

Diplomarbeit

Bildgebung des Rektumkarzinoms

eingereicht von

Alexandra Doff

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ. Elmar Janek

&

Ao. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast, MBA

Graz, 31.10.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.10.2019

Alexandra Doff eh

Danksagungen

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Elmar Janek für die wertvolle Betreuung während des gesamten Arbeitsprozesses. Er war wirklich sehr bemüht und hat stets versucht, meine Arbeit mit Anregungen zu verbessern. Das ist über den langen Zeitraum keine Selbstverständlichkeit.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Helmut Schöllnast für die Bereitschaft die Betreuung meiner Diplomarbeit zu übernehmen, bedanken. Danke, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben mein radiologisches Wissen im Rahmen der Arbeit vertiefen zu können.

Ebenfalls möchte ich meinen Freunden für die Stütze und Hilfsbereitschaft danken.

Ich möchte mich auch von ganzem Herzen bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich immer unterstützt und mein Studium ermöglicht haben, bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Großvater Richard, der mich in jeder Lebenslage liebevoll unterstützt und stets ein offenes Ohr für mich hat.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Mutter Sylvia, die immer an mich geglaubt hat, für alles danken.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom gilt weltweit als eine der häufigsten malignen Erkrankungen. In Österreich erreicht die Prävalenz, im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen, den zweiten Platz bei Männern, und den dritten Platz bei Frauen.

Die Radiologie hat einen Stellenwert in der Diagnose, erreicht aber die größte Bedeutung im Staging und in der Beurteilung des Therapieansprechens.

In der Diplomarbeit sollen die Grundlagenliteratur und aktuelle Fachliteratur bezüglich der Bildgebung des Rektumkarzinoms evaluiert werden. Die Literaturrecherche wurde hauptsächlich auf Pubmed durchgeführt, mit dem Suchbegriff „rectal cancer AND“ in Kombination mit den verschiedenen bildgebenden Modalitäten, Staging, Restaging, Response Assessment und den jeweiligen funktionellen bildgebenden Techniken.

Zuerst werden die Grundlagen der Rektumanatomie und des Rektumkarzinoms aufgezeigt. Wichtige klinische Eigenschaften des Rektumkarzinoms, ein Überblick der Therapieoptionen, und die Tumorklassifikation werden beschrieben, um die Bedeutung der Bildgebung zu stärken.

Danach werden die drei Hauptmodalitäten, namentlich der endorektale Ultraschall, das MRT und die CT, erläutert, um folgende Fragen zu beantworten:

Welche bildgebenden Methoden werden aktuell zur Primärdiagnostik bzw. zur Verlaufskontrolle eingesetzt? Worin unterscheiden sich die einzelnen Verfahren? Was sind die Vor- bzw. Nachteile? Welche Bedeutung haben die bildgebenden Verfahren hinsichtlich der TNM- Klassifikation? Was sind die Zukunftsperspektiven?

Abstract

Colorectal Cancer is considered to be one of most common malignant diseases around the world. In Austria its prevalence reaches second place in men and third place in women respectively, compared to other malignancies.

Radiology plays an important role in the course of diagnosis but reaches its utmost significance in the assessment of treatment response as well as consecutive staging examinations.

This thesis aims to evaluate the fundamental and current literature regarding diagnostic imaging of rectal cancer. The main research was carried out on Pubmed, using search term „rectal cancer AND“ in combination with various imaging modalities, staging, restaging, response assessment and the specific functional imaging techniques.

Firstly, the basics of rectal anatomy and rectal cancer are presented. Important clinical features of rectal carcinoma, an overview of the therapeutic options and tumour classification to understand the importance of diagnostic imaging are delineated.

Secondly the three main imaging techniques, namely endorectal ultrasound, MRI and CT, are illustrated to answer the following questions:

What are the imaging modalities that are used for primary diagnosis and disease monitoring at present? Are there any differences between those methods? What are the advantages and disadvantages? What is the significance of diagnostic imaging regarding the TNM- classification? What are the future perspectives?

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xiii
1 Anatomie des Rektums.....	1
1.1 Histologie.....	2
1.2 Gefäße und Nerven.....	3
1.2.1 Arterielle Versorgung.....	3
1.2.2 Venöse Versorgung.....	4
1.2.3 Lymphabfluss.....	4
1.2.4 Innervation.....	4
1.3 Topographie.....	4
1.3.1 Dorsal.....	4
1.3.2 Lateral.....	5
1.3.3 Ventral.....	5
1.3.4 Bauchfellbeziehungen.....	5
1.3.5 Faszienverhältnisse.....	6
2 Rektumkarzinom.....	8
2.1 Epidemiologie.....	8
2.2 Ätiologie.....	9
2.3 Pathogenese.....	9
2.4 Metastasierung.....	10
2.5 Klinik.....	11
2.6 Diagnose.....	11
2.6.1 Serum CEA.....	11
2.7 Kurative Therapie.....	12
2.7.1 Operative Therapie.....	13
2.7.2 Neoadjuvante Therapie.....	14
2.7.3 Adjuvante Therapie.....	15
2.8 Einteilung.....	16
2.8.1 TNM-Klassifikation.....	16
2.8.2 Stadiengruppierung.....	17

2.8.3	Grading.....	17
2.9	Staging.....	18
2.10	Prognose.....	19
2.10.1	Lymphknoten als Prognosefaktor.....	19
2.10.2	Tumorsatelliten.....	20
2.10.3	weitere Prognosefaktoren.....	20
2.10.4	Chirurgie als Prognosefaktor.....	21
2.11	Lokalrezidive.....	22
3	Endorektaler Ultraschall.....	23
3.1	Sonoanatomie.....	23
3.2	Allgemeines.....	25
3.2.1	Technik.....	25
3.2.2	Vorbereitung.....	26
3.2.3	Untersuchungsablauf.....	26
3.3	T- Stadium.....	27
3.3.1	Early Rectal Cancer.....	29
3.3.2	T3 Substadium.....	30
3.3.3	CRM.....	32
3.4	N- Stadium.....	34
3.5	Restaging.....	37
3.6	Rezidivdiagnose.....	38
3.7	Image Enhancement.....	39
3.7.1	3-Dimensionaler Ultraschall.....	39
3.7.2	Elastographie.....	41
3.7.3	Kontrastverstärkter Ultraschall.....	42
4	MRT.....	44
4.1	MRT-Anatomie des Rektums.....	44
4.2	Allgemeines.....	45
4.2.1	Vorbereitung.....	45
4.3	Rektumprotokoll.....	46
4.3.1	Coils.....	47
4.3.2	Feldstärke.....	47
4.3.3	Standardisierte Befundung.....	48
4.4	Tumormorphologie.....	49
4.4.1	Muzinöse Tumoren.....	49
4.5	T- Stadium.....	50
4.5.1	Early Rectal Cancer.....	51

4.5.2	T3 Substadium.....	53
4.5.3	CRM.....	54
4.5.4	Low Rectal Cancer.....	55
4.6	EMVI.....	57
4.7	N- Stadium.....	59
4.7.1	Kontrastverstärkte Lymphknoten-Aufnahmen.....	61
4.8	Rezidivdiagnose.....	63
4.9	Restaging.....	64
4.9.1	T- Stadium.....	64
4.9.2	CRM.....	65
4.9.3	N- Stadium.....	65
4.9.4	EMVI – Response.....	65
4.9.5	Muzin- Response.....	66
4.10	Response Assessment.....	67
4.10.1	TRG.....	67
4.10.2	Tumurlänge.....	68
4.10.3	Tumor Volume Reduction Rate.....	71
4.11	Funktionelle Bildaufnahmetechniken.....	70
4.11.1	Diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI).....	70
4.11.2	DCE-MRT.....	72
5	CT.....	74
5.1	CT- Anatomie des Rektums.....	74
5.2	Allgemeines.....	74
5.2.1	Technik.....	75
5.2.2	Protokoll.....	76
5.3	Tumormorphologie.....	76
5.3.1	Muzinöse Tumoren.....	76
5.4	T- Stadium.....	77
5.4.1	CRM.....	79
5.5	N- Stadium.....	81
5.6	Lokalrezidive.....	82
5.7	Restaging.....	82
5.7.1	Response Assessment.....	83
5.8	Weitere Bildaufnahmetechniken.....	84
5.8.1	Perfusions-CT.....	84
5.8.2	Dual-Energy CT.....	85
6	Diskussion.....	87

7	Literaturverzeichnis.....	89
----------	----------------------------------	-----------

Glossar und Abkürzungen

3D *Dreidimensional*

5-FU *5-Fluorouracil*

A. *Arteria*

ACR *American College of Radiologists*

ADC *Apparent Diffusion Coefficient*

AJCC *American Joint Committee on Cancer*

APR *Abdominoperineale Rektumextirpation*

cm *Zentimeter*

CR *Complete Response*

CRM *zirkumferentieller Resektionsrand*

CRT *Chemoradiotherapie*

DCE *Dynamisch- kontrastverstärkt*

DECT *Dual Energy Computertomographie*

DNA *Desoxyribonukleinsäure*

DRE *Digitale Rektale Untersuchung*

DWI *Diffusionsgewichtete Bildgebung*

EGFR *Epidermal Growth Factor Rezeptor*

EMD *extramurale Tumorausbreitung*

EMVI *extramurale venöse Invasion*

ERUS *endorektaler Ultraschall*

ESGAR *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*

ESMO *European Society for Medical Oncology*

FNP *Feinnadelpunktion*

Gy *Gray*

HE *Houndsfield Einheiten*

KeV *Kiloelektronenvolt*

KRK *Kolorektales Karzinom*

kV *kiloVolt*

LK *Lymphknoten*

LRC *Low Rectal Cancer*

LVI *Lymphovaskuläre Invasion*

M. *Musculus, Musculus*

MDCT *Multidetektor- Computertomographie*

MERCURY *Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence*
MINSTREL *MRI in Staging Rectal Polyp Planes*
MIP *maximale Intensitätsprojektion*
mm *Millimeter*
MPR *multiplanare Rekonstruktion*
MRF *Mesorektale Faszie*
mrLRP *MR- Staging der Low Rectal Cancer Plane*
MRT *Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie*
NII. *Noduli lymphatici*
PD *Progressive Disease*
PET *Positronen- Emissionstomographie*
PME *partielle mesorektale Exzision*
PNI *Perineurale Invasion*
PR *partial Response*
RECIST *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*
ROI *Region of Interest*
s *Sekunde*
SD *Stable Disease*
sm *Submukosastadium*
TAR *Tiefe anteriore REktumresektion*
TIC *Time Intensity Curve*
TME *totale mesorektale Exzision*
TNM *Tumour Node Metastasis*
TRG *Tumorregressionsgrad*
TVRR *Tumor Volume Reduction Rate*
UICC *Union for International Cancer Control*
USPIO *ultrasmall superparamagnetic iron oxide*
V *Volumen*
V. *Vena*
VR *Volumen Rendering*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Rektums (6).....	2
Abbildung 2: Dorsolaterale Faszienvhältnisse des Rektums, in Anlehnung an (4).....	6
Abbildung 3: Häufigste Tumorlokalisationen nach Geschlecht (15).....	9
Abbildung 4: Staging- Algorithmus adaptiert nach den ESMO- Guidelines (31).....	18
Abbildung 5: Schema der fünf Rektumwandschichten (42).....	23
Abbildung 6: Rektumwandschichten (43).....	23
Abbildung 7: Tumorstadien (A: T1 – D: T4) im endorektalen Ultraschall (49).....	27
Abbildung 8: Darstellung der Mesorektalen Faszie (76).....	33
Abbildung 9: Tumor vor (A) und nach (B) neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Wiederauftreten der Submukosa (85).....	37
Abbildung 10: Extramukosales Anastomosenrezidiv mit einem kleinen anterioren Lymphknoten (53).....	39
Abbildung 11: Messung der kraniokaudalen Ausdehnung eines Rektumtumors mit dem 3D- Ultraschall (91).....	40
Abbildung 12: Strain Elastographie eines Karzinoms, das von 11-3 Uhr reicht (99).....	41
Abbildung 13: Schema der TIC- Kurve einer bestimmten „Region of Interest“; AT: Arrival Time, TTP: Time to Peak Enhancement, WIT: Wash in Time, EI: Enhanced Intensity, AS: Ascending Slope (102).....	42
Abbildung 14: Kontrastmittel- Ultraschall vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe, B: Areale mit gesteigertem Kontrastmitteluptake, wechseln sich mit Nekrosearealen ab; adaptiert nach (79).....	43
Abbildung 15: Wachstumsformen rektaler Tumoren, A: polypoid, B: ulzerierend (137)....	49
Abbildung 16: Typische Morphologie eines muzinösen Karzinoms (141).....	50
Abbildung 17: Links: T2- Stadium, Rechts: T3- Stadium (115).....	51
Abbildung 18: Rektumkarzinom mit (A) partiellem und (B) völligem Befall der Submukosa (150).....	52
Abbildung 19: Schema der Operationsmöglichkeiten tiefsitzender Tumoren (166).....	56
Abbildung 20: Koronare Darstellung des Analkanals zeigt einen Tumor (¥), der das distale Mesorektum und den intersphinkteren Spalt infiltriert (164).....	57
Abbildung 21: Darstellung der EMVI- Scores 1-4 (a-d) (172).....	59
Abbildung 22: Vergleich einer nicht-verstärkten (A) und einer Gadofosveset- verstärkten (B) T1- Sequenz zeigt einen gutartigen (schwarze Pfeilspitze) und einen malignen (weiße Pfeilspitze) Lymphknoten (192).....	62

