beiden wurden eine ähnliche Anzahl an Patienten mit gesichertem kolorektalen Karzinom auf eine hepatische Metastasierung untersucht. Bei Kim et al. war die Metastasierung bereits in der Computertomographie gesichert, bei uns im jeweils primären MRT. Bei Kim et al. war das Studiendesign im Unterschied zu unserer Studie prospektiv und nicht retrospektiv, die Auswertung erfolgte nicht nur von einem, sondern von zwei Befundern.

Ein Vergleich der Ergebnisse beider Studien ist insgesamt kritisch zu sehen. Die signifikanten Unterschiede zwischen dem kombinierten Protokoll und der alleinigen DWI waren hauptsächlich für Läsionen unter 10 mm festzustellen, welche bei uns aufgrund der Beurteilung nach RECIST keine Berücksichtigung fanden. Offen bleibt die Bedeutung des zwar nicht signifikanten, aber dennoch kleinen Unterschieds in der Sensitivität durch eine zusätzlich zum Gadoxetsäure-MRT verfügbare Diffusionswichtung, welche in geringem Maße gegen eine Verkürzung des Standardprotokolls spricht. Im Gegensatz zur Studie von Kim et al. wurde bei uns als verkürztes Protokoll jedoch keine Diffusionswichtung, sondern ausschließlich die hepatozytenspezifische Phase verwendet. Beachtenswert erscheint die Feststellung, dass im umfassenden MRT-Protokoll bei 14 Patienten zusätzliche Metastasen im Vergleich zur Computertomographie gefunden wurden, insbesondere auch deshalb, weil die S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms diesbezüglich keine eindeutige Empfehlung ausspricht.

In einer Studie von Sofue und Kollegen (49) wurde die diagnostische Leistung bei der Detektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit zwei verschiedenen Protokollen ausgewertet. Der Unterschied bestand darin, die hepatozytenspezifische Phase einmal 10 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA zu akquirieren und einmal nach 20 min. Zwei Radiologen analysierten die Bilder von 48 Patienten mit histopathologisch gesicherten Lebermetastasen. Dabei waren das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, der Signalintensitätsgewinn sowie die Gesamtbildqualität im Protokoll mit hepatozytenspezifischer Phase 20 min nach Injektion signifikant höher als nach 10 min. Im Gegensatz dazu bestand bei der Sensitivität sowie dem PPV kein signifikanter Unterschied

bei der Detektion der Leberläsionen zwischen beiden Protokollen.

Sowohl in der Auswertung von Sofue et al. als auch bei uns handelt es sich um Patienten mit gesicherter hepatischer Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms. Die Patientenzahl war nahezu identisch. Die Auswertung erfolgte bei Sofue et al. jedoch nicht nur von einem, sondern zwei Radiologen.

Ein Vergleich der beiden Studien ist als schwierig anzusehen. Der Ansatz, die Untersuchung zu verkürzen, ist bei Sofue et al. ein vollkommen anderer. So wurde bei Sofue et al. Zeit eingespart, indem die hepatozytenspezifische Phase bereits nach 10 min und nicht, wie ansonsten in der Klinik üblich, nach 20 min akquiriert wurde. Im Gegensatz dazu wurde bei uns das komplette Protokoll auf eine einzige Sequenz reduziert. Allerdings zeigt die Arbeit von Sofue et al., dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, Zeit einzusparen ohne die Leistungsparameter zu beeinflussen. Übereinstimmung besteht bei der Aussage, dass es möglich ist, die Detektionsleistung einer hepatischen Metastasierung bei kolorektalem Karzinom auch mit verkürzten Protokollen zu erhalten. Offen bleibt die Bedeutung der etwas eingeschränkten Bildqualität der Sequenz 10 min nach Injektion. Auch wenn die Detektionsleistung dadurch nicht eingeschränkt wurde, spricht dies in geringem Maße gegen eine Verkürzung der Zeit auf 10 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA.

In einer Studie von Vilgrain und Kollegen (50) wurde in einer Metaanalyse die diagnostische Leistung bei der Detektion von Lebermetastasen durch DWI sowie eine gadoxetsäurehaltige MRT untersucht. Durch die respektive Betrachtung von 39 Artikeln bis in das Jahr 2015 wurde bei insgesamt 1989 Patienten eine läsionsbezogene Sensitivität von 87,1 % für die DWI, 90,6 % für das Gd-EOB-DTPA-MRT und 95,5 % für beide kombiniert berechnet.

Es bleibt zu diskutieren, inwieweit die Ergebnisse dieser Metaanalyse mit den unseren vergleichbar sind. In beiden Studien wurde die Leistung bei der Detektion von Lebermetastasen von MRT-Protokollen mit verkürzten Varianten verglichen. Beim Primärtumor beschränkten wir uns im Gegensatz zur Metaanalyse auf das kolorektale Karzinom. Unterschiede bestanden auch darin, dass bei uns die Leberherde im Verlauf kontrolliert und in der Metaanalyse detektiert wurden. Beachtenswert ist jedoch, dass das kombinierte Protokoll eine signifikant höhere Sensitivität als das Gd-EOB-DTPA-MRT und dies wiederum als die DWI allein besaß, was gegen die Verkürzung des kompletten Protokolls spricht. Allerdings erfolgte die Verkürzung bei Vilgrain et al. durch völlig andere Sequenzen als in unserer Studie. Es ist jedoch durch die signifikanten Unterschiede bei der Sensitivität,

die in unserer Studie nicht vorlagen, tendenziell davon auszugehen, dass der hepatobiliären Phase eine höhere Bedeutung beim Staging einer hepatischen Metastasierung beizumessen ist als der Diffusionswichtung.

In einer Studie von Ghorra und Kollegen (51) wurde die diagnostische Leistung eines Standardprotokolls mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel mit einem simulierten Protokoll aus T2-Wichtung, Diffusionswichtung sowie hepatobiliärer Phase zur Erstdetektion von Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verglichen. Dabei bewerteten zwei Untersucher bei 67 Patienten Leberläsionen in beiden Protokollen auf einer Skala von 1 (sicher benigne) bis 5 (sicher maligne). Die Detektionsrate für Metastasen beim simulierten Protokoll betrug 86,1 % – 86,7 %, beim Standardprotokoll 85,8 % – 87 %. Die Autoren folgerten daraus, dass beide Protokolle die gleiche Leistung bezüglich der Erstdetektion von Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom besitzen.

Damit steht die Studie in Einklang mit unseren Ergebnissen in Bezug auf die Annahme, das Standardprotokoll einer Untersuchung mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel verkürzen zu können, ohne die diagnostische Leistung zu mindern. Anzumerken bleibt jedoch, dass es sich bei dieser Studie um die Erstdetektion und nicht die Verlaufskontrolle einer bekannten Metastasierung handelte und das simulierte Protokoll zusätzlich zu der alleinigen hepatobiliären Phase noch eine T2-Wichtung sowie eine Diffusionswichtung enthielt. Der Primärtumor war in beiden Fällen ein kolorektales Karzinom, die Anzahl der Vergleichsprotokolle eine ähnliche. Der Vergleich der beiden Studien ist insofern relevant, als er in eingeschränktem Maße, unter Berücksichtigung der Unterschiede im Studiendesign, Rückschlüsse auf die Bedeutung der einzelnen Sequenzen zulässt. So kann darüber spekuliert werden, dass der hepatobiliären Phase eine größere Bedeutung beim Staging einer hepatischen Metastasierung zukommt als der T2-Wichtung und der DWI, weil diese eine Sequenz allein bereits keine signifikanten Unterschiede zum vollen Protokoll aufwies.

#### 4.2.2 Verkürzte Protokolle beim hepatozellulären Karzinom

Bezüglich der Leberdiagnostik lassen sich nicht nur Publikationen zu verkürzten Protokollen bei der Untersuchung von Metastasen, sondern auch von Primärtumoren wie dem hepatozellulären Karzinom finden.

In einer Studie von Marks und Kollegen (37) wurde die patientenbezogene diagnostische Leistung eines verkürzten Protokolls mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel zum Staging bei hepatozellulärem Karzinom bewertet. Dabei wurden retrospektiv 298 Patienten mit Risiko für ein HCC untersucht. Zwei Protokolle wurden verglichen, nämlich einerseits die hepatobiliäre Phase 20 min nach Kontrastmittelapplikation zusammen mit einer T2-TSE (Turbo Spin Echo) und andererseits diese beiden Sequenzen zusammen mit einer zusätzlichen Diffusionswichtung. Die Befundungsleistung war nahezu identisch bei lediglich einem einzigen abweichenden Befund zwischen den beiden Protokollen. Die Autoren halten deshalb ein Protokoll aus hepatobiliärer Phase und T2-TSE für eine akzeptable Methode zum HCC-Staging ohne zusätzlichen Benefit durch eine Diffusionswichtung.

Bei Marks et al. handelt es sich wie bei unserer Untersuchung um ein retrospektives Studiendesign. Die Kohorte war mit 298 Patienten sogar deutlich größer als die unsere. Dabei erfolgte jedoch keine Verlaufskontrolle für eine bekannte hepatische Metastasierung, sondern ein Staging für ein fragliches HCC. Insgesamt ist ein Abgleich der Ergebnisse insbesondere deshalb schwierig, weil die Art und Weise, das Protokoll zu verkürzen, erheblich von der unseren divergierte. So wurde die Leistung einer T2-Wichtung und einer Sequenz in hepatobiliärer Phase mit diesen beiden Sequenzen und einer zusätzlichen Diffusionswichtung verglichen. Da die zusätzliche DWI bei Marks et al. keinen diagnostischen Benefit einbrachte, während bei unserer Studie die alleinige hepatobiliäre Phase keinen signifikanten Unterschied zum vollen Protokoll aufwies, lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die hepatobiliäre Phase bei der Leberdiagnostik eine größere Rolle spielt, als die DWI. Allerdings ist diese These mit Vorsicht zu genießen, da sich die beiden Studiendesigns doch recht stark unterscheiden. Übereinstimmung besteht bei der Hypothese, dass sich manche MRT-Protokolle bei bestimmten Fragestellungen verkürzen lassen, ohne dabei einen Verlust bei der diagnostischen Leistung hinnehmen zu müssen.

In einer Studie von Besa und Kollegen (43) wurde die diagnostische Leistung von verkürzten Protokollen aus Diffusionswichtung und hepatobiliärer Phase jeweils allein und in

Kombination mit dynamischen Kontrastmittelgestützten T1-Wichtungen zur HCC-Detektion verglichen. Drei Befunder werteten dabei retrospektiv zum einen das volle gadoxetsäurehaltige Protokoll sowie ein verkürztes Protokoll aus Diffusionswichtung und hepatobiliärer Phase bei 174 Patienten mit Lebererkrankung aus. Dabei waren Sensitivität und negativ prädiktiver Wert signifikant niedriger beim verkürzten Protokoll (80,6 % und 80 %) als beim vollen Protokoll (90,3 % und 94,9 %). Somit wurde das verkürzte Protokoll als klinisch „akzeptabel“ zur HCC-Detektion bezeichnet bei jedoch deutlich reduzierten Kosten. Hervorzuheben ist bei dem Paper von Besa et al., dass die Patientenkohorte deutlich größer war als die unsere und dass die Bilder von drei Befundern und nicht nur von einem ausgewertet wurden. Insgesamt stehen die Ergebnisse jedoch in einem gewissen Gegensatz zu unseren, weil das verkürzte Protokoll aus einer hepatobiliären Phase und einer zusätzlichen DWI schlechter performte als das volle Protokoll. Anzumerken bleibt jedoch, dass es sich nicht um Verlaufskontrollen, sondern die Erstdetektion von Läsionen handelte und auch nicht nach Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, sondern nach einem hepatozellulären Karzinom gesucht wurde.

In einer Studie von Min und Kollegen (52) wurde die diagnostische Leistung eines gadoxetsäurehaltigen Protokolls mit einer Nativuntersuchung zur Rezidiverkennung nach Hepatektomie bei HCC verglichen. Dabei wurde retrospektiv von zwei Befundern bei 483 Patienten jeweils das volle Protokoll mit nativen T1-, T2- und DWI-Sequenzen verglichen. Es konnte ein geringer, jedoch signifikanter Unterschied bei der Sensitivität (99,1 % vs. 94,7 %) sowie der Genauigkeit (99,2 % vs. 97,5 %) festgestellt werden, jedoch nur, wenn das Follow-up innerhalb eines Jahres stattfand. Danach bestand kein Unterschied mehr. Die Autoren folgerten daraus, dass das verkürzte Protokoll zumindest bei einem Follow-up später als einem Jahr als Alternative dienen könnte.

Dabei lassen sich die Resultate von Min et al. nur zum Teil in Relation zu unseren setzen, da das Studiendesign doch recht große Unterschiede zu unserem aufwies. Eine Gemeinsamkeit bestand in der retrospektiven Auswertung und der Verwendung von gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel. Die Kohorte war mit 483 Patienten sogar deutlich größer als unsere. Ein gewisser Vorteil bei Min et al. bestand darin, dass im verkürzten Protokoll keine Kontrastmittelsequenzen enthalten waren. Allerdings spricht der, wenn auch nur geringe, jedoch, signifikante Unterschied bei Sensitivität sowie Genauigkeit eher gegen das verkürzte Protokoll und somit unter Einschränkungen auch gegen unsere Ergebnisse. Die

eingeschränkte Vergleichbarkeit ist deshalb gegeben, weil bei Min et al. ein natives Protokoll und keine hepatobiliäre Phase nach Kontrastmittelapplikation mit dem vollen Protokoll verglichen wurde und nach einem Rezidiv eines HCC und nicht dem Verlauf einer hepatischen Metastasierung gesucht wurde.

In einer Studie von Tillman und Kollegen (53) wurde die läsionsbezogene diagnostische Leistung eines verkürzten Protokolls bestehend aus der hepatobiliären Phase mehr als 20 min nach Kontrastmittelapplikation sowie einer T2-Wichtung zum HCC-Screening bei chronischer Lebererkrankung gemessen. Zwei Befunder bewerteten retrospektiv das jeweils erste MRT von 79 Patienten nach HCC-suspekten Läsionen größer als 10 mm. Dabei erreichte das verkürzte Protokoll eine Sensitivität von 85,2 % und einen negativ prädiktiven Wert von ca. 95 % und damit ähnliche Werte wie das volle Protokoll sowie bessere Werte als der Ultraschall.