Abbildung 23: Prä- (links) und Posttherapeutische (rechts) Aufnahmen zeigen einen mrTRG2 (142).....	68
Abbildung 24: Diffusionsgewichtete Aufnahme eines Rektumkarzinoms mit der korrespondierenden ADC Map (234).....	71
Abbildung 25: DCE-MRT- farbodierte Abbildung des Ktrans; rot- blau : hohe- niedrige Werte; a: Tumor vor neoadjuvanter Therapie, b: pathologisch komplette Response (239).	73
Abbildung 26: Muzinöses Adenokarzinom in der CT (260).....	77
Abbildung 27: Darstellung eines T3 Tumors in der MDCT ohne Kontrast (A), mit Kontrast (B), sagittale Rekonstruktion (C) und koronare Rekonstruktion (D) (261).....	79
Abbildung 28: Darstellung einer Tumordinfiltration des perirektalen Fetts (Pfeil) der Mesorektalen Faszie (Pfeilspitze) auf einer axialen Aufnahme (A) und nach paraaxialer Rekonstruktion (B) (247).....	80
Abbildung 29: Darstellung eines Lymphknotens auf monochromatischen Bildern bei einem Energielevel von jeweils (a) 40 KeV und (b) 140 KeV; c: farbüberlagerte Darstellung (284).....	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- Klassifikation nach der UICC (32).....	16
Tabelle 2: Stadiengruppierung nach der UICC (32).....	17
Tabelle 3: Modifiziertes TNM- System nach Wong et al. (69).....	31
Tabelle 4: LRC – Staging (168).....	56
Tabelle 5: EMVI- Scoring System nach Smith et al. (172).....	58
Tabelle 6: TRG von Rektumkarzinomen auf dem MRT (147).....	67

1 Anatomie des Rektums

Das Rektum bildet das etwa 15cm lange, distale Ende des Darmrohres zwischen Colon sigmoideum und Canalis analis im kleinen Becken (1).

Der Übergang vom Sigmoid in das Rektum liegt zwischen zweitem und drittem Sakralwirbel und wird durch das Verschwinden kolon-typischer Merkmale erkennbar. Im Rektum fehlen die Haustren, die Appendices epiploicae, die Tännien und das Mesenterium (2).

Die Tännien weichen am rektosigmoidalen Übergang plötzlich auseinander und bilden am Mastdarm eine einheitliche Längsmuskulatur, die ventral und dorsal etwas stärker ausgebildet ist. Durch das abrupte Abweichen der Tännien entsteht ebendort eine Art Schließmuskel. Wahrscheinlich macht der Pylorus rectosigmoideus, auch Sphinkter Moutier genannt, das Sigmoid so zum Kotreservoir (1).

Nach kaudal nimmt der Durchmesser des Darmrohres allmählich zu (2). Unmittelbar oberhalb des Analkanals, noch unterhalb der Querfalten, ist der Enddarm zur Ampulla recti (Pars ampullaris recti) erweitert (1).

Die Junctio anorectalis bildet die leicht gewellte Grenzlinie zwischen Mastdarm und Analkanal und liegt an der Innenseite der Flexura perinealis (3). Sie ist als sogenannter anorektaler Ring am oberen Wulst des M. puborectalis und des M. sphincter ani externus gut tastbar (4).

Anders als die lateinische Bezeichnung vermuten lässt, verläuft das Rektum nicht gerade, sondern zeigt neben zwei konstanten Krümmungen in der Sagittalebene auch die inkonstanten Flexurae laterales in der Frontalebene.

Das Rektum legt sich an das Os sacrum und bildet so die obere Krümmung der Sagittalebene, die nach vorne konkave Flexura sacralis, um dann im Centrum perinei in die nach vorn konvexe Flexura perinealis umzuschlagen (1), die durch den Zug des M. puborectalis entsteht (5).

Von oral nach aboral sieht man in der frontalen Ebene eine Ausbuchtung nach rechts, danach eine nach links und darauf folgend eine weitere nach rechts. Die 3 seitlichen Krümmungen stehen in Zusammenhang mit Einziehungen, die im Inneren die Plicae

transversales recti aufwerfen. Gebildet werden diese von Schleimhaut und Ringmuskulatur, wobei die Längsmuskulatur die Einziehungen außen überbrückt (2).

Meist findet man 3 solcher halbmondförmigen Querfalten (1). Ungefähr 6 cm oberhalb des Afters, noch in der Flexura perinealis, liegt die Plica transversalis media, auch Kohlrausch-Falte genannt, die größte der Plicae. Sie ragt von rechts und dorsal in das Darmlumen. Zwei kleinere Falten liegen ober- und unterhalb dieser auf der linken Seite (3).

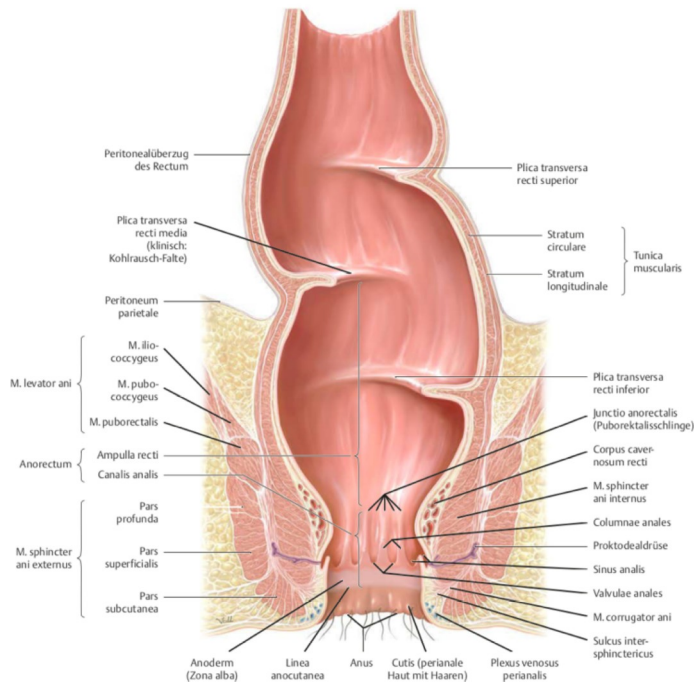


Abbildung 1: Anatomie des Rektums (6)

1.1 Histologie

Die Wand des Rektums wird, wie alle anderen Abschnitte des Darmrohres, in vier Hauptschichten gegliedert, einer Mukosa, Submukosa, Muskularis und einer Serosa bzw. Adventitia (6).

Die Mukosa wird in drei weitere Abschnitte unterteilt, der Lamina epithelialis, der Lamina propria, sowie einer Lamina muscularis mucosae.

Die Lamina epithelialis wird von einem einschichtigen, hochprismatischen Zylinderepithel aus Kolonozyten und zahlreichen Becherzellen aufgebaut. Daran schließt sich die Lamina propria, die ein zellreiches Bindegewebe mit terminalen Verzweigungen der Gefäße und Nerven, Zellen der Abwehr und Lymphkapillaren enthält (7). Die Lamina muscularis mucosae besteht aus glatten Muskelzellen, die für die Motilität der Schleimhaut

verantwortlich sind. Außerdem werden alle drei Schichten von tubulären Drüsen durchsetzt (6).

Die Submukosa erlaubt der Schleimhaut eine eigene, von der Muskularis unabhängige Beweglichkeit.

Außerdem enthält sie den Plexus submucosus Meissner, ein Teil des enterischen Nervensystems.

Die Muskularis, aus glatten Muskelzellen, wird von einer inneren Ringsmuskelschicht und einer äußeren Längsmuskelschicht aufgebaut (7). Weiter distal bildet die Ringsmuskelschicht des Mastdarms den inneren Analsphinkter (6). Zwischen den beiden Muskelschichten liegt der Plexus myentericus Auerbach, ein weiterer Teil des enterischen Nervensystems.

An den Stellen wo das Rektum von Peritoneum überzogen ist, bildet die Serosa die äußerste Wandschicht. Großteils wird der Mastdarm jedoch von einer Adventitia aus lockerem Bindegewebe umgeben. Sie verankert das Organ in der Umgebung (7).

1.2 Gefäße und Nerven

1.2.1 Arterielle Versorgung

Die Gefäßversorgung des Rektums wird vor allem durch die Arteria rectalis superior, aber auch die Arteria rectalis media gewährleistet.

Als Endast der A. mesenterica inferior verläuft die unpaare A. rectalis superior an der Mastdarmlhinterwand. Sie teilt sich am oberen Rektumdrittel in einen linken und rechten Ast, die fast bis zum Analkanal reichen und den größten Teil des Rektums versorgen (2).

Der größere rechte Ast teilt sich wiederum in 2 Äste, die zur Hinter- und rechten Vorderfläche des Mastdarmes verlaufen und diese versorgen. Der kleinere linke Ast verläuft nach lateral und links und versorgt die Vorderfläche (8).

Die paarige A. rectalis media entspringt aus der A. iliaca interna und gelangt im Paraproktium zum unteren Teil der Ampulla recti, um diese zu versorgen (2). Sie bildet Anastomosen zur A. rectalis superior und inferior, die den Analkanal versorgt. Außerdem ist sie variabel und kann sogar fehlen (8).

1.2.2 Venöse Versorgung

Der venöse Abfluss erfolgt, entsprechend der arteriellen Versorgung, auf 2 Wegen (3).

Über die Vena rectalis superior und die Vena mesenterica inferior erreicht das Blut der oberen zwei Rektumdritteln das Stromgebiet der Vena portae hepatis.

Die Venae rectales mediae und inferiores drainieren das Blut des unteren Rektumdrittels (8) über die Venae iliacae in die Vena cava inferior (3). Beide sind Zusammenflüsse aus Plexusbildungen (2).

1.2.3 Lymphabfluss

Auch der Lymphabfluss folgt den versorgenden Blutgefäßen. Die Lymphe aus dem Stromgebiet der A. rectalis superior fließt über Nll. pararectales in die Nll. rectales superiores, und schließlich in Nll. mesenterici inferiores (8). Dorsale Wandabschnitte können ihre Lymphe auch über die Nll. sacrales in die Nll. iliaci interni leiten (3).

Die restlichen Abschnitte des Rektums leiten die Lymphe entlang der A. rectalis media bzw. inferior zu den Nll. iliaci interni, die dann über Nll. iliaci communes in den Truncus lumbalis münden (8).

1.2.4 Innervation

Sympathikus und Parasympathikus erreichen das Rektum über die Plexus rectales superior und medius, die viszeromotorische und viszerosensible Fasern enthalten.

Als Fortsetzung des Plexus mesentericus inferior gelangt der Plexus rectalis superior mit der gleichnamigen Arterie, der A. rectalis superior zum Rektum. Während der paarige Plexus rectalis medius vom Plexus hypogastricus stammt (1).

1.3 Topographie

Die Lagebeziehungen des Rektums zu den benachbarten Strukturen sind abhängig vom Füllungszustand des Organs.

1.3.1 Dorsal

Das Rektum liegt unmittelbar vor dem Kreuzbein und ist von diesem nur durch dünnes Gewebe getrennt. In diesem verlaufen die Trunci sympathici, die A. und V. sacralis mediana, sowie die Aa. sacrales laterales (2), und die A. rectalis superior (1).

1.3.2 Lateral

Neben der Flexura sacralis liegen die beiden Fossae pararectales, in die sich Teile des Colon sigmoideum und des Ileums einlagern. Bei stärkerer Füllung werden die Darmschlingen verdrängt.

Außerdem kann das Rektum eine direkte Beziehung zum Plexus sacralis erhalten.

Auch die beiden Ureteren verlaufen seitlich des Rektums, stehen jedoch im Gegensatz zu den Plexus sacrales nie in einer direkten Beziehung zum Rektum.

Auf Höhe der Flexura perinealis tritt das Paraproktium an das Rektum (2). Über das lockere pararektale Bindegewebe erlangt der Mastdarm Kontakt zur seitlichen Beckenwand.

1.3.3 Ventral

Ventral des Rektums liegen die restlichen Organe des kleinen Beckens. Bei Frauen grenzt die Vorderwand an die Vagina, während beim Mann die Prostata, die Bläschendrüsen, der Ductus deferens und die Harnblase vor dem Mastdarm liegen (1).

1.3.4 Bauchfellbeziehungen

Der obere Teil des Rektums ist zunächst vorne und seitlich von Bauchfell bedeckt, dann nur mehr an der Vorderfläche bis es auf Höhe der Kohlrausch'schen Falte umschlägt und die ventral gelegenen Organe überzieht. So bilden sich der tiefste Punkt der Bauchhöhle, die Excavatio rectovesicalis beim Mann bzw. die Excavatio rectouterina oder Douglas-Raum bei der Frau.