Sowohl bei Tillman et al. als auch in unserer Studie wurden retrospektiv MRT-Protokolle mit Gd-EOB-DTPA ausgewertet. Befundet wurden in beiden Fällen Läsionen ab einer Größe von mehr als 10 mm. Die Patientenzahl war bei Tillman et al. etwas höher, ausgewertet wurde von zwei Radiologen und nicht nur von einem. Zusätzlich zur hepatobiliären Phase enthielt das verkürzte Protokoll noch eine T2-Wichtung. Da in beiden Studien das verkürzte Protokoll eine ähnliche diagnostische Genauigkeit erreichte wie das umfassende, besteht eine grundsätzliche Übereinstimmung bezüglich der Aussage, auf bestimmte Sequenzen verzichten zu können, ohne die Leistungsfähigkeit der Untersuchung einzuschränken. Allerdings handelte es sich bei Tillman et al. nicht um den Verlauf einer bekannten Lebermetastasierung, sondern die Erstdetektion eines möglichen hepatozellulären Karzinoms. Offen bleibt die Bedeutung der bei Tillman zusätzlich enthaltenen T2-Wichtung, da in unserer Studie allein mit der hepatobiliären Phase bereits die gleiche Leistung erreicht werden konnte, wie im umfassenden Protokoll.

In einer Studie von Lee und Kollegen (54) wurde ein verkürztes Protokoll aus T1-Wichtungen mit und ohne extrazellulärem Kontrastmittel mit einem Protokoll aus allen Sequenzen bei Risikopatienten für ein HCC verglichen. Drei Befunder bewerteten retrospektiv 164 Patienten. Die Ergebnisse zeigten eine starke Übereinstimmung beider Protokolle, nur in 5 % der Fälle kam es zu einer Änderung der LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)-Kategorie durch die zusätzliche Verwendung der T2- oder Diffusionswichtung.

Ausgewertet wurde in beiden Studien retrospektiv, jedoch bei Lee et al. nicht nur von einem,



sondern von drei Radiologen. Verwendet wurde kein hepatozytenspezifisches, sondern extrazelluläres Kontrastmittel. Beachtet werden sollte auch, dass es sich bei Lee et al. um Risikopatienten mit bisher noch nicht bekannter Malignität handelte und nicht nach Lebermetastasen, sondern nach hepatozellulären Karzinomen gesucht wurde. Eine grundsätzliche Übereinstimmung beider Studien besteht bei der Annahme, im Alltag übliche Standardprotokolle verkürzen zu können und dennoch eine ähnliche Performance zu erhalten. Allerdings unterscheiden sich die verkürzten Protokolle in ihrer Zusammensetzung ganz erheblich. Erwähnenswert ist die Aussage, dass auf die T2-Wichtung und die DWI ohne nennenswerte Auswirkung auf die LI-RADS-Kategorie verzichtet werden konnte, was indirekt erneut die Bedeutung der hepatobiliären Phase in unserer Studie unterstreicht.

In einer Studie von Khatri und Kollegen (55) wurde die diagnostische Genauigkeit eines verkürzten MR-Protokolls aus coronaler T2-Wichtung und axialen dynamischen, fettgesättigten Kontrastmittelsequenzen und eines vollen Protokolls mit zusätzlicher axialer T2-Wichtung, T1-Wichtung und Diffusionswichtung zur HCC-Detektion bei Zirrhosepatienten untersucht. Ausgewertet wurden dabei 93 Patienten von insgesamt fünf Radiologen. Dabei kam das verkürzte Protokoll auf eine Sensitivität von 0,92 und eine Spezifität von 0,89, während das volle Protokoll eine Sensitivität von 0,94 sowie eine Spezifität von 0,88 erreichte. Die Autoren folgern daraus, dass die beiden Protokolle bezüglich ihrer Aussagekraft bei der HCC-Detektion äquivalent und austauschbar sind.

Die untersuchte Patientenzahl war bei Khatri et al. in etwa doppelt so groß wie in unserer Studie und ausgewertet wurde nicht nur von einem, sondern von fünf Radiologen. Wie in unserer Publikation erreichte das verkürzte Protokoll eine nahezu identische diagnostische Genauigkeit wie das umfassende Protokoll. Damit steht die Studie von Khatri et al. in Einklang mit unserer Studie bezüglich der Möglichkeit, auf bestimmte MR-Sequenzen verzichten zu können und dennoch die gleiche diagnostische Genauigkeit zu erreichen. Letztlich wird damit auch die Aussagekraft der hepatobiliären Phase im Gegensatz zu den nativen Sequenzen in T1-Wichtung, T2-Wichtung und DWI erneut betont, weil mit ihr die gleiche Leistung wie mit dem vollen Protokoll erreicht werden konnte, während auf die anderen drei Sequenzen ohne Leistungseinbußen verzichtet werden konnte. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Daten begrenzt, handelt es sich bei Khatri et al. um die Erstdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms und bei uns um den Verlauf einer bekannten Metastasierung. Des Weiteren ist die Zusammensetzung des verkürzten Protokolls eine völlig

andere als in unserer Studie.

### 4.2.3 Verkürzte Protokolle bei anderen Organen

In einer Studie von Kuhl und Kollegen (39) wurde die diagnostische Leistung eines verkürzten Protokolls aus axialer T2- und Diffusionswichtung zur Detektion von Prostatakarzinomen bei Patienten mit erhöhtem PSA (prostataspezifisches Antigen)-Wert und vorausgegangener negativer US-gesteuerter Biopsie untersucht. Dabei verglichen vier Radiologen retrospektiv die Bilder von 542 Patienten. Die diagnostische Genauigkeit des vollen multiparametrischen kontrastmittelverstärkten Protokolls (87,2 %) war dabei ähnlich der des verkürzten Protokolls (89,1 %).

Das Studiendesign bei Kuhl et al. divergiert doch recht stark von dem unserer Studie. So ist nur der Ansatz, ein verkürztes Protokoll zu verwenden, ein ähnlicher, untersucht wurde ein anderes Organ, ein Prostatakarzinom statt Metastasen, und das Protokoll enthielt andere und nur native Sequenzen. Des Weiteren handelte es sich um eine Erstdetektion und keine Verlaufskontrolle bei bereits bekannter Malignität. Die untersuchte Kohorte war bei Kuhl et al. sogar deutlich größer. Eine grundsätzliche Kongruenz zu unseren Ergebnissen besteht bezüglich des Endresultates des Vergleichs zwischen verkürztem und umfassendem Protokoll, bei dem in beiden Fällen kein signifikanter Unterschied bestand. Festzuhalten bleibt in diesem Manuskript die Bedeutung der T2-Wichtung sowie der DWI, mit denen die gleiche diagnostische Aussagekraft erreicht wurde wie mit dem umfassenden Protokoll, was im Leberparenchym, wie weiter oben aufgeführt, meist nicht der Fall war.

In einer Arbeit von Canellas und Kollegen (56) wird zusammenfassend beschrieben, wie verkürzte Protokolle erfolgreich angewandt werden und somit den Arbeitsablauf verbessern. Dabei gibt das Manuskript einen Überblick sowie einen Ausblick für die Zukunft bezüglich der Detektion sowie der Charakterisierung mittels verkürzten Protokollen bei Leberläsionen, zystischen Pankreasläsionen, adrenalen Inzidentalomen, kleinen renalen Raumforderungen, Prostatakarzinomen sowie Neoplasien im weiblichen Becken.

### 4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Modalitäten zur Leberdiagnostik

Wie bereits ausgeführt, hat die MRT-Untersuchung mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel zahlreiche Nachteile. Mit dem Ansatz eines verkürzten Protokolls haben wir versucht, einige dieser Defizite zu umgehen und gleichzeitig die Leistungsfähigkeit der MR-Tomographie zu erhalten. Zur Beschreibung der diagnostischen Leistung anderer Modalitäten und zur Abklärung, inwieweit unser verkürztes Protokoll mit diesen konkurrenzfähig ist, sollen folgende Publikationen dienen.

In einer großen Metaanalyse von Nickel und Kollegen (11) wurden 39 Publikationen aus den Jahren 1990 bis 2010 ausgewertet. Insgesamt 3391 Patienten, die bisher noch keine Therapie erhielten, wurden darin auf Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms untersucht. Die durchschnittliche läsionsbezogene Sensitivität betrug dabei für das FDG (Fluorodesoxyglucose)-PET (Positronenemissionstomographie) 81,4 %, für die MRT 80,3 % und für die CT 74,4 %, die patientenbezogene Sensitivität betrug für die PET-CT 96,5 %, PET 94,1 %, die MRT 88,2 % und die CT 83,6 %. Aufgrund der erhobenen Daten schlagen Nickel et al. die MRT wegen ihrer ausgezeichneten Sensitivität und Spezifität sowie der exzellenten Darstellung anatomischer Strukturen als First-Line-Modalität für die Leberdiagnostik bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, vor allem bei Läsionen kleiner 10 mm, vor, sofern vorher noch keine Therapie erfolgt ist.

In diese Resultate fügen sich die Ergebnisse unserer Studie ein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei der Studie von Nickel et al. die Differenz bei der Sensitivität zwischen MRT und CT vor allem bei Läsionen kleiner 10 mm zustande kam, welche bei uns aufgrund der Befundung nach RECIST keine Berücksichtigung fanden. Beachtenswert erscheint auch, dass sich die Sensitivität der MRT nach dem Jahr 2004 signifikant erhöhte, andererseits der Gebrauch von hepatozytenspezifischem Kontrastmittel jedoch keine verbesserten Ergebnisse lieferte. Dieses Ergebnis steht in einem gewissen Gegensatz zu unseren Erkenntnissen, weil gerade die Aussagekraft der hepatozytenspezifischen Phase in unserer Publikation ausreichte, um das umfassende Protokoll zu ersetzen. Es bleibt zu diskutieren, ob die Qualitätssteigerung nach dem Jahr 2004 auf andere Faktoren, wie z.B. eine verbesserte Gerätetechnik, zurückzuführen war. Bei der diagnostischen Genauigkeit der Computertomographie konnte kein Unterschied zwischen den Scans, die nur in portalvenöser Phase angefertigt wurden und solchen, die noch eine zusätzliche arterielle Phase enthielten,

ausgemacht werden. Bei der Computertomographie handelt es sich zwar um eine andere Untersuchungsmodalität, die Ergebnisse zeigen jedoch ebenfalls die Möglichkeit, auf bestimmte Bildakquisitionen verzichten zu können, ohne Einschränkungen bei der diagnostischen Aussagekraft hinnehmen zu müssen. Bei der MRT konnte kein Unterschied bei der Sensitivität zwischen kontrastmittelverstärkten und nativen Sequenzen festgestellt werden, wenn eine Diffusionswichtung im Protokoll enthalten war. Diese Aussage ist aber mit Vorsicht zu behandeln, da, wie bereits ausgeführt, Gd-EOB-DTPA erst 2004 eingeführt wurde und die berücksichtigten Ergebnisse bis in das Jahr 1990 zurückgehen. Auf die Bedeutung der Diffusionswichtung weisen aber auch andere Studien hin. So halten Kwon et al. die DWI bei der Detektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms für besser als die CT (57). Auch bei extrahepatischen Erkrankungen sei die DWI hilfreich (58). Auf die Schwäche der Computertomographie bei besonders kleinen Läsionen weisen auch andere Studien hin, so halten z.B. Onishi et al. (59) die Computertomographie auch mit Kontrastmittel bei der Differenzierung zwischen kleinen Zysten und kleinen Metastasen aufgrund eines niedrigen positiv prädiktiven Wertes für schwierig. Nickel et al. (11) schlagen aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität sowie der hervorragenden Darstellung extrahepatischer Pathologien die PET-CT als Second-Line-Modalität vor.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Motosugi et al. (60), die ebenfalls der umfassenden MRT eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen als der Computertomographie zuschreiben.

In einer Studie von Muhi und Kollegen (61) wurde die diagnostische Genauigkeit von CE-CT, CEUS (contrast enhanced ultrasound), SPIO (supraparamagnetic iron oxides)-MRT und gadoxetsäurehaltiger MRT zur Beurteilung einer hepatischen Metastasierung bei kolorektalem Karzinom verglichen. Drei Befunder untersuchten insgesamt 111 Patienten nach zum Teil histologisch und zum Teil durch Follow-up gesicherten Metastasen. Dabei zeigte die MRT mit Gd-EOB-DTPA die höchste Sensitivität (99 %), insbesondere bei Läsionen kleiner 10 mm. Die Autoren vermuten, dass diese Überlegenheit auf eine besonders hohe Kontrastauflösung in der hepatobiliären Phase zurückzuführen ist.

Damit stimmt die Publikation von Muhi et al. mit unserer Ansicht über die erhebliche Bedeutung der hepatobiliären Phase bei der Leberdiagnostik überein. Bei beiden Studien wurden hepatische Metastasen eines kolorektalen Karzinoms beurteilt. Die Zahl der Patienten sowie der Befunder war bei Muhi et al. sogar größer. Nicht außer Acht lassen sollte man

jedoch, dass die Signifikanz in erster Linie bei Läsionen kleiner 10 mm zu beobachten war, welche bei uns aufgrund der RECIST-Kriterien keine Berücksichtigung fanden.

Die Autoren wiesen auf Schwierigkeiten bei der Befundung vor allem am Leberrand, zum Beispiel durch Artefakte aufgrund von Darmgas oder den Magen, hin, was durch eine zweite Ebene kompensiert werden könne. Dies steht in Einklang mit der Tatsache, dass bei unserer Untersuchung im vollen Protokoll zweimal eine zusätzliche Kapselbeteiligung durch coronale Sequenzen nachgewiesen werden konnte, und spricht in geringem Grade gegen die Reduktion des umfassenden Protokolls auf nur eine Sequenz.

Dass die Erforschung der Leistungsfähigkeit eines verkürzten MRT-Protokolls und der Vergleich mit anderen Modalitäten dem aktuellsten Ziel wissenschaftlicher Arbeit entspricht, zeigen momentan noch laufende Studien. So vergleichen Kim et al. (62) die diagnostische Genauigkeit bei der Detektion eines HCC bei Zirrhosepatienten mittels halbjährlichem Staging durch Ultraschall mit einer jährlichen Untersuchung mittels Nativ-MRT. Die Ergebnisse sind noch ausstehend, jedoch erwarten die Autoren eine Überlegenheit der MRT.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen An et al. (63), bei denen ebenfalls bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zur Früherkennung eines HCC mit halbjährlichen Kontrollen unter zusätzlicher Korrelation mittels Serum-AFP (Alpha-1-Fetoprotein) die Leistungsfähigkeit eines Nativ-MRT mit der des Ultraschalls verglichen wird. Es handelt sich um eine prospektive, im Moment noch nicht abgeschlossene, Studie an 416 Patienten.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Eine der Hauptlimitationen der Studie stellt das retrospektive Design dar, das heißt, die Bilderhebung erfolgte vor Erstellung des Studiendesigns. Die Untersuchungsprotokolle wurden standardisiert so durchgeführt, wie es in der täglichen klinischen Praxis üblich ist. Aus diesem Standardprotokoll wurde die axial geschichtete, T1-gewichtete, fettgesättigte Sequenz in hepatobiliärer Phase „entnommen“ und das Protokoll sozusagen künstlich verkürzt. An dieser Sequenz konnte im Nachhinein nichts mehr verändert werden, wie zum Beispiel die Zeit nach Kontrastmittelapplikation bis zur Bildakquisition. Auch handelt es sich um eine Single-Center-Studie, was die Vergleichbarkeit der ermittelten Daten zu anderen Geräten oder gering abgeänderten Protokollen infrage stellt. Unklar bleibt auch, ob die erhobenen Daten auf andere Studienpopulationen mit z.B. anderen Primärtumoren übertragbar sind.