Dabei wird der Fornix vaginae und die Rückfläche des Uterus bzw. die Kuppen der Samenbläschen und die Hinterwand der Harnblase von Bauchfell bedeckt (1). Die Prostata kommt dabei nicht mit Bauchfell in Kontakt (2).

Kranial ist das Rektum also noch retroperitoneal, während unterhalb der Plica transversalis media das Rektum völlig extraperitoneal liegt (1).

1.3.5 Faszienvverhältnisse

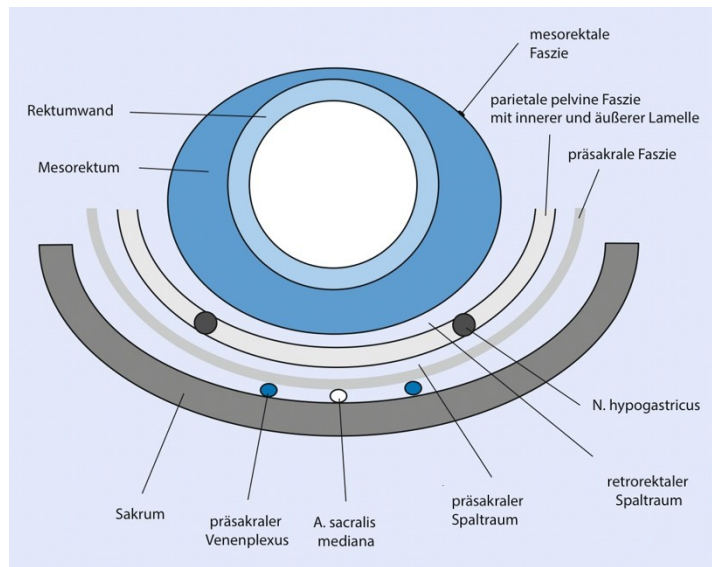


Abbildung 2: Dorsolaterale Faszienvverhältnisse des Rektums, in Anlehnung an (4)

Die Fascia pelvis kleidet den extraperitonealen Raum des kleinen Beckens aus (1). Sie bedeckt die knöchernen und muskulären Anteile der Beckenwand mit einem parietalen Blatt, der Fascia pelvis parietalis, und überzieht die Beckenorgane mit einem viszeralen Blatt, der Fascia pelvis viszeralis. An Kontaktstellen der Organe mit dem Beckenboden, gehen die beiden Blätter ineinander über (9).

Die Fascia pelvis viszeralis umgibt als Fascia recti das Rektum (9), und wird im klinischen Sprachgebrauch auch als mesorektale Faszie bezeichnet. Diese umgibt das Rektum zirkumferentiell und wird nur lateral von, über die Paraproktien herantretenden, kleinen Blutgefäßen und autonomen Nervenfasern durchbrochen. Ventral verschmilzt sie kranial mit der peritonealen Umschlagsfalte (4).

Zwischen mesorektaler Faszie und dem Rektum befindet sich eine Schicht von perirektalem Binde- und Fettgewebe, in der die Arteria und Vena rectalis superior und rektale Lymphgefäße verlaufen. Man bezeichnet diese auch als Adventitia recti oder als Mesorektum (9), obwohl es nach streng anatomischer Definition eigentlich kein Mesenterium ist (1). Das Mesorektum ist dorsal am stärksten ausgebildet, läuft nach lateral aus, und wird ventral zu einem nur mehr dünnen Überzug. Auch nach kaudal verjüngt es sich, bis die Fascia pelvis viszeralis auf Höhe des 4. Sakralwirbels mit der Fascia pelvis parietalis zur Waldeyer Faszie (4), bzw. rektosakralen Faszie, verschmilzt (8).

Dorsolateral wird die mesorektale Faszie von der Fascia pelvis parietalis umhüllt. Diese besteht aus zwei Lamellen, zwischen denen der Nervus hypogastricus und der Plexus

hypogastricus inferior eingelagert sind. Während das äußere Blatt entlang der hinteren und seitlichen Beckenwand verläuft, liegt das innere der mesorektalen Faszie an, verläuft nach anteromedial und erreicht die Ränder des Septum rectogenitale (4). Die viszerale Faszien bilden, gemeinsam mit Bindegewebszügen des Corpus intrapelvinum, zwischen den Organen Septen (2). So entsteht zwischen Rektum und ventral gelegenen Organen das Septum rectogenitale, das bei Frauen die Hinterwand der Vagina, und bei Männern, als Denonvillier- Faszie, die Hinterflächen von Prostata, Samenbläschen, distalen Harn- und Samenleitern bedeckt (4).

Unmittelbar vor und hinter der mesorektalen Faszie liegen das Spatium pre- und retrorectale, gefäß- und nervenfreie Spalträume (9).

Zwischen Fascia pelvis parietalis und Fascia präsacralis entsteht das Spatium präsakrale. Die zarte Fascia präsacralis folgt der Krümmung des Kreuzbeins und bedeckt den präsakralen Venenplexus und die Sakralarterien (4), die vor dem sakralen Periost verlaufen (9).

2 Rektumkarzinom

Kolorektale Karzinome sind maligne, infiltrativ wachsende Tumoren des Epithels der kolorektalen Schleimhaut.

Meist sind sie glandulär differenziert (10), das heißt sie gehen vom Drüsenepithel aus und werden daher als Adenokarzinome bezeichnet (11).

Nach der Muzinproduktion unterscheidet man muzinöse und siegelringzellige Karzinome. Während muzinöse Adenokarzinome einen Anteil von >50% an extrazellulärem Schleim zeigen, weisen Siegelringzellkarzinome eine intrazelluläre Schleimakkumulation in >50% der Tumorzellen auf. Zu selteneren histologischen Subtypen zählen medulläre, undifferenzierte, squamöse-, adenosquamöse und kleinzellige Karzinome (10).

Meist treten die Karzinome solitär auf, nur in 2-5% multipel (12). Ungefähr 50% der Tumoren sind im Enddarm lokalisiert, wobei ein Abstand von 16 cm zwischen distalem Tumorrand und der Anokutanlinie in Europa als Grenzmarke zwischen Kolon- und Rektumkarzinom gilt (13). Die UICC teilt das Rektum in drei Abschnitte ein. In 45% treten die Karzinome im mittleren Rektumdrütel auf, in 35% im unteren und in 20% im oberen (14).

2.1 Epidemiologie

In Österreich ist Darmkrebs, nach Angaben der Statistik Austria, die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Mammakarzinom, bei Frauen und die dritthäufigste, nach Prostata- und Lungenkrebs, bei Männern, wie in Abb.3 ersichtlich wird. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (15).

In Europa und Nordamerika liegt die Inzidenz bei etwa 15/100 000 Einwohnern pro Jahr (16). Weltweit ist die Inzidenz dennoch sehr unterschiedlich. Während sie in westlichen Ländern, wie Europa, Nordamerika, Australien und Japan am höchsten ist (10), sind Kolonkarzinome in Entwicklungsländern eine Rarität (12). Die meisten kolorektalen Karzinome treten jenseits des 50. Lebensjahres auf. Nach dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz alle 10 Jahre (13). Der Altersgipfel liegt um das 6. und 7. Lebensjahrzent (16).

Das Lebenszeitrisiko ein KKK zu entwickeln, liegt in der Normalbevölkerung, d.h. bei Personen ohne Risikofaktoren, bei etwa 6% (13).

Die stadienübergreifende 5-Jahres- Überlebensrate beträgt 65% (14).

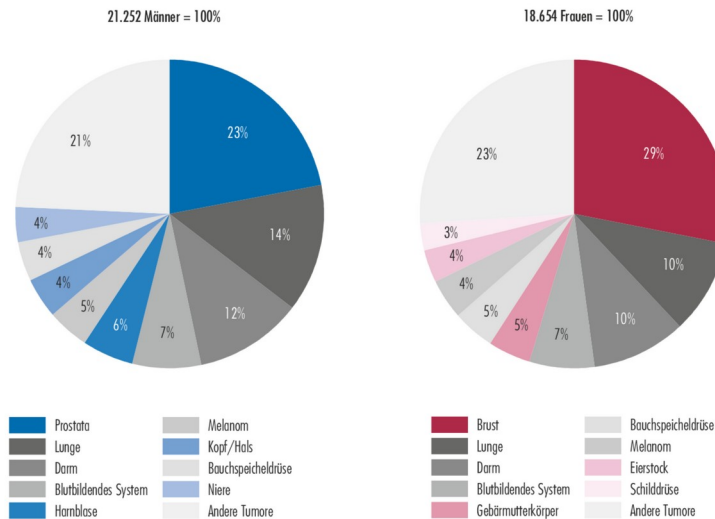


Abbildung 3: Häufigste Tumorlokalisationen nach Geschlecht (15)

2.2 Ätiologie

Neben genetischen Faktoren scheinen Umweltfaktoren eine große Rolle in der Tumorentstehung einzunehmen. Zu den Risikofaktoren zählen eine ballaststoffarme, fett- und fleischreiche Kost, hoher Alkoholkonsum (12), Tabakkonsum (17), Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität. Außerdem steigt das Risiko bei kolorektalen Adenomen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, mit dem Alter und bei positiver Familienanamnese (12).

2.3 Pathogenese

Die meisten KRK entwickeln sich sporadisch, genetische Syndrome liegen in etwa 5% vor. Die häufigsten sind in 1-2% die familiäre adenomatöse Polypose (FAP) und in 3-4% das hereditäre nicht- adenomatöse Polyposissyndrom (HNPCC). Bei den sporadischen Karzinomen weisen Patienten/Innen in 25% eine positive Familienanamnese auf (14).

Fast alle kolorektalen Karzinome entwickeln sich, unabhängig ihrer Ätiologie, aus Adenomen (17), den häufigsten benignen neoplastischen Polypen des Kolons (13).

Adenome sind fakultative Präkanzerosen (10), nur ein geringer Teil (<1%) entartet. Invasive Karzinome entstehen häufiger in sessilen Polypen (17).

Man unterscheidet zumindest zwei Pathogenesewegen der sporadischen kolorektalen Karzinome (18). Die Malignomentstehung folgt entweder der klassischen Adenom-Karzinomsequenz, auf Boden eines klassischen Adenoms, oder dem serratierten

Karzinogeneseweg, auf Boden serratierter Adenome (7). Beide Mechanismen führen zu Tumoren mit leicht unterschiedlichen Eigenschaften (14). Sie gehen mit der schrittweisen Akkumulation verschiedener Mutationen einher, die zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen (18). Die Tumorentstehung erfolgt herdförmig von normalem Gewebe über Adenome mit geringer intraepithelialer Neoplasie, mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie, bis hin zu Adenomen mit invasivem Karzinom.

In 70-80% folgt die Entstehung kolorektaler Karzinome der klassischen Adenom-Karzinom Sequenz. Die Tumorprogression vom Normalgewebe zum Karzinom über die verschiedenen Zwischenstufen dauert ca. 10 Jahre (13). Typischerweise kommt es initial zur Mutation des APC- Tumorsuppressorgenes, gefolgt von Veränderungen des KRAS, TP53, und verschiedener anderer Gene, die meist durch chromosomale Instabilitäten bedingt sind (18).

Ungefähr 20-30% entstehen über den serratierten Karzinogeneseweg. Es kommt initial zur Mutation der Protoonkogene BRAF und KRAS (13). Als Kernursache wird die Mikrosatelliteninstabilität, bedingt durch Defekte der DNA- Mismatch Reperaturgene, beschrieben (18).

2.4 Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung des Rektumkarzinoms erfolgt über drei Metastasenstraßen. Je nach Abstand zur Anouktanlinie unterteilt man das Rektum in drei Etagen.

Hochsitzende Tumoren liegen mindestens 12 cm oral der Grenzlinie und metastasieren in paraaortale Lymphknoten. Karzinome, die das mittlere Stockwerk betreffen, sind mindestens 6 cm von der Anokutanlinie entfernt und streuen zusätzlich nach lateral in die Beckenlymphknoten. Tiefsitzende Tumore, deren Abstand zur Anokutanlinie weniger als 6 cm beträgt, befallen darüber hinaus auch die inguinalen Lymphknoten (12).

Die hämatogene Aussaat der Tumorzellen erfolgt primär in die Leber und erst sekundär in die Lunge (12), supraclaviculäre LK, Knochen oder Gehirn. Eine Ausnahme stellt das distale Karzinom dar, das über den paravertebralen Venenplexus das Portalvenensystem, und somit die Leber, umgehen kann und so direkt in die Lunge oder supraclaviculäre Lymphknoten metastasiert (17). Das Auftreten steht in direktem Zusammenhang mit Penetrationstiefe und Differenzierungsgrad des Karzinoms (19). Fernmetastasen treten in 18% bereits bei Erstdiagnose auf (20).

2.5 Klinik

Das Rektumkarzinom ist in frühen Stadien meist klinisch unauffällig (21).

Der perianale Blutabgang gilt als das häufigste und meist auch erste Symptom (19).

Jede plötzliche Veränderung der Stuhlgewohnheiten (13), Bleistiftstühle, fragmentierte oder schmerzhafte Stuhlentleerung, Inkontinenz bei Sphinkterbefall, sowie Gesäßschmerzen beim Sitzen zählen zur typischen Klinik (19). Außerdem reicht die Symptomatik von Leistungsminderung, Müdigkeit und Gewichtsverlust, über Schmerzen bis hin zu Ileuserscheinungen (13) und Fistelbildung in benachbarte Organe (19).