Ein weiterer Nachteil ist der Sachverhalt, dass die Bilder von nur einem Befunder ausgewertet wurden, was zwar einerseits für eine einheitliche Bewertung sorgt, andererseits jedoch auch eine mögliche Fehlerquelle darstellt und eine breite Repräsentanz bei fehlender Variabilität infrage stellt. Die einzelnen Kriterien und Fragestellungen wurden lediglich mit der Antwort 'vorhanden/nicht vorhanden' behandelt, das heißt, es erfolgte keine Abstufung bei der Sicherheit der Diagnose z.B. auf einer Skala von 1 bis 5. Diesem Befunder war bekannt, dass es sich um Patienten mit hepatischer Metastasierung bei kolorektalem Karzinom handelt, was möglicherweise aufgrund eines erhöhten Aufmerksamkeitslevels und einer niedrigeren Schwelle zur Diagnostizierung zu einem Überschätzen einzelner Läsionen führte. In der Realität stellt sich im Gegensatz dazu die klinische Situation meist so dar, dass bei einem bestimmten Patienten aufgrund einer Voruntersuchung wie z.B. einer Kontrastmittel-Computertomographie nur der Verdacht einer hepatischen Metastasierung besteht. Wären Patienten ohne bekannte hepatische Metastasierung miteingeschlossen worden, wäre eine wohl viel größere Studienpopulation nötig gewesen. Was dem Befunder jedoch nicht bekannt war, waren alle übrigen klinischen Daten wie Anamnese, Laborwerte oder zwischenzeitliche Therapien, was die Befundung bei häufig zwischenzeitlich durchgeführter Radiofrequenzablation deutlich erschwerte. Aufgrund der häufigen Durchführung einer Radiofrequenzablation erfolgte die Verlaufs-MRT oft sehr kurzfristig, der Zeitraum bis zur Folge-MRT war jedoch insgesamt sehr unterschiedlich. Eine eventuell vorangegangene

Bildgebung anderer Modalitäten, wie z.B. eine Computertomographie, war für den Befunder nicht einsehbar.

Als Goldstandard, mit dem die axiale hepatobiliäre Phase verglichen wurde, wurde ein umfassendes Protokoll mit Gd-EOB-DTPA verwendet. Es erfolgte keine Korrelation mit histopathologischen oder chirurgischen Befunden, das heißt, ein eindeutiger Beweis für die Richtigkeit der Befunde blieb aus.

Bei der untersuchten Studienpopulation handelte es sich um eine relativ kleine Kohorte aus 47 Patienten mit durch Mehrfachuntersuchungen 58 Fallvergleichen. Unklar bleibt, ob die erhobenen Daten auch auf größere Populationen übertragbar sind. Ebenfalls unklar bleibt die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen, da dort zumeist ein verkürztes Protokoll aus mehreren Sequenzen und nicht nur der alleinigen hepatobiliären Phase verwendet wurde. In unserer Studie wurde nach RECIST-Kriterien befundet, das heißt Läsionen kleiner 10 mm wurden nicht berücksichtigt. Wie weiter oben bereits mehrfach ausgeführt, ist jedoch die Detektion besonders kleiner Läsionen eine besondere Stärke der Magnetresonanztomographie, was zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führte.



## 4.5 Realitätsbezug und Blick in die Zukunft

Das Konzept von verkürzten MR-Protokollen ist bereits aus vielen Studien (siehe oben) bekannt. Grundannahme dafür ist, dass der Informationsgehalt der verschiedenen Sequenzen nicht gleichwertig und zum Teil auch redundant ist. Ziel ist es, die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung zu erhalten und die bekannten Nachteile wie hohe Kosten, lange Untersuchungs- und Lesezeit sowie niedriger Patientenkomfort zu reduzieren. Unser Ansatz war es, diese Überlegungen in ein Protokoll zu übersetzen, das nur aus einer T1-gewichteten, fettgesättigten, axialen Sequenz 20 min nach Kontrastmittelapplikation in der hepatobiliären Phase bestand. Ziel war es primär, die diagnostische Genauigkeit beziehungsweise Quellen einer diagnostischen Fehlbarkeit dieser einen Sequenz bei der Detektion einer hepatischen Metastasierung bei kolorektalem Karzinom zur Verlaufskontrolle festzustellen und sekundär, wenn sich diese Vorgehensweise auch in weiteren prospektiven Studien als diagnostisch wertvoll und im Alltag als umsetzbar erweist, in die tägliche Arbeit am Magnetresonanztomographen umzusetzen.

In der täglichen Routine ist es meist so, dass eine MR-Untersuchung mit gadoxetsäurehaltigem Kontrastmittel als Ergänzung zum und Problemlösung beim primären Staging mit Ultraschall oder der Computertomographie verwendet wird, wenn zweifelhafte Befunde vorliegen. Dieser zeitliche Verlauf ist jedoch unerwünscht, weil zusätzliche Untersuchungen den Arbeitsablauf insgesamt und damit auch die weitere Behandlung verzögern. Des Weiteren haben zusätzliche Untersuchungen auch negative ökonomische Folgen, reduzieren die Patientenakzeptanz sowie die Zugänglichkeit für die Tomographen.

Bei allen Versuchen, bestehende Protokolle zu verkürzen, sollte man sich jedoch stets darüber im Klaren sein, dass der eigentliche Zweck einer MR-Untersuchung die Detektion und Charakterisierung von Läsionen darstellt. Eine exakte Messung ist entscheidend für eine genaue Therapieplanung und sollte hochsensitiv, hochspezifisch sowie hochauflösend mit einer exakten Darstellung der Anatomie sein. Eine fehlerhafte Messung kann zu Änderungen der ursprünglichen Therapieplanung, wie zum Beispiel intraoperativen Planänderungen, führen und verursacht logistische Probleme und damit auch höhere Kosten. Im schlimmsten Fall hat sie eine erhöhte Mortalität zur Folge.

Bei einer suffizienten Diagnostik ist es allgemein wichtig zu unterscheiden, ob es sich bei der Untersuchung um ein Erststaging oder eine Verlaufskontrolle handelt. Eine Charakterisierung

einer Läsion ist schwieriger, als eine alleinige Detektion. Die Magnetresonanztomographie in hepatobiliärer Phase ist eine Untersuchung, die sehr stark auf das Leberparenchym fokussiert ist. Dies hat den Nachteil, dass extrahepatische Pathologien, die besonders gut in der Computertomographie oder der mittlerweile besser verfügbaren PET-CT erkennbar sind, weniger gut abgebildet werden. Dabei ist jedoch anzumerken, dass die Leber das am häufigsten von Fernmetastasen befallene Organ bei kolorektalem Karzinom ist und mehr als 50 % aller Patienten mit kolorektalem Karzinom im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickeln. Zusätzliche extrahepatische Pathologien führen zu anderen Therapieansätzen. Ein z.B. geänderter OP (Operations)-Plan ist nicht wünschenswert, weil möglicherweise eine andere Therapie angebracht gewesen wäre. Jedoch hat die MRT den entscheidenden Vorteil, dass mit ihr ganz bestimmte Fragestellungen, wie z.B. der Verlauf einer Metastasierung, ganz gezielt beantwortet werden können, wobei die hepatobiliäre Phase 20 min nach Kontrastmittelapplikation Bestandteil des umfassenden Protokolls ist und einen ausgezeichneten Läsion-Leber-Kontrast aufweist. Ziel ist es, eine hepatische Metastasierung möglichst frühzeitig zu detektieren. So ist beispielsweise ein Konzept denkbar, bei dem im Sinne eines schnellen Überblicks allein auf die An- bzw. Abwesenheit von hepatischen Metastasen geachtet wird und die Akquisitionszeit auf wenige Minuten sowie die Lesezeit auf wenige Sekunden reduziert wird. Im Falle einer zusätzlichen Pathologie könnte man zusätzliche Sequenzen im Sinne eines variierbaren Protokolls ergänzen oder den Patienten erneut einbestellen. Kurz gesagt könnte diese Methode also zu einem insgesamt effektiveren Arbeiten in kürzerer Zeit zu niedrigeren Kosten führen. Denkbar wäre auch eine Korrelation mit Biomarkern. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass ein halbjährliches Staging mit Ultraschall mit einer Laborkorrelation die Mortalität bei HCC um 37 % senkt (64).

Denkbar wäre ein Konzept, bei dem das Kontrastmittel bereits außerhalb des Scanners zum Beispiel im Wartezimmer oder auf Station appliziert wird und der zu untersuchende Patient sich dann nur noch zur Bildakquisition im Tomographen aufhält. Wird wie bei unserer Studie auf dynamische Sequenzen verzichtet, kann die Kontrastmittelapplikation per Hand und ohne Injektor erfolgen. So ist eine Blockierung des Gerätes auf ein Minimum reduziert und die Untersuchung könnte bei einer Vorbereitungszeit sowie Akquisitionszeit von jeweils ca. fünf Minuten in einem 15-minütigen Zeitfenster durchgeführt werden, was in etwa einem Drittel des Zeitaufwands des vollen Protokolls entspricht. Damit könnte man einer vermehrten Nachfrage nach MRT-Untersuchungen gerecht werden. Ein Zeitrahmen von 15 Minuten

macht die nicht zuletzt wegen der hohen Kosten wenig genutzte MRT-Untersuchung konkurrenzfähig mit anderen Untersuchungen wie dem ebenfalls zeitintensiven Ultraschall oder der Computertomographie. Im Gegensatz zur Computertomographie kommt die MRT gänzlich ohne Strahlenexposition aus, welche insbesondere kumulativ bei wiederholter Anwendung zu strahleninduzierten Karzinomen führen kann.

Nachteil unserer Studie ist, dass trotz der Verkürzung des Protokolls nicht auf eine Kontrastmittelapplikation verzichtet wurde. Die Verwendung eines Kontrastmittels ist immer mit zusätzlichem Zeitaufwand und Kosten sowie gegebenenfalls auch Nebenwirkungen verbunden. Viele andere Studien (siehe oben) setzen beispielsweise auf eine Kombination aus T2-Wichtung für die Detektierbarkeit von Zysten und Hämangiomen und einer schnell zu akquirierenden Diffusionswichtung für die Detektion von soliden Tumoren und zur Differenzierung von benignen und malignen Läsionen.

Wegen der großen Anzahl an täglich weltweit durchgeführten MRT-Untersuchungen hat unsere Studie großen Einfluss auf das tägliche Arbeiten in Klinik und Praxis in Bezug sowohl auf das zeitliche als auch das finanzielle Management bei der Verlaufskontrolle von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom. Vielleicht führt sie zu einer Möglichkeit, zukünftige MRT-Untersuchungen kostengünstiger abrechnen zu können. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, sind jedoch noch weitere prospektive, multizentrische Studien wünschenswert.

## 5. Zusammenfassung

Der Stellenwert der MRT zur Leberdiagnostik ist unbestritten. Nicht zuletzt durch die Entwicklung neuer Sequenzen sowie neuer Kontrastmittel kam es zu entscheidenden Verbesserungen. Verglichen mit der Computertomographie ist sie jedoch komplexer und zeitlich aufwendiger. Bei Betrachtung der aktuellen Forschungsergebnisse fällt auf, dass sich bereits zahlreiche Publikationen mit einer Verkürzung von MRT-Protokollen beschäftigt haben. Der Ansatz, den Aufwand zu reduzieren und dabei die diagnostische Genauigkeit zu erhalten, wurde dabei an multiplen Organen wie z.B. der Mamma oder der Prostata erprobt. Auch bezüglich der Leber lassen sich zahlreiche Forschungsarbeiten zu verkürzten MR-Protokollen finden. Allerdings ist dabei die genaue Herangehensweise und der Vorgang der Verkürzung stets ein anderer. Oft werden native Sequenzen wie etwa eine Kombination aus T2-Wichtungen oder Diffusionswichtungen verwendet. Auch bei der Zielläsion handelt es sich oft um eine andere als in unserer Studie, wie z.B. um ein hepatozelluläres Karzinom. Eine Studie mit genau der Fragestellung, Patienten mit kolorektalem Karzinom mit hepatischer Metastasierung mit nur einer Sequenz im Verlauf zu kontrollieren, ist in dieser Form sonst nicht zu finden.

In unserer Studie konnte retrospektiv anhand von 58 Fallvergleichen im Zeitraum zwischen 08.10.2002 und 15.10.2018 gezeigt werden, dass statistisch kein signifikanter Unterschied bei der diagnostischen Aussagekraft bei der Verlaufskontrolle einer bekannten hepatischen Metastasierung bei kolorektalem Karzinom zwischen dem umfassenden Protokoll (Goldstandard) einer Untersuchung mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel und der alleinigen hepatobiliären Phase 20 min nach i.v. Applikation besteht. Untersucht wurden dabei die Kriterien „Anzahl Leberläsionen“, „Verlauf nach RECIST“, „linker Leberlappen frei“, „rechter Leberlappen frei“, „Kapselbeteiligung“, „Gefäßinvasion“ und „relevante Nebenbefunde“. Anhand des McNemar-Tests konnte die Nullhypothese, die besagt, dass kein signifikanter Unterschied besteht bei der diagnostischen Aussagekraft zwischen dem vollen Protokoll und der alleinigen hepatobiliären Phase, für die einzelnen Kriterien auf einem Signifikanzniveau von 5 % nicht mehr abgelehnt werden. Für das Kriterium „alle Merkmale“ konnte die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 1 % nicht mehr abgelehnt werden. Deshalb muss an dieser Stelle ausdrücklich auf die Bedeutung der diagnostischen Aussagekraft der hepatobiliären Phase in axialer T1-gewichteter Sequenz 20 min nach i.v.

Applikation zur Verlaufskontrolle einer bekannten Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom hingewiesen werden.

Abschließend soll hier nochmals die Realitätsnähe unserer Forschungsarbeit am klinischen Alltag erwähnt werden. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich abgesehen von den Einschlusskriterien um ein unselektioniertes Patientengut, wie es täglich in vielen Kliniken weltweit in der Alltagsroutine vorkommt. Die Möglichkeit der Verkürzung einer Untersuchung, wie sie jeden Tag bei einer großen Anzahl an Patienten durchgeführt wird, hat dabei großen Einfluss auf Faktoren wie Ökonomie, Patientenkomfort sowie die Deckung einer zunehmenden Nachfrage nach MRT-Untersuchungen.