2.6 Diagnose

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung, insbesondere der digitalen rektalen Untersuchung, zählen die starre Rektoskopie mit Biopsie, Laborkontrollen des Blutbilds, der Gerinnung, Leber-, Nierenparameter, sowie des Tumormarkers CEA zur primären Diagnostik des Rektumkarzinoms (22). Die Sicherung der Karzinomdiagnose mittels Histologie ist unbedingt notwendig (19), und ist nach wie vor der Goldstandard (23).

Das CT ist oft die initiale bildgebende Modalität bei einer Vielfalt von gastrointestinalen Symptomen, und stellt so möglicherweise als erstes einen Tumor fest (24). Außerdem können Schnittbildverfahren die Verdachtsdiagnose eines Karzinoms erhärten (25).

2.6.1 Serum CEA

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) wird von Epithelzellen des Darmes, den meisten Adenokarzinomen, und einigen Plattenepithelkarzinomen gebildet. Da das CEA nur von Leber und Lunge aus dem Blut entfernt wird ist es ein Marker für subklinische Metastasen ebendort, noch bevor sie durch bildgebende Methoden detektiert werden können (26).

Treten Lebermetastasen auf, wird es ein unabhängiger Prognosefaktor (20).

Das Serum CEA ist bei 30% der kolorektalen Karzinome bereits bei Diagnosestellung erhöht und erreicht besondere Bedeutung in der Tumornachsorge, indem es Hinweise auf ein Rezidiv geben kann (20). Außerdem kann es bei Stage IV Tumoren als Marker für das Therapieansprechen verwendet werden (26).

2.7 Kurative Therapie

2.7.1 Operative Therapie

Die kurative chirurgische Behandlung eines Rektumkarzinoms erfordert die Entfernung des Primärtumors im Gesunden, sowie die partielle oder totale Resektion des Mesorektums.

Die Wahl des Operationsverfahren ist abhängig von der Tumorlokalisation, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion.

Drei Operationsverfahren haben sich in der Chirurgie, bei adäquater Indikation, als onkologisch gleichwertig herausgestellt, und zwar die (kontinenserhaltende) tiefe anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale Rektumextirpation, sowie die intersphinktäre Rektumresektion. Gemeinsame Grundprinzipien sollten die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes, die Schonung autonomer Nerven, und die en-Bloc-Resektion des Tumors sein (20).

2.7.1.1 Resektionsränder

Es gibt drei Resektionsränder, die in der Chirurgie des Rektumkarzinoms eine Bedeutung haben. Zu diesen gehört der proximale und der distale Resektionsrand, sowie der zirkuläre Resektionsrand.

Der proximale und distale Resektionsrand sollte zumindest 5 cm betragen, um das Risiko für Anastomosenrezidive möglichst gering zu halten (27). Aufgrund der anatomischen Lage werden bei tiefsitzenden low-grade Tumoren distale Abstände von bis zu 2 cm, oder gar 1cm, als Sicherheitsabstand akzeptiert. Ein Abstand von 0,5 cm sollte nur nach neoadjuvanter Radiochemotherapie zur Kontinenserhaltung akzeptiert werden (20).

Der zirkuläre Resektionsrand oder CRM (engl.: circular resection margin) wird definiert als Schnitttrand des Fett- bzw. Bindegewebemantels, der dem tiefsten Tumorausläufer am nächsten liegt (27). Der Begriff CRM wird nur für nicht-peritonealisierte Schnittflächen verwendet und entspricht der mesorektalen Faszie bei der TME (28).

Er ist der wichtigste prognostische Parameter für das Vorhersagen des Lokalrezidivrisikos und daher im weiteren Sinne auch für das Überleben (27). Ein Tumor wird als CRM positiv (CRM+) klassifiziert, wenn dieser einen Abstand von weniger als 1 mm zum Resektionsrand hat. Bei CRM- negativen (CRM-) Tumoren ist dieser größer als 1 mm (20). CRM positive Tumoren zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Lokalrezidive (27).

2.7.1.2 Operationsmethoden

Die kontinenzershaltende TAR kann unter Einhaltung der oben genannten Sicherheitsabstände durchgeführt werden. Es erfordert eine Resektion des Mastdarms von ventral und eine partielle oder totale mesorektale Exzision (20), also die Entfernung des Mesorektums unter Mitnahme des regionären Lymphabflussgebietes (13).

Die totale Mesorektumexzision (TME) erfordert die scharfe Dissektion des Mesorektums und Rektums, im Spatium prae- bzw. retrorektale, bis auf die Ebene der Levatoreschenkel (4) und der Höhe des Beckenbodens. Tumore des oberen Rektumdrittels werden jedoch mit einer partiellen mesorektalen Exzision (PME) therapiert, bei der die Dissektion lediglich bis 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes erfolgt (20).

In 85% aller Rektumkarzinome ist die tiefe anteriore Rektumresektion möglich und die Methode der Wahl (13).

Bei tiefsitzenden Tumoren und unzureichenden Sicherheitsabständen oder zusätzlicher Infiltration des Analkanals und der Sphinkteren sollte eine abdominoperineale Rektumxtirpation erfolgen (20). Es wird zuerst eine TME von abdominal durchgeführt. Um das sogenannte „Coning“, eine Taillenbildung aufgrund des sich nach kaudal verjüngenden Mesorektums, zu vermeiden, sollte die TME mit einer extralevatorischen Resektion, einer erweiterten Resektion im Levatorenbereich, kombiniert werden. Dadurch können Lokalrezidive und positive CRM deutlich gesenkt werden. Ein Kolostoma wird angelegt. Anschließend werden Sphinkter ani und die beiden Levatoren von perineal entfernt (4).

Eine weitere Operationsmethode für tiefsitzende Tumore stellt die intersphinktäre Rektumresektion dar. Voraussetzung für diese Methode ist die Tumorfreiheit des intersphinktären Spalts, des M. sphincter ani externus und des M. levator ani (29).

Die Mobilisierung des distalen Rektums erfolgt transanal. Ein zirkulärer Schnitt wird mindestens 1 cm aboral des Tumors in die Rektumschleimhaut gesetzt, durch Mukosa, Submukosa, Muscularis propria und den inneren Sphinkter, um den intersphinktären Raum zu erreichen. Der Mastdarm wird im intersphinktären Raum von den Levatoren, Urethrae und Vagina bzw. Prostata getrennt. Davor oder danach erfolgt die TME bis zur vollständigen Mobilisation des Rektums. Schließlich wird das Rektum reseziert und die

eine koloanale Anastomose angelegt (30). Trotz Kontinuitätserhalts muss mit erheblichen Einbußen der Kontinenz gerechnet werden (4).

Lokale Operationsverfahren im Sinne einer transanal Vollwandexzision sind nur indiziert bei pT1 Tumoren, die einen Durchmesser von bis zu 3 cm aufweisen (20) und weniger als 30% des Umfangs des Darmrohr einnehmen (28), und keine histologischen Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion, perineurale Invasion, schlechte Differenzierung, Tumorbudding und muzinöse oder Siegelringzell- Differenzierung) zeigen (14). Außerdem sollte der histologische Sicherheitsabstand über 1 mm betragen. Solche Karzinome haben ein Lokalrezidivrisiko von ca. 5% und ein Lymphknotenmetastasierungsrisiko von unter 3% (4). Die transanale endoskopische Mikrochirurgie zeigt hierbei bessere Ergebnisse als die offene transanale Exzision (20).

2.7.2 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms besteht aus einer Chemoradiotherapie (CRT).

Als Chemotherapeutika werden orales Capecitabin oder intravenöses 5- Fluorouracil empfohlen (20).

5-FU wird kontinuierlich verabreicht und wirkt als Strahlensensitizer. Es ist derzeit das Medikament mit der höchsten Wirksamkeit in der präoperativen CRT. Capecitabin ist ein Prodrug von 5-FU, und wird durch die Thymidinphosphorylase, die im Tumorgewebe in hohen Konzentrationen auftritt, in dieses umgewandelt (22).

Die Strahlentherapie kann entweder als Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy oder als konventionelle fraktionierte Bestrahlung mit 1,8- 2,0 Gy als Einzeldosis bis auf 45-50,4 Gy erfolgen. Eine Operation sollte nach der Kurzzeitbestrahlung innerhalb von 10 Tagen nach Therapiebeginn oder nach 4-8 Wochen durchgeführt werden. Nach konventioneller Bestrahlungsmethode sollte die Operation in 6-8 Wochen erfolgen.

Für Tumore im UICC Stadium I wird keine neoadjuvante Therapie empfohlen, da diese eine sehr geringe Lokalrezidivrate von 3%, und eine Fernmetastasenrate von weniger als 10% nach 10 Jahren haben.

Tumore des mittleren und unteren Rektumdrittels im UICC Stadium II und III sollten eine neoadjuvante Chemoradiotherapie oder Kurzzeitradiotherapie erhalten. Eine Primärresektion soll nur in Ausnahmefällen erfolgen, wie bei cT1 bzw. cT2 Tumoren mit nur fraglichem Lymphknotenbefall in der Bildgebung oder bei cT3 a oder b Tumoren des

mittleren Drittels, die nur eine begrenzte Infiltration in das perirektale Fettgewebe ohne Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder EMVI aufweisen.

Da die Rate an Lokalrezidiven mit zunehmendem Abstand von der Anokutanlinie sinkt, sollten Tumore des oberen Rektumdrittels im UICC II oder III Stadium ohne Risikokonstellation für Lokalrezidive primär operiert werden und danach eine adjuvante Therapie erhalten. Sind jedoch Risikofaktoren vorhanden wird eine neoadjuvante Therapie empfohlen (20).

2.7.3 Adjuvante Therapie

Die adjuvante CRT ist weniger effektiv und nebenwirkungsreicher als die präoperative CRT (28), da postoperativ mehr Dünndarmschlingen im kleinen Becken liegen und das Neorektum im Bestrahlungsfeld liegt (19).

Eine adjuvante Radiochemotherapie bei primär operierten Karzinomen ohne neoadjuvante Therapie wird nur bei pathologisch gesicherten Risikofaktoren für Lokalrezidive empfohlen (20). Zu den Risikofaktoren zählen pTNM, CRM Status, Anzahl bzw. Anteil der befallenen Lymphknoten, extranodale Tumorherde, Differenzierungsgrad, LVI, EMVI, PNI (31), R1- Resektion, intraoperativer Tumoreinriss und eine unzureichende TME Qualität.

Tumore im Stadium III und bei bestimmter Risikokonstellation (T4, Tumorperforation, Notfalloperation, niedrige Anzahl an Lymphknoten) auch im Stadium II, die primär R0 reseziert wurden und keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, sollten eine oxaliplatinhaltige adjuvante Chemotherapie erhalten.

Die derzeitige Studienlage erlaubt noch keine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Therapie (20).

2.8 Einteilung

2.8.1 TNM- Klassifikation

Die TNM- Klassifikation des Rektumkarzinoms wird in Tabelle 1 ersichtlich.

TNM Klassifikation	
<i>T- Primärtumor</i>	
TX	Primärtumor ist nicht beurteilbar
T0	keine Zeichen eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ: Invasion der Lamina propria, keine Ausbreitung durch die Muscularis mucosa
T1	Tumorinfiltration in die Submukosa
T2	Tumorinfiltration in die Muscularis propria
T3	Tumorinfiltration in die Subserosa bzw. in nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe
T4	Tumorinfiltration anderer Organe oder Strukturen
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	direkte Infiltration in andere Organe oder Strukturen
<i>N- regionäre Lymphknoten^A</i>	
NX	regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen ^B
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionäre Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionäre Lymphknoten
N1c	Tumorabsiedelungen bzw. –satelliten in die Subserosa oder in das nicht peritonealisierte perirektale Gewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
<i>M- Fernmetastasen</i>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen in 1 Organ (Leber, Lunge, Ovar, nicht regionäre Lymphknoten) ohne peritoneale Metastasen
M1b	Metastasen in mehr als 1 Organ
M1c	Metastasen in das Peritoneum mit/ ohne Infiltration eines anderen Organs
^A Zu den regionären Lymphknoten des Rektums zählen die Lymphknoten an Aa. Rectalis superior, media und inferior, mesenterica inferior, iliaca interna, mesorektale, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten, sowie Lymphknoten am Promontorium. Metastasen in Lymphknoten, die nicht aufgezählt sind, werden als Fernmetastasen bezeichnet.	
^B In der Regel werden 12 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht. Sind die Lymphknoten negativ, aber die Anzahl wird nicht erreicht, sollte dennoch pN0 als Klassifikation verwendet werden.	
^C Tumorsatelliten sind diskrete makro- oder mikroskopische Tumorknoten im Fettgewebe der Lymphabflusszone des Primärtumors, die nicht mit dem Tumor zusammenhängen, und in denen es keinerlei histologische Evidenz eines residualen Lymphknotens oder identifizierbarer vaskulärer oder neuraler Strukturen gibt. Sobald Gefäßwände identifizierbar sind, sollte man es als Venen- (V1/V2) bzw. Lymphgefäßinvasion (L1) klassifizieren. Sind neurale Strukturen erkennbar, sollte die Läsion als perineurale Invasion (Pn1) klassifiziert werden. Tumorabsiedelungen ändern die T- Kategorie des Primärtumors nicht, aber ändern zumindest den Lymphknotenstatus zu pN1c, insofern keine regionären Lymphknoten befallen sind.	

Tabelle 1: TNM- Klassifikation nach der UICC (32)

2.8.2 Stadiengruppierung

Die Stadiengruppierung wird in Tabelle 2 aufgelistet.

Stadien:			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 2: Stadiengruppierung nach der UICC (32)

2.8.3 Grading

Das histologische Grading erfolgt in vier Stufen und gilt grundsätzlich nur für Adenokarzinome, nicht für andere histologische Varianten (33).

Je nach prozentuellem Anteil glandulärer Strukturen wird das Rektumkarzinom in gut, mäßig, schlecht oder undifferenzierte Tumore eingeteilt. Alternativ werden diese Differenzierungsstufen auch als G1 bis G4 bezeichnet (4). Gut differenzierte Tumoren zeigen mehr als 95%, mäßig differenzierte 50-95%, schlecht differenzierte 5-50% und undifferenzierte bzw. anaplastische weniger als 5% glanduläre Strukturen (34). Bei heterogenen Tumoren basiert das Grading auf dem am wenigsten differenzierten Anteil (35).

G1 und G2 Karzinome gehören zu „low grade“ Tumoren, während G3 und G4 zu „high grade“ Tumoren gezählt werden. High grade Tumore metastasieren früh über die Lymphwege (13).

2.9 Staging

Das lokale Staging des Rektumkarzinoms nimmt eine wesentliche Rolle in der Therapieplanung ein (20).

Die aktuellen ESMO Guidelines empfehlen dazu folgendes:

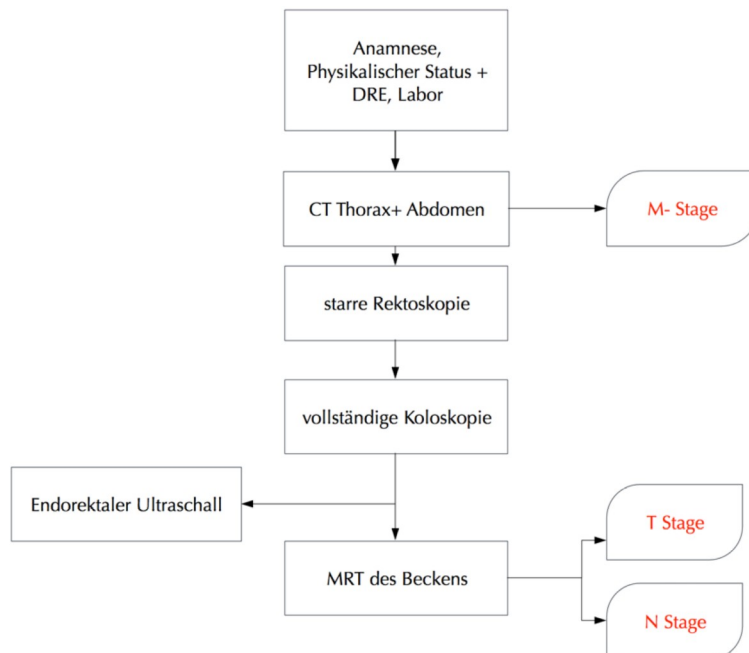


Abbildung 4: Staging- Algorithmus adaptiert nach den ESMO- Guidelines (31)

Alle Patienten sollten in einem multidisziplinären Team aus Radiologen, Chirurgen, Pathologen, Onkologen und Strahlentherapeuten besprochen werden.

Neben der genauen Anamnese zählt die physikalische Untersuchung mit DRE zur initialen präoperativen Ausbreitungsdiagnostik (31).

Die Laborwerte sollten großes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, sowie das Serum- CEA beinhalten.

Um Metastasen zu entdecken sollte eine CT- Untersuchung des Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Sind Metastasen vorhanden, sollte eine Erhebung des Mutationsstatus von RAS und BRAF stattfinden (31). Im Gegensatz dazu empfehlen die S3- Leitlinien primär eine Abdomensonographie zur Metastasensuche in der Leber durchzuführen. Erst bei verdächtigem Befund, unzureichender Aussagekraft des Ultraschalls oder klinischem Verdacht auf Lebermetastasen sollte ein CT durchgeführt werden (20).

Zur Tumorlokalisierung sollte unbedingt eine starre Rektoskopie durchgeführt werden. Außerdem empfiehlt sich eine vollständige Koloskopie, um meta- oder synchrone

Metastasen im Kolon aufzudecken. Ist diese nicht durchführbar sollte entweder eine virtuelle Koloskopie oder eine Darmspiegelung innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate erfolgen.

Der endorektale Ultraschall kann zeigen, ob frühe Tumorstadien für lokale Exzisionsmethoden geeignet sind.

Als genaueste Methode für das lokoregionäre klinische Staging kann die MRT auch zur Risikostratifizierung von Lokalrezidiven und Metastasen herangezogen werden, indem extramurale Gefäßinvasion, CRM und T- Status bestimmt werden. Zusätzlich stellt die MRT die wichtigste Untersuchung zur Therapieplanung, sowohl des präoperativen Managements, als auch der Operation selbst (31). Die S3- Leitlinie empfiehlt darüberhinaus das CT als mögliche Alternative für das MRT in der Darstellung der mesorektalen Faszie, für T1- Tumore ist es aber ungeeignet (20).

Das klinische Lymphknotenstaging durch ERUS, CT oder MRT ist unzuverlässig, sogar bei der Kombination der drei Verfahren.

Das PET CT kann derzeit im initialen Staging nicht für alle Patienten/Innen empfohlen werden (31).

2.10 Prognose

Die 5-Jahres Überlebensraten nach UICC Stadium I-IV reichen jeweils bis 95%, 85%, 55% und 5% (13).

Die Prognose wird nicht nur von tumorspezifischen Faktoren beeinflusst, sondern auch von adjuvanten Therapiemaßnahmen und chirurgischer Qualität.

Zu tumorspezifischen Faktoren zählen Penetrationstiefe, extrarektale Ausbreitung, Lymphknotenbefall und Differenzierungsgrad (19).

2.10.1 Lymphknoten als Prognosefaktor

Lymphknotenmetastasen führen zu einer deutlichen Abnahme des Überlebens (36).

Für das korrekte N-Staging sollten 12 oder mehr Lymphknoten beurteilt werden (20). Zudem sollte die Zahl der gewonnenen und untersuchten Lymphknoten dokumentiert werden, da sie die Prognose maßgeblich beeinflusst. Mit der Anzahl der untersuchten Lymphknoten, steigt auch das Überleben (26). Ferner kann diese als Surrogatparameter für die Qualität der Behandlung und der pathologischen Untersuchung herangezogen werden (14).

Die Zahl der gewonnenen Lymphknoten ist abhängig von der Tumorbiologie (20), von Operationsmethode und -ausmaß (33), sowie von Patientenalter, Tumorlokalisation, neoadjuvanter Therapie, Immunantwort und Größe des Mesenteriums (23). Bei hohem Alter, Adipositas, und nach neoadjuvanter Therapie sind sie schwer zu bestimmen (33). Die Größe eines Lymphknotens korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase (20). Im Gegenteil Metastasen werden oft in kleinen Lymphknoten mit einem Durchmesser von unter 5 mm aufgefunden (33).

Patienten/Innen mit reaktiv vergrößerten Lymphknoten (benigne Hyperplasie mit Knotendurchmessern von >5 mm) zeigen weitaus bessere Überlebensraten, als Patienten/Innen ohne. Auch hier gilt: Je mehr Lymphknoten vorhanden, desto besser die Prognose. Dies deutet auf einen immunmedierten Überlebensvorteil und auf die Gefahr der Übertherapie bei alleiniger Größenbeurteilung der Lymphknoten hin (23).

2.10.2 Tumorsatelliten

Da das Auftreten von Tumorsatelliten ein wichtiger negativer Prognosefaktor ist, auch wenn keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, wurde die N1c Kategorie in das TNM System eingeführt. Sie sind mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert (26) und berechtigen oft eine vom T-Stadium unabhängige adjuvante Therapie.

Nach neoadjuvanter Therapie ist eine Abgrenzung zu residualem Tumorgewebe oft schwierig (33).

2.10.3 Weitere Prognosefaktoren

Laut der AJCC sind folgende 8 Prognosefaktoren, abgesehen von TNM- Status und extranodalen Tumorherden, klinisch signifikant:

1. CRM Status
2. Tumorregressionsgrad
3. LVI
4. PNI
5. Serum CEA
6. MSI
7. Mutationsstatus von KRAS/NRAS und BRAF

Der CRM Status ist einer der wichtigsten Einflüsse auf die lokale Tumorkontrolle, je größer der Abstand von diesem zum Karzinom, desto besser die Prognose.

Der Grad der Tumorregression korreliert mit dem Grad der Prognoseverbesserung.

Die Invasion lymphovaskulärer und perineuraler Strukturen sind ebenfalls wichtige Prognosefaktoren. Sowohl die Invasion kleiner (= Lymphgefäße, Kapillaren, Venolen), als auch großer Gefäße indizieren einen schlechten Verlauf. Die venöse Infiltration kann intramural oder extramural erfolgen. Die venöse Invasion außerhalb der Muscularis propria wird als EMVI bezeichnet und ist ein unabhängiger, negativer Prognosefaktor und Risikofaktor für Lebermetastasen. Die Bedeutung einer intramuralen Invasion, also die Submukosa oder Muscularis propria betreffend, ist weniger eindeutig.

PNI ist in bis zu 20% der KRK vorhanden, wird aber oft übersehen und deutet auf ein aggressives Karzinom hin.

KRAS, NRAS und BRAF Mutationen haben negative Auswirkung auf die Prognose, da sie mit schlechtem Ansprechen auf EGFR- Antikörper assoziiert sind. Im Gegensatz dazu nimmt eine hohe MSI einen günstigen Einfluss auf die Prognose ein, trotz Assoziation mit schlechter Differenzierung, muzinöser Histologie und schlechtem Ansprechen auf 5-FU. Oxaliplatin hebt diese negativen Effekte wieder auf (26).

2.10.4 Chirurgie als Prognosefaktor

Der Operateur beeinflusst die 5 Jahres Überlebensrate, je nach Stadium, in bis zu über 30% (13). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sowohl Operationen in speziellen Zentren als auch die Anzahl der durchgeführten Eingriffe im Jahr und die Dauer der chirurgischen Tätigkeit des Operateurs die Lokalrezidivrate beeinflussen. Zudem senkt eine spezielle Ausbildung in der rektalen Chirurgie diese um mehr als die Hälfte (19).

2.11 Lokalrezidive

Lokoregionäre Rezidive, definiert als Rezidive eines Rektumkarzinoms im kleinen Becken, sind oft schlecht therapierbar und eine kurative Resektion ist in nur einem Drittel möglich- und oft tödlich (37). Sie haben einen enormen Einfluss auf die Lebensqualität der Erkrankten (38).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs liegt bei 5-30% (28). Durch die Einführung der TME konnte diese Rate auf 10% gesenkt werden. Die meisten Lokalrezidive treten in den ersten 4 postoperativen Jahren auf (17).

Man nimmt an, dass die relativ hohe Rate durch anatomische Gegebenheiten im Becken entsteht. Zum einen schränkt der limitierte Platz innerhalb des Beckens das Ausmaß der Resektion ein, und zum anderen erleichtert das dichte lymphatische Netzwerk um den Mastdarm die frühe Ausbreitung von malignen Zellen in chirurgisch unzugängliches Gewebe (17).

Nach der Lokalisation können Lokalrezidive in 5 Gruppen eingeteilt werden: präsakrale, anteriore, Anastomosen-, laterale und perineale Rezidive. Die Prognose für anteriore Rezidive und Anastomosenrezidive ist im Allgemeinen besser, als die von präsakralen und lateralen Rezidiven (39).

Der wichtigste Risikofaktor ist der CRM- Status (40). CRM+ Tumore haben, unabhängig ihres T- Stadiums, ein hohes Rezidivrisiko. Mehrere Studien zeigten auch, dass der Lymphknotenstatus keine prognostische Wertigkeit in Bezug auf die Rezidivrate hat, insofern die TME qualitativ hochwertig ist. Außerdem führen Lymphknoten im Bereich der mesorektalen Faszie selten zu Lokalrezidiven (23).

Daneben beeinflussen Operationsmethode (39), Operateur (28), Lokalisation des Primärtumors (39), TNM-Stadium, Differenzierungsgrad, Tumorsatelliten, LVI, EMVI, PNI (31) und TRG (14) die Rezidivraten. Distaler Tumorsitz, hohes TNM Stadium und eine APR gehen eher mit Rezidiven einher (39).

3 Endorektaler Ultraschall

3.1 Sonoanatomie

Die normale Dicke der Rektumwand beträgt 2-4 mm (41). Mit dem endorektalen Ultraschall kann diese als 5-schichtige Struktur dargestellt werden, wie in Abb. 5 und 6 ersichtlich wird (42).