Aufgrund einer relativ geringen Fallzahl (58 Vergleichsprotokolle) unserer Forschungsarbeit ist jedoch noch eine Evaluierung in weiteren Studien nötig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

## 6. Anhang

Mittelwert Alter (in Jahren): 61,38

Anteil männlich: 0,77

männlich Mittelwert Alter (in Jahren): 60,86

weiblich Mittelwert Alter (in Jahren): 63,09

Anteil Übereinstimmungen zwischen beiden Verfahren:

linker Leberlappen: 1,00

rechter Leberlappen: 1,00

Kapselbeteiligung: 0,97

Gefäßinvasion: 0,98

Anzahl der Metastasen: 0,95

relevante Nebenbefunde: 0,98

Verlauf nach RECIST: 1,00

Anteil Übereinstimmungen aller Kriterien:

0,88

Ergebnisse McNemar-Test:

$H_0$ : Es besteht kein Unterschied zwischen den Spalten

linker Leberlappen: kein Test nötig, da beide Spalten genau identisch

rechter Leberlappen: kein Test nötig, da beide Spalten genau identisch

Kapselbeteiligung: p-value:  $0,48 > 0,05 \rightarrow H_0$  auf 5 %-Niveau nicht ablehnen

Gefäßinvasion: p-value:  $1 > 0,05 \rightarrow H_0$  auf 5 %-Niveau nicht ablehnen

Anzahl Metastasen: p-value:  $0,25 > 0,05 \rightarrow H_0$  auf 5 %-Niveau nicht ablehnen

relevante Nebenbefunde: p-value:  $1 > 0,05 \rightarrow H_0$  auf 5 %-Niveau nicht ablehnen

RECIST: kein Test nötig, da beide Spalten genau identisch

alle Kriterien: p-value:  $0,02 < 0,05 \rightarrow H_0$  auf 5 %-Niveau ablehnen (aber auf 1 %-Niveau  $H_0$  nicht ablehnen)

Matrizen und zugehörige Testergebnisse:

```
res2 <- mcnemar.test(X2) # Kapselbeteiligung  
res3 <- mcnemar.test(X3) # Gefäßinvasion  
res4 <- mcnemar.test(X4) # relevante Nebenbefunde  
res5 <- mcnemar.test(X5) # Anzahl Metastasen
```

zur Definition:

Untersuchung1 == alleinige hepabiliäre Phase

Untersuchung2 == Goldstandard

Kapselbeteiligung (X2):

	Untersuchung2 = 1	Untersuchung2 = 0
Untersuchung1 = 1	21	0
Untersuchung1 = 0	2	35

Tab. 16: Daten bezüglich „Kapselbeteiligung“ für den McNemar-Test

McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: X2

McNemar's chi-squared = 0,5, df = 1, p-value = 0,48

Gefäßinvasion (X3):

	Untersuchung2 = 1	Untersuchung2 = 0
Untersuchung1 = 1	18	0
Untersuchung1 = 0	1	39

Tab. 17: Daten bezüglich „Gefäßinvasion“ für den McNemar-Test

McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: X3

McNemar's chi-squared = 0, df = 1, p-value = 1

relevante Nebenbefunde (X4):

	Untersuchung2 = 1	Untersuchung2 = 0
Untersuchung1 = 1	14	0
Untersuchung1 = 0	1	43

Tab. 18: Daten bezüglich „relevante Nebenbefunde“ für den McNemar-Test

McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: X4

McNemar's chi-squared = 0, df = 1, p-value = 1



Anzahl Metastasen (X5):

	Untersuchung2 = richtig	Untersuchung2 = falsch
Untersuchung1 = richtig	55	0
Untersuchung1 = falsch	3	0

Tab. 19: Daten bezüglich „Anzahl Metastasen“ für den McNemar-Test

McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: X5

McNemar's chi-squared = 1,33, df = 1, p-value = 0,25

alle Kriterien (X\_comp):

	Untersuchung2 = richtig	Untersuchung2 = falsch
Untersuchung1 = richtig	51	0
Untersuchung1 = falsch	7	0

Tab. 20: Daten bezüglich „alle Kriterien“ für den McNemar-Test

McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: X\_comp

McNemar's chi-squared = 5,14, df = 1, p-value = 0,02

## 7. Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, p. 108–113, 119, 123–124, 181–185, 191–198, 235 <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 13.02.2021]
2. Health at a Glance: Europe 2016 – OECD 2016, Chapter 7 7.19. MRI exams, Version PAC, last updated: 28.10.2016 <https://data.oecd.org/health.htm> [abgerufen am: 21.08.2020]
3. Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, Davis GL (2007) Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 26(9):1187–94
4. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, Henry L, Berger F, Bizollon T, Gaudin JL, et al. (2001) Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr.* 25(3):327–36
5. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, et al. (2014) Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics* 34:1908–1928
6. Schulz A, Viktil E, Godt JC, et al. (2016) Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI. *Acta Radiol* 57:1040–1048
7. Saini S, Ralls PW, Balfe DM, et al. (2000) Liver lesion characterization. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215:193–199
8. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. (2006) Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT—a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr* 30:345–354
9. Tedeschi E, Caranci F, Giordano F, Angelini V, Coccozza S, Brunetti A (2017) Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do. *Radiol Med.* 122(8):589–600
10. Kwon GH, Kim KA, Hwang SS, Park SY, Kim HA, Choi SY, Kim JW (2015) Efficiency of non-contrast-enhanced liver imaging sequences added to initial rectal MRI in rectal cancer patients. *PLoS One* 10(9):e0137320
11. Niekel MC, Bipat S, Stoker J (2010) Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 257:674–684

12. Kim SJ, Kim KA (2017) Safety issues and updates under MR environments. *Eur Radiol*. 89:7–13
13. Nietz WR, et al. (2011) *Praxiskurs MRT (2. Auflage)*, Georg Thieme Verlag Stuttgart: p. 10–13, 20–23, 26–27
14. Choi SH, Kim SY, Park SH, et al. (2017) Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 47:1237–1250
15. Pawlik TM, Choti MA (2007) Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 11:1057–1077
16. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, et al. (2013) Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol* 23:2187–2196
17. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. (2008) Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 18(3):457–467
18. Sinn DH, Yi J, Choi MS, Choi D, Gwak GY, Paik YH, et al. (2013) Incidence and risk factors for surveillance failure in patients with regular hepatocellular carcinoma surveillance. *Hepatol Int*. 7(4):1010–8
19. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. (2012); Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 17:1225–1239
20. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE (2005) Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 23:2038–2048
21. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. (2007) Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 18:299–304
22. Herold G, et al. (2010) *Innere Medizin*, Eigenverlag Köln; p. 473–479
23. Hamm B, Staks T, Mühler A, et al. (1995) Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 195:785–792
24. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ (2005) Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Investig Radiol* 40:715–724