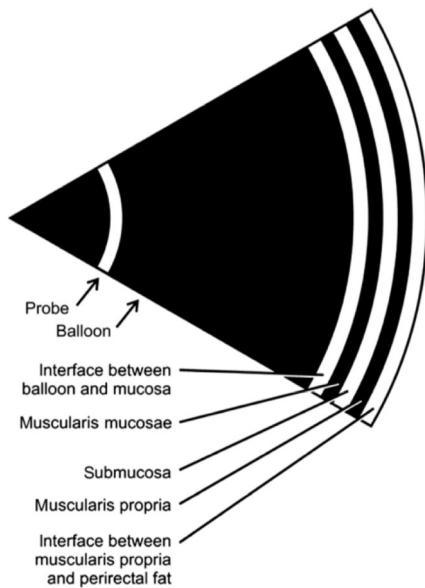


Abbildung 5: Schema der fünf Rektumwandschichten (42)

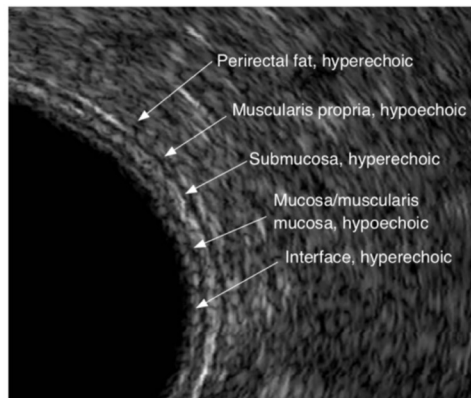


Abbildung 6: Rektumwandschichten (43)

Dabei entspricht die innerste hyperchogene Linie dem Interface zwischen dem Ballon und der Oberfläche der Schleimhaut. Die innere hypoechogene Linie stellt die Mukosa mit der Muscularis mucosae dar. Auf diese folgt die etwas dickere hyperechogene Submukosa. Die äußere hypoechogene Schicht zeigt die Muscularis propria (43), während die äußerste hyperechogene Schicht dem perirektalen Fettgewebe bzw. der Serosa entspricht (44).

Ultraschallsonden mit hohen Frequenzen (>10 MHz) erreichen eine höhere Auflösung (45) und erlauben eine Abgrenzung von bis zu neun Schichten. So können zwei Schichten der Mukosa- eine oberflächliche, die die Muscularis mucosae darstellt, und eine tiefe-, sowie drei Schichten der Muscularis propria differenziert werden (46). Die beiden Muskelschichten der Muscularis propria, die innere Ringmuskel- und äußere Längsmuskelschicht, erscheinen dabei als echoarme Strukturen, die von einer echoreichen Linie (45), einem bindegewebigen Septum, getrennt werden (46).

Der Analkanal wird während der Untersuchung in 3 Abschnitte gegliedert. Das obere Drittel entspricht der Zone des M. puborectalis, das mittlere dem Bereich der größten Ausdehnung des Sphinkteren und das dritte den am weitesten distal liegenden Teil des Analkanals, wo sich der Sphinkterkomplex viel dünner darstellt (47). Der M. puborectalis markiert den Übergang vom Rektum in den Analkanal und wird als u-förmiger, echogener Streifen im oberen Analkanal sichtbar. Beim Zurückziehen der Sonde schließt sich dieses Band anterior und bildet den externen analen Sphinkter. Bei Frauen ist dieser kürzer und anterior dünner als bei Männern (43). Die 3 Muskelanteile können anhand ihres Faserverlaufs und der Höhenlokalisierung unterschieden werden (14). Unmittelbar innerhalb des externen, liegt der innere Sphinkter (43). Dieser zeigt sich als gleichmäßig hypoechogene (46) zirkuläre Struktur, deren Echogenität und Dicke durch zunehmende Fibrosierung mit dem Alter steigt. Im intersphinktären Spalt stellt der M. corrugator ani (longitudinalis) die Fortsetzung der longitudinalen Muskelschicht des Rektums dar und wird im Ultraschall als eine dünne, hypoechogene Schicht, durchsetzt von hyperechogenen Bindegewebssepten, sichtbar (14). Im unteren Analkanal terminiert der innere Sphinkter und der subkutane Teil des äußeren kommt zum Vorschein (43).

Die peritoneale Umschlagsfalte ist nur indirekt bei freier Flüssigkeit im Douglasraum, im Bereich des mittleren Rektumdrittels zu identifizieren (45).

Lymphknoten zeigen sich als runde bis ovale Strukturen, die im Vergleich zum perirektalen Fettgewebe hypoechogen sind (44).

Die Blase kommt, abhängig ihrer Füllung, als runde echofreie Struktur zur Darstellung. Eine volle Blase ist besser darstellbar. Wird die Sonde zurückgezogen sieht man die weiteren Beckenorgane wie z.B. bei Männern die Samenbläschen, welche als gelappte hypoechogene Strukturen, die von 10- 2 Uhr reichen, imponieren. Weiter distal liegt die Prostata mit der Urethra, als echofreie tubuläre Struktur in der Mitte, gefolgt von der Urethra alleine. Bei Frauen folgt der Uterus unmittelbar angrenzend an die Blase. Auf diesen folgt die flachere Vagina, die häufig eine hyperechogene Linie, bedingt durch das

Vorhandensein von Luft, im Zentrum aufweist. Schließlich zeigt sich die Urethra als echofreie Struktur (48).

3.2 Allgemeines

3.2.1 Technik

Die Wellenlänge bestimmt die Auflösung des Ultraschallbildes. Eine Frequenz von 10 MHz hat beispielweise eine Auflösung von 0,4 mm und eine Brennweitenbereich von 1,5-4 cm (49). Höhere Frequenzen ermöglichen die detaillierte Darstellung der Rektumwand, während niedrige für die Beurteilung umgebender Strukturen, wie des perirektalen Fettgewebes oder vergrößerter Lymphknoten, verwendet werden (43). Handelsübliche Geräte erlauben die freie Wahl der Frequenz zwischen 5,0 und 15,0 MHz (45).

Prinzipiell unterscheidet man starre, blinde Sonden von flexiblen Echoendoskopen, deren Ultraschallköpfe entweder radial oder longitudinal angeordnet sein können. Während die Bildqualität beider Transducer grundsätzlich als gleichwertig einzustufen ist (45), haben verschiedene Studien, die starre mit flexiblen Instrumenten verglichen, widersprüchliche Ergebnisse dargelegt. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit und geringerer Kosten werden in der Klinik meist starre, blinde Geräte verwendet (44), wenngleich proximale Tumoren nicht adäquat untersucht und Stenosen nicht passiert werden können (50). Flexible Echoendoskope erlauben im Gegensatz dazu den Tumor endoskopisch direkt zu visualisieren, die Passage von Lumeneinengungen unter Sicht und das Erreichen von Prozessen, die in einem ungünstigen Winkel für starre Geräte liegen. Sie sind aber auch mit einem größeren Arbeitsaufwand behaftet (41).

Unter direkter Ultraschallkontrolle sind Interventionen nur mit linearen Echoendoskopen (44) oder starren Linearscannern möglich. Radiale Geräte mit 360° Transducern können die ganze Zirkumferenz der Rektumwand auf einem Bild darstellen.

Weiters besteht die Möglichkeit Minisonden zu verwenden. Sie können durch den Arbeitskanal von Koloskopen eingeführt werden. Durch hohe Frequenzen (15-30 MHz) werden die Wandschichten mit noch höherer Auflösung dargestellt, aber auch die Eindringtiefe limitiert (45). So können Stenosen passiert werden. Die Beurteilung oberflächlicher Tumoren ist zwar exakt, aber die der Lymphknoten und der Differenzierung von T3 und T4 Tumoren unzureichend. Zudem sinkt die Genauigkeit mit der Tumorgöße, höherem Tumorstadium, sowie bei polypoiden und villösen Läsionen (51).

Um ausreichenden Kontakt zur Organwand zu gewährleisten, werden wassergefüllte Ballons als akustisches Interface verwendet. Eine adäquate Wassermenge (30-60 mL) ist essentiell, da die Bilder sonst verfälscht werden. Zu starke Füllung führt zu Gewebekompression und so zur Verzerrung der Anatomie, zu geringe hingegen zu schlechter Tumorkoppelung und so zu schattenbildenden Artefakten (49). Die Wahl der Flüssigkeitsmenge richtet sich nach dem Durchmesser des Organlumens, Patientenbeschwerden, sowie der Passierbarkeit der Läsion (52).

3.2.2 Vorbereitung

Um optimale Schallbedingungen zu gewährleisten, ist eine adäquate Vorbereitung der Patienten/Innen bzw. des Rektums notwendig.

Nüchternheit ist nicht erforderlich, jedoch sollte das Rektum unmittelbar vor der Untersuchung mit einem Einlauf gereinigt werden. In der Regel ist dafür die Gabe eines Klistiers 10 bis 20 Minuten vor Untersuchungsbeginn ausreichend. Bei Stuhlsammlungen proximal von Tumorstenosen kann eine orale Darmlavage notwendig werden. Eine unzureichende Reinigung führt zu typischen mobilen Artefakten und oft kräftigen Schallschatten durch Luftansammlungen im Stuhl (45).

Neben einer DRE, die zur Lokalisation, Bestimmung der Größe und Morphologie, sowie der Beweglichkeit des Tumors dient, sollte eine Proktoskopie vor der Sonographie durchgeführt werden. Im Rahmen dieser können Stuhlreste entfernt und Luftansammlungen aspiriert werden (49).

Die Patientenlagerung erfolgt nach Präferenz des Untersuchers in Steinschnittlage oder Linksseitenlage (46). Eine Sedierung wird in der Regel nicht durchgeführt, und kann aber bei Schmerzhaftigkeit oder bestimmten Interventionen notwendig werden (45).

3.2.3 Untersuchungsablauf

Die Standardorientierung der Sonde zeigt anteriore Strukturen auf 12 Uhr (am oberen Bildrand), posteriore auf 6 Uhr, von Patienten/Innen gesehen links gelegene Strukturen auf 3 Uhr, bzw. rechts gelegene Strukturen auf 9 Uhr (43). Die Sonde sollte zumindest bis zum rektosigmoidalen Übergang geführt werden, hierbei dienen A. und V. iliaca zur Orientierung (45). Die Beurteilung erfolgt während des langsamen Zurückziehens der Sonde bis zum anorektalen Übergang. Wichtig ist es die Sonde im Zentrum des Organlumens zu positionieren und senkrecht zur Organwand auszurichten (53), da es sonst zu Verfälschung des Befundes kommen kann. Ein gutes Beispiel dafür stellt die Junctio

anorectalis dar, eine besonders heikle Zone, da hier die Rektumwand in schrägem Winkel zum Ultraschallstrahl steht. Dadurch werden die Wandschichten breiter und unschärfer abgebildet (49).

Das gesamte Rektum und umgebende Strukturen sollten untersucht werden. Es ist essentiell alle 5 Wandschichten auf der gesamten Tumorlänge korrekt darzustellen (43). Der Punkt der tiefsten Ausdehnung liegt meist im Zentrum der Läsion, während Durchbrüche der Submukosa am besten in der Peripherie dargestellt werden. Da betroffene Lymphknoten oft auf Höhe oder oberhalb des oralen Tumorrandes zu erwarten sind (49), sollte der Transducer immer, wenn möglich, über die Läsion hinaus geführt werden (44).

3.3 T- Stadium

Rektumkarzinome zeigen sich als Expansion der ersten hypoechogenen Schicht der Organwand, welche die restlichen Schichten von innen her verzerrt und durchbricht (49).

Das Staging mit dem Ultraschall korrespondiert mit der TNM- Klassifikation und wird mit dem Präfix „-u“ gekennzeichnet (54). Ein uT1 Tumor kommt in Kontakt mit der Lamina propria oder Submukosa, ohne Beteiligung der Muscularis propria (55). Letztere wird von uT2 Tumoren infiltriert oder verdickt (53). uT3 Tumoren durchbrechen sie (54) und infiltrieren das perirektale Fettgewebe, während uT4 Tumoren benachbarte Organe oder die seitliche Beckenwand befallen (53).

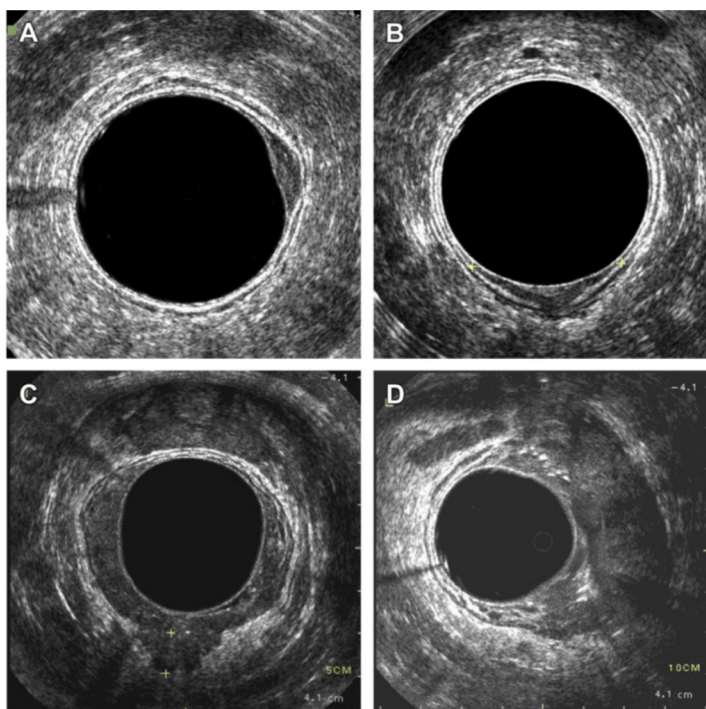


Abbildung 7: Tumorstadien (A: T1 – D: T4) im endorektalen Ultraschall (49)

In der Literatur reicht die Genauigkeit des ERUS bezüglich des T- Stadiums von 69-94% (53).

Eine große Metanalyse von Puli et al. aus 2009 mit 5039 Patienten/Innen aus 42 Studien, hat eine stadienübergreifende Sensitivität von 88-95%, und eine noch höhere Spezifität von ca. 99% aufgezeigt.

Für T1 Tumoren betrug die gepoolte Sensitivität 87,8% und die Spezifität 98,3%, für das T2 Stadium lagen diese jeweils bei 80,5% und 95,6%. In der Diagnose von T3- Tumoren erreichten die Werte 96,4% bzw. 90,6%, während sie bei T4-Karzinomen 95,4% und 98,3% lagen. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium war die Sensitivität in dieser Metaanalyse höher als bei frühen Stadien. Trotzdem sehen die Autoren den ERUS als ausgezeichnete Methode für das Tumorstaging (55).

Marusch et al. haben 2011 in 384 deutschen Spitälern untersucht, ob sich diese Daten auch in die Praxis reproduzieren lassen. Sensitivität und Spezifität waren dabei deutlich niedriger als in der Literatur und die Korrelation zum histologischen Tumorstadium lag bei nur 65%. Im Vergleich zu Puli et al. betrug die Sensitivität für T1 – T4 Tumoren respektive 58,2%, 65,0%, 71,2% und 27,2%, während die Spezifität deutlich höher bei 95,5%, 75,7%, 75,6% und 98,5% lag. Die niedrigen Werte wurden von den Autoren auf die meist niedrige Fallzahl von 1-30 ERUS pro Jahr bzw. bei einer Fallzahl von >30 ERUS im Jahr und auf wechselnde Untersucher zurückgeführt. Außerdem seien Ergebnisse aus klinischen Studien in Zentren nicht mit der flächendeckenden Anwendung zu vergleichen. Die hohe Genauigkeit in der Literatur stammt mit großer Wahrscheinlichkeit von einzelnen Krankenhäusern und werden von Ärzten mit viel Erfahrung erzielt (56).

Ein Overstaging ist häufiger als ein Understaging, bis zu 18% werden einem zu hohen Stadium zugeteilt, während 13% zu niedrig eingestuft werden.

Vor allem grenzwertige T-Stadien sind eine Herausforderung. Angrenzende inflammatorische oder desmoplastische Gewebereaktionen können nicht vom Tumorgewebe differenziert werden, da beide hypoechogen dargestellt werden (53).

Dabei kann sich ein tiefer T1 Tumor als irreguläre Wandverdickung der Submukosa zeigen, der schwer von einer oberflächlichen T2 Läsion zu unterscheiden ist. Fortgeschrittene T2 Karzinome sind hingegen leicht mit T3 Tumoren zu verwechseln, indem sie das perirektale Fett eindrücken, jedoch ohne die Serosa zu infiltrieren.

Ein weiterer Grund für Overstaging ist die Angst vor einem Understaging. Außerdem kann

eine präoperative Biopsie zu einem Hämatom führen und die normale Anatomie stören (52).

Laut Goertz et al. beeinflusst der Zeitpunkt einer Biopsie die Genauigkeit des T- Stagings signifikant, weil dadurch eine peritumorale Inflammation ausgelöst oder nachgeahmt wird und so die Wahrscheinlichkeit eines Overstagings steigt. Im Idealfall sollte die Untersuchung vor einer Biopsie stattfinden. Ist dies jedoch nicht möglich, ist der US innerhalb der ersten Woche oder drei Wochen nach einer Biopsie am genauesten (57).

Im Gegensatz dazu kann das Understaging durch mikroskopische Tumordinvasionen bedingt sein (58).

Ein weiterer Störfaktor sind Stenosen, die zudem oft ein Grund für Selection Bias in vielen Single- Center Studien sind (59). Marone et al. berichten dabei von einer Genauigkeitssenkung von 93% auf 56%.

Zudem steigt die Genauigkeit des T- Stagings mit dem Abstand zur Anokutanlinie. Die Genauigkeit für Tumoren bei einem Abstand von >5 cm liegt bei 92%, und sinkt bei einer Distanz von <5 cm auf 62% (60). Die geringere Genauigkeit wird der Ampulla recti zugeschrieben, auf deren Höhe es schwierig sein kann ausreichenden akustischen Kontakt aufrecht zu erhalten. Zudem werden die fünf Wandschichten unmittelbar ober der Junctio anorectalis, besonders posterior, nicht genau dargestellt (49).

Die größte Herausforderung liegt in der Differenzierung von T2 und T3 Tumoren (59). Es ist schwierig eine tiefe Infiltration der Muscularis propria von mikroskopischer Infiltration des perirektalen Fettgewebes zu unterscheiden. Ein Overstaging von T2 Tumoren ist insofern problematisch, da T3 Tumoren oft eine präoperative Radiotherapie erhalten (54).

Die Sensitivität im Erkennen von T3 Tumoren liegt zwar bei 90%, aber die niedrigere Spezifität von 75% ist ein Hinweis auf Overstaging, welches durch perirektales Stranding von T2 Läsionen bedingt ist (59).

3.3.1 Early Rectal Cancer

Tumoren, die auf die Mukosa beschränkt sind, können durch lokale Exzisionsverfahren therapiert werden.

Puli et al. haben 2010 die Genauigkeit des Erkennens solcher, früher Tumorstadien in einer Metaanalyse, die 11 Studien miteinbezog, untersucht. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität in der Diagnose des T0 Stadiums betrug dabei 97,3% bzw. 96,3%, mit einer hohen positiven Likelihood Ratio und einer niedrigen negativen Likelihood Ratio. In der

untersuchten Zeitperiode von 2 Jahrzehnten (1994-2006), blieben Sensitivität und Spezifität stets hoch. Der ERUS sollte daher unbedingt für das Staging früher Tumorstadien in Betracht gezogen werden (61).

Laut Zorcolo et al. kann der ERUS verlässlich zwischen frühen und fortgeschrittenen Tumorstadien unterscheiden. Sensitivität und Spezifität im Erkennen von auf die Submukosa beschränkten Läsionen lagen bei 96% und 85%, die Genauigkeit bei 94%. Dennoch ist es schwer T0- von T1- Läsionen zu differenzieren. In der Studie wurden mehr als die Hälfte aller pT1 Karzinome als uT0 definiert, während fast zwei Drittel der Adenome und ein Drittel der in Situ Karzinome als uT1 eingestuft wurden. Klinisch ist dies jedoch von geringer Bedeutung, da für beide Eindringtiefen lokale Exzisionsverfahren geeignet sind (62).

Die derzeitige Evidenz deutet darauf hin, dass nur T1 Tumoren mit einem submukosalen Invasionslevel von sm1 und sm2 lokal exzidiert werden können (63). Ob der Ultraschall die einzelnen T1- Unterstadien akkurat differenzieren kann, ist nach wie vor kontrovers beurteilt (64). Jedoch soll es für den ERUS zumindest möglich sein, Tumoren die fast an die Muscularis propria heranreichen zu erkennen (62).

Dennoch gilt der ERUS als die einzige bildgebende Methode, die T1 von T2 unterscheiden kann (65).

3.3.2 T3 Substadium

T3 Tumoren wachsen durch die gesamte Dicke der Muscularis propria in das perirektale Fettgewebe und zerstören so das scharfe Interface zwischen Fett und Muskel und weisen dabei Pseudopodien auf (58).

Jedoch sind nicht alle T3 Tumoren als gleichwertig einzustufen, denn minimal invasive T3 Läsionen weisen eine bessere Prognose auf als fortgeschrittene T3 Läsionen. (66). Der Grad der mesorektalen Invasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor für Lokalrezidive. Es wurde gezeigt, dass die Heterogenität dieser Tumoren auf das Ausmaß der Invasion in das mesorektale Fettgewebe beim pathologischen Staging zurückzuführen ist (67).

Harewood et al. und Jürgensen et al. zeigten, dass auch die endosonographische Differenzierung von oberflächlichen und tiefen Infiltrationen von prognostischer Relevanz ist (66) (68).

Wong et al. schlugen daher eine Modifizierung des uTNM Systems in ein therapieorientiertes Stagingsystem vor (Tabelle 3) (69).

Modifiziertes uTNM nach Wong	<i>uTNM</i>	<i>Therapie</i>
uTw	uT0, uT1	Lokale Exzisionsverfahren
uTy	uT2, oberflächliches uT3	Radikale Resektion, neoadjuvante Therapie nur wenn weitere Risikofaktoren vorhanden
uTz	Tiefes uT3, uT4	Neoadjuvante Therapie, gefolgt von Resektion

Tabelle 3: Modifiziertes TNM- System nach Wong et al. (69)

Muñoz et al. zeigten in einer Studie, dass das modifizierte TNM- System die Gesamtgenauigkeit des Ultraschalls im T- Staging verbesserte, besonders wenn das Staging im ERUS mit dem MRT übereinstimmte (67).

Die modifizierte Klassifikation ist unkompliziert und daher ansprechend, muss aber noch prospektiv validiert werden. (70)

Anzumerken ist, dass es in der Literatur keinen Konsens für den Cutoff hinsichtlich der Infiltrationstiefe gibt, dieser reicht von mikroskopischer Tumordinvasion, 2 mm, 4 mm, 5 mm bis 6 mm (71).

Gemäß Wong, Harewood und Jürgensen et al. liegt der Cutoff für oberflächliche und tiefe Invasion bei ≤ 2 mm bzw. > 3 mm über die Muscularis propria hinaus. Jedoch ist die Diagnose einer minimal invasiven T3 Läsion mit einem signifikant erhöhten Risiko eines Overstagings von pT2 Tumoren verbunden (68).

Zhong et al. schlagen, aufgrund der Differenzierungsschwierigkeit mikroskopischer Tumordinvasion von peritumorale Fibrose und Inflammation, 5 mm als idealen Cutoff vor (72).

Raffaelsen et al. differenzieren zwar, je nach Penetrationstiefe, vier Subgruppen (a: 0-1 mm, b: 1-5 mm, c: 6-15 mm und d: >15 mm), setzten aber 5 mm als Cutoff zwischen frühem und fortgeschrittenem T3 fest. Außerdem war das Risiko für Fernmetastasen bei einer mit dem Ultraschall gemessener Invasion von ≥ 5 mm erhöht. Der ERUS kann daher fortgeschrittene Tumorstadien vorhersagen und in der Therapieentscheidung helfen, wenn Kontraindikation für eine MRT vorliegen. Außerdem stufen die Autoren das Intermodality Agreement zwischen ERUS und MRT diesbezüglich als gut ein (73).

Escalapez et al. halten die Messung der maximalen Tumordicke (uMTT) als überlegenere Methode. Laut den Autoren ist die Muskularis durch den Tumorbefall gestört und oft

schwer zu identifizieren, was zu einer unverlässlichen Messung der mesorektalen Invasion führt.

Der uMTT ist definiert als maximale Distanz zwischen Mukosa und maximaler Tumorpenetration ins mesorektale Fett, und ein Cutoff von 19 mm unterscheidet dabei zwischen oberflächlichem und tiefem Befall. Im Gegensatz zur Anzahl der befallenen Quadranten und dem maximalen Tumorumfang, ist die MTT ein negativer Prognosefaktor (71).

Die Messung der uMTT wird jedoch durch luminales Tumorwachstum limitiert, daher ist das Ausmaß der mesorektalen Invasion für das Substaging zu bevorzugen (72).

3.3.3 CRM

Ein Ziel des präoperativen Stagings ist die Beurteilung des CRMs, um Erkrankten die beste Therapiestrategie zu ermöglichen.

Der ERUS wird zwar nur selten zur Analyse des CRMs verwendet, gilt aber als ergänzendes Diagnosetool zur MRT, das zurzeit für die beste Methode zur Bewertung der mesorektalen Faszie gehalten wird (74).

Allerdings ist der ERUS nach wie vor eine umstrittene Methode in der Betrachtung der mesorektalen Faszie, und es ist fraglich ob der CRM in nicht anterior gelegenen Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels überhaupt beurteilt werden kann. Einige Autoren halten den ERUS für unzureichend, nur 2 Studien beschreiben den ERUS als akkurate Methode (75).

In einer retrospektiven Analyse von 52 Patienten/Innen untersuchten Phang et al. die Genauigkeit des ERUS in der Beurteilung des CRMs im Vergleich zum MRT.