25. Döhr O, Hofmeister R, Treher M, Schweinfurth H, et al. (2007) Preclinical safety evaluation of Gd-EOB-DTPA (Primovist), *Invest. Radiol.* 42:830–841
26. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. (2005) Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT –initial observations. *Radiology* 234:468–478.
27. Bashir MR, Breault SR, Braun R, Do RK, Nelson RC, Reeder SB (2014) Optimal timing and diagnostic adequacy of hepatocyte phase imaging with gadoxetate-enhanced liver MRI. *Acad Radiol* 21:726–732
28. Hirohashi S, Marugami N, Kitano S, Takahama J, Kichikawa K, Ohishi H (2003) The effect of Gd-EOB-DTPA on T2-weighted images in the diagnosis of malignant hepatic tumors. *Proc Intl Soc MagReson Med* 11:1422
29. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, et al. (2009) Detection and characterization of focal hepatic tumors: a comparison of T2-weighted MR images before and after the administration of gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging* 30:437–443
30. Nikolaou K, Schoenberg SO, Brix G, et al. (2004) Quantification of pulmonary blood flow and volume in healthy volunteers by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a parallel imaging technique. *Invest Radiol* 39:537–545
31. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Sano K, Araki T (2012) Diffusion- and T2-weighted MR imaging of the liver: effect of intravenous administration of gadoxetic acid disodium. *Magn Reson Med Sci* 11:185–191
32. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, et al. (2015) Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology* 274:712–722
33. Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT (2000) Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings–initial observations. *Radiology* 215:89–94
34. <https://www.onkologische-bildgebung.drg.de/de-DE/1631/kitteltaschen-download/> [abgerufen am: 27.02.2021]
35. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, Won HJ, Lee SJ, Lee HC, Lee YS (2007) MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol.* 3(4):456–463
36. Zech CJ, Justo N, Lang A, et al. (2016) Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: results from the VALUE Trial. *Eur Radiol* 26:4121–4130

37. Marks RM, Ryan A, Heba ER, et al. (2015) Diagnostic per-patient accuracy of an abbreviated hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 204:527–535
38. Kuhl CK (2017) Abbreviated breast MRI for screening women with dense breast: the EA1141 trial. *Br J Radiol*. 20170441
39. Kuhl CK, Bruhn R, Kramer N, Nebelung S, Heidenreich A, Schrading S (2017) Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen. *Radiology* 170129
40. Bardes CL (2012) Defining “patient-centered medicine“. *N Engl J Med* 366(9):782–783
41. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, et al. (2009) Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol* 19(Suppl 3):753–763
42. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, et al. (2014) Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 101(6):613–621
43. Besa C, Lewis S, Pandharipande PV, et al. (2017) Hepatocellular carcinoma detection: diagnostic performance of a simulated abbreviated MRI protocol combining diffusion-weighted and T1-weighted imaging at the delayed phase post gadoteric acid. *Abdom Radiol (NY)* 42:179–190
44. Canellas R, Patel MJ, Agarwal S, Sahani DV (2019) Lesion detection performance of an abbreviated gadoteric acid-enhanced MRI protocol for colorectal liver metastasis surveillance. *European radiology – Springer*
45. Kim HL, An J, Park JA, Park SH, Lim YS, Lee EK (2019) Magnetic resonance imaging is cost-effective for hepatocellular carcinoma surveillance in high-risk patients with cirrhosis. *Hepatology*. Apr;69(4):1599–1613
46. Goossens N, Singal AG, King LY, Andersson KL, Fuchs BC, Besa C, Taouli B, Chung RT, Hoshida Y (2017) Cost-effectiveness of risk score-stratified hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. Jun22;8(6):e101
47. Chung WS, Kim MJ, Chung YE, et al. (2011) Comparison of gadoteric acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *J Magn Reson Imaging* 34(2):345–353
48. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, et al. (2015) Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology* 274:712–722

49. Sofue K, Tsurusaki M, Tokue H, Arai Y, Sugimura K (2011) Gd-EOB-DTPA-enhanced 3.0 T MR imaging: quantitative and qualitative comparison of hepatocyte-phase images obtained 10 min and 20 min after injection for the detection of liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur Radiol* 21:2336–2343
50. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aube C, Chatellier G (2016) A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol* 26:4595–4615
51. Ghorra C, Pommier R, Piveteau A, Brandt RL, Vilgrain V, Terraz S, Ronot M (2020) The diagnostic performance of a simulated "short" gadoxetic acid-enhanced MRI protocol is similar to that of a conventional protocol for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 31:2451–2460
52. Min JH, Kim YK, Choi SY, et al. (2018) Detection of recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection: non-contrast liver MR imaging with diffusion-weighted imaging versus gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Br J Radiol*. 5:2018017
53. Tillman BG, Gorman JD, Hru JM, et al. (2018) Diagnostic per-lesion performance of a simulated gadoxetate disodium-enhanced abbreviated MRI protocol for hepatocellular carcinoma screening. *Clin Radiol* 73:485–493
54. Lee JY, Huo EJ, Weinstein S, et al. (2018) Evaluation of an abbreviated screening MRI protocol for patients at risk for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* [Epub ahead of print]
55. Khatri G, Pedrosa I, Ananthakrishnan L, de Leon AD, Fetzer DT, Leyendecker J, Singal AG, Xi Y, Yopp A, Yokoo T (2019) Abbreviated-protocol screening MRI vs. complete-protocol diagnostic MRI for detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: An equivalence study using LI-RADS v2018. *J Magn Reson Imaging*. Jun 18. doi:10.1002/jmri.26835
56. Canellas R, Rosenkrantz AB, Taouli B, Sala E, Saini S, Pedrosa I, Wang ZJ, Sahani DV (2019) Abbreviated MRI Protocols for the Abdomen. *Radiographics*. May-Jun;39(3):744–758
57. Kwon GH, Kim KA, Hwang SS, Park SY, Kim HA, Choi SY, et al. (2015) Efficiency of non-contrast-enhanced liver imaging sequences added to initial rectal MRI in rectal cancer patients. *PLoS One* 10: e0137320. Doi:
58. Fehniger J, Thomas S, Lengyel E, et al. (2016) A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 142:169–175
59. Onishi H, Murakami T, Kim T, et al. (2006) Hepatic metastases: detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging, and both techniques combined. *Radiology* 239:131–138

60. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. (2011) Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 260(2):446–453
61. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. (2011) Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 34:326–335
62. Kim HA, Kim KA, Choi JI, Lee JM, Lee CH, Kang TW, Ku YM, Lee SL, Park YS, Yoon JH, Kim SH, Choi MH (2017) Comparison of biannual ultrasonography and annual non-contrast liver magnetic resonance imaging as surveillance tools for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis (MAGNUS-HCC): a study protocol. *BMC Cancer*. Dec21;17(1):877
63. An C, Kim DY, Choi JY, Han KH, Roh YH, Kim MJ (2018) Noncontrast magnetic resonance imaging versus ultrasonography for hepatocellular carcinoma surveillance (MIRACLE-HCC): study protocol for a prospective randomized trial. *BMC Cancer*. Sep 24;18(1):915
64. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY (2004) Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 130:417–422
65. Promotionsordnung der Medizinische Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät III –Biologie und Vorklinische Medizin (Medizinische Fächer) vom 12. Juni 2008. Universität Regensburg.

## 8. Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Schreyer für die Überlassung des Themas, die hervorragende wissenschaftliche Anleitung sowie die stets angenehme, immer motivierende und in vollem Umfang exzellente Betreuung.

Für die Korrekturlesung und kritischen Anmerkungen danke ich Frau Prof. Dr. Kristina Ringe.

Herrn PD Dr. Lukas Beyer danke ich für die Hilfestellung bei Fragen zur Planung und Durchführung dieser Arbeit.

Von Herzen danken möchte ich Frau Sabrina Mühlbauer für ihre spontane Hilfsbereitschaft, die ausgezeichnete Umsetzung der statistischen Auswertung und die ganz wundervolle Unterstützung beim Ausüben unseres gemeinsamen Hobbys.

Sehr dankbar bin ich Herrn Simon Stuhlfelner für die freundliche Hilfe bei der grammatikalischen Verbesserung der verfassten Texte.

Zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich die letzten Jahre auf meinem Lebensweg ein Stück begleitet haben. Einige Menschen geben der Welt etwas Besonderes, einfach, weil es sie gibt.



## 9. Lebenslauf

## 10. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt (65).

---

Ort, Datum

---

Unterschrift