Die Genauigkeit des Ultraschalls betrug 80%, während Sensitivität und Spezifität jeweils bei 69% und 90% lagen, mit einer 6% falsch-positiven und einer 7% falsch-negativen Rate. Sieht man das MRT als Standard, so stimmte der ERUS in 81% in der Diagnose des CRM- Befalls mit diesem überein, während eine digitale Untersuchung 66% der Fälle korrekt abschätzte. Dabei war der ERUS sogar etwas sensitiver in der Beurteilung des anterioren CRM, als die MRT.

Laut den Autoren kann der CRM mit dem ERUS im mittleren und unteren Rektumdrittels beurteilt werden. Distal der peritonealen Umschlagsfalte wird der anteriore Anteil der mesorektalen Faszie von der posterioren Wand der Vagina bzw. der Samenblasen und Prostata scharf begrenzt. Der laterale und posteriore Aspekt ist weniger deutlich, kann aber indirekt identifiziert werden. Oftmals entsteht zwischen dem mesorektalen Fett und dem

im Vergleich geringer echogenen parietalen Fett des Beckens, welches das Mesorektum umgibt, ein Interface. Letzteres repräsentiert die mesorektale Faszie, wird jedoch nicht konsistent visualisiert (76).

Granero-Castro et al. untersuchten 49 Patienten/Innen mit mittleren und tiefsitzenden Karzinomen der anterioren Rektumwand, die mit einer TME therapiert wurden. Dabei verglichen sie den präoperativ diagnostizierten CRM Status mit dem pathologischen Präparat. Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität des ERUS betragen dabei 83,7%, 85,7% und 83,3%. Bei separater Betrachtung tiefsitzender Tumoren stiegen die Werte jeweils auf 87,5%, 85,7% und 88,0%, während die Genauigkeit des MRTs sank.

Die Autoren sehen den ERUS als unterstützende Methode in der Beurteilung des CRMs tiefsitzender, anteriorer Tumoren, weisen aber auch auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin (74).

Tsai et al. berichten von einer signifikanten Korrelation des vom ERUS vorhergesagtem CRM Status mit der pathologischen Diagnose bei mittleren und tiefsitzenden Läsionen. Jedoch ist die Interobserver Variabilität des Ultraschalls von 10 bis 15% bezüglich der Genauigkeit des T- Stagings laut den Autoren auch auf die Beurteilung des CRMs umzulegen.

Die Vorteile des ERUS in der Bewertung tiefsitzender Tumoren beruht auf der Messung des Tumorabstandes zu anterioren Strukturen bzw. zu den Sphinkteren, nicht auf der direkten Darstellung der MRF bzw. des Interfaces zwischen mesorektalem und parietalem Fett. Eine weitere Rolle spielt die hohe örtliche Auflösung des Ultraschalls (75).

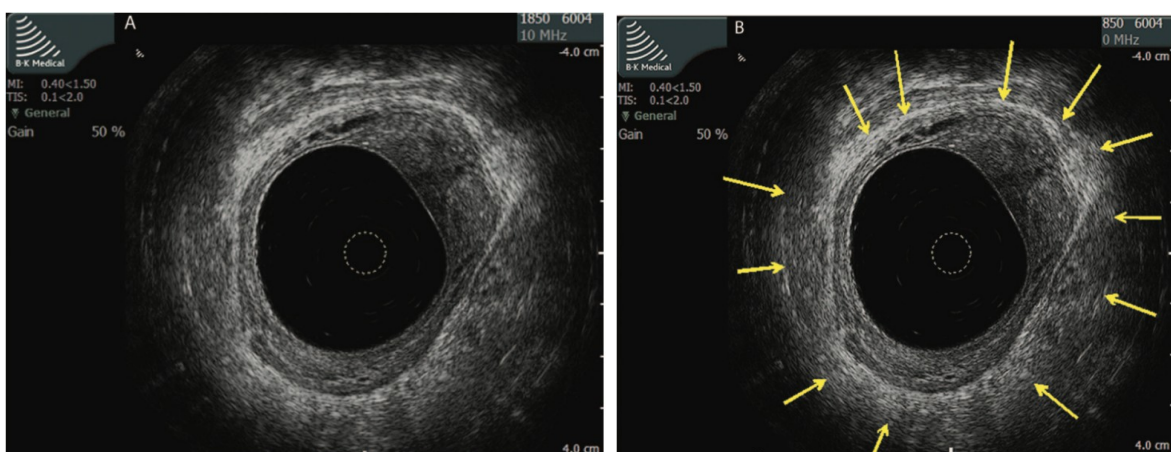


Abbildung 8: Darstellung der Mesorektalen Faszie (76)

3.4 N- Stadium

Befallene Lymphknoten weisen im Ultraschall oft keine Eigenschaften auf, die eindeutig für Malignität sprechen (52). Früher ging man davon aus, dass benigne Lymphknoten nur selten bis gar nicht vom ERUS visualisiert werden können. Sichtbare Knoten wurden daher als Surrogatmarker für Lymphknotenbefall herangezogen (58).

Nach wie vor halten einige Untersucher, bei diagnostiziertem Karzinom, jeden sichtbaren Knoten im Mesorektum für neoplastisch.

Im Allgemeinen werden Metastasen als hypoechogene Ablagerungen, deren Echogenität vergleichbar mit der des Primärtumors ist, dargestellt. Sie sind meist in der Umgebung oder proximal des Tumors lokalisiert. Zudem zeigen bösartige Ablagerungen eine strukturelle Inhomogenität, sowie eine abnorme Echogenität des Hilus. Runde Form und spikuliert (49), oder scharfe Begrenzung sprechen für Malignität. Im Gegensatz dazu erscheinen inflammatorische Lymphknoten eher hyperechogen und oval, mit verwaschenen Rändern. Dennoch sind die Kriterien der Echogenität und Begrenzung subjektiv und nur eingeschränkt verwertbar.

Zudem stellt die Knotengröße eine besondere Problematik dar. Neoplastische Lymphknoten sind zwar tendenziell größer als normale Lymphknoten, mehr als die Hälfte aller histopathologisch identifizierten malignen Lymphknoten sind aber kleiner als 5 mm, und bis zu einem Zehntel haben nur einen Durchmesser von 2 mm (52).

Metastatisch vergrößerte Lymphknoten sind leicht zu erkennen, kleine Ablagerungen oder gar Mikrometastasen entgehen dem Ultraschall oft (49).

In der Literatur reicht die Genauigkeit des Ultraschalls für das N-Staging von 60 bis 80%. Dabei liegt die Wahrscheinlichkeit für ein Overstaging bei 25%, für ein Understaging bei 11% (53).

Eine Metaanalyse von Puli et al. aus 2009, die 35 Studien untersuchte, fand eine gepoolte Sensitivität von 73,2% und eine Spezifität von 75,8% für das Lymphknotenstaging mit dem Ultraschall. Außerdem ist die positive Likelihood Ratio unzureichend, die negative aber niedrig. Daher ist der ERUS besser geeignet Metastasen auszuschließen, als diese zu diagnostizieren (36).

In einer weiteren Metaanalyse von Li Li et al. von 2013 betrug die gepoolte Sensitivität und Spezifität aus 33 Studien, jeweils 69% bzw. 77%. Davon bezogen sich aber nur 24 auf

das Rektumkarzinom alleine (7 dabei auf kolorektale und 2 auf Kolonkarzinome). Zudem wurde weder eine positive Likelihood Ratio von 10, noch eine negative von 0,1 erreicht. Daher sei es für den ERUS schwer Lymphknotenmetastasen zu diagnostizieren und auszuschließen (77).

Eine retrospektive Single-Center Studie von Landman et al. aus 2007 untersuchte die Genauigkeit des N-Staging in Bezug auf das T-Stadium des Primärtumors bei 134 Patienten/Innen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Vorhandensein von Lymphknoten direkt mit der Invasionstiefe assoziiert ist. Zusätzlich fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen pathologischem T-Stadium und der Größe von nodalen Metastasen, sowohl für Lymphknoten als auch Tumorablagerungen in diesen. Die Genauigkeit und Spezifität für alle T-Stadien betrug zwar 70% bzw. 76%, aber für pT3 betrugen die Werte 84% bzw. 83% und sanken bei pT1 auf 48% bzw. 67%. Auch die mediane Größe der Lymphknoten und Ablagerungen sank für pT3 bzw. pT1 jeweils von 8 mm bzw. 5,9 mm auf 3,3 mm bzw. 0,3 mm. Frühe Tumorstadien sind also mit kleineren Ablagerungen assoziiert, die eher nicht vom Ultraschall detektiert werden. Laut den Autoren ist dies ein möglicher Grund für Lokalrezidive nach lokaler Tumorexzision (78).

Um diesem Problem entgegenzuwirken, versuchte man den Cutoff der Größe für positive Lymphknoten zu reduzieren. Das erhöht zwar die Sensitivität der Untersuchung, verringert aber zugleich die Genauigkeit und Spezifität (79).

Akasu et al. berichteten, dass Lymphknoten mit einem Durchmesser von <3 mm in 9,5% Metastasen enthalten, während 3-5 mm und >5 mm große zu 47% bzw. 87% befallen waren. Weiters untersuchten sie die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität des ERUS in Bezug auf die Größe. Dabei fanden sie heraus, dass bei Senkung der Klassifikation für positive Lymphknoten bei T1 Tumoren die 3 Werte bei einem Cutoff von 5 mm jeweils bei 38%, 94%, und 89% lagen, während sie bei einem Cutoff von 3 mm 79%, 49% und 53% betrugen (78).

Folglich ist die alleinige Betrachtung der Knotengröße als Parameter zur Dignitätsbeurteilung unzureichend (60).

Laut Gleeson et al. unterscheiden sich befallene Lymphknoten in ihrer Erscheinung nur minimal von benignen. In einer prospektiven Studie von 2009 zeigten sie, im Vergleich zu FNA- Zytologie, dass die Genauigkeit von Lymphknotengröße, Echogenität, Form und Begrenzung (>1cm große, hypoechogene, runde Lymphknoten) bezüglich Erkennung von Malignität jeweils bei 61%, 65%, 51%, und 51% lag.

Eine Knotengröße von ≥ 5 mm und Hypoechogenität sind die einzigen Kennzeichen, die unabhängig prädiktiv für Malignität sind.

Lediglich das Vorhandensein aller vier Eigenschaften konnte benigne von maligner Lymphadenopathie akkurat unterscheiden. Die Spezifität lag bei 100%, während die Sensitivität nur 23% betrug, was auf den geringen Anteil an LK, die alle 4 Eigenschaften aufweisen, zurückzuführen war.

Dennoch halten die meisten Untersucher einen LK mit zwei oder mehreren dieser Zeichen für bösartig. Hierbei betrug Sensitivität und Spezifität 77% bzw. 29% (80).

Zusätzlich besteht die Möglichkeit Lymphknoten mittels Feinnadelaspiration zytologisch zu untersuchen. Theoretisch kann durch den zytologischen Nachweis bösartiger Veränderungen die Genauigkeit des ERUS zwar gesteigert werden, trotzdem werden in Studien widersprüchliche Ansichten dargelegt (81).

Knight et al. berichten zwar von einer höheren Sensitivität und Spezifität von jeweils 89% bzw. 79%. Trotzdem hat die Ultraschall-gezielte FNA einen nur geringen klinischen Einfluss auf das Staging und nachfolgende Patientenmanagement, da die meisten vom US detektierten peritumoralen LK maligne sind.

Zudem ist der zusätzliche Einsatz einer FNA nur dann indiziert, wenn ein Benefit im Sinne einer Veränderung des Therapieplanes zu erwarten ist. Letzteres ist bei Patienten/Innen mit fortgeschrittenem Tumorstadium ($\geq T3$) nicht zu erwarten, da diese, unabhängig des LK-Status, eine neoadjuvante Therapie erhalten. Der größte Nutzen wird daher in frühen Tumorstadien, in denen befallene LK zu einem Upstaging führen und folglich das Therapiekonzept ändern, erreicht (60).

Eine Limitation der FNA ist, dass das Durchdringen der Nadel von Tumorgewebe zu falsch positiven Ergebnissen und zur Aussaat von malignen Zellen in den zu untersuchenden LK führen kann (81).

3.5 Restaging

Die Verwendung des ERUS im Restaging wurde bis jetzt noch nicht ausgiebig untersucht (82). Es ist weitgehend bekannt, dass eine neoadjuvante Therapie zu peritumorale Inflammation, Ödem, Nekrose und Fibrose führt, und so die Genauigkeit der Bildgebung, zumeist durch Overstaging vermindert (83).

Eine Radiotherapie verändert die Wanddicke des Rektums, nicht aber das fünfschichtige Bild (54). Mit dem Ultraschall wird möglicherweise nur die Fibrose, und nicht das residuelle Tumorgewebe selbst, beurteilt. Außerdem liegt dieses immer innerhalb der Fibrose (84).

Eine komplette Tumorantwort wird von Kye et al. mit dem Ultraschall, siehe Abb.9, wie folgt definiert: Größenreduktion des Primärtumors, homogen hypoechogene Läsion mit intakter Rektumwand, vor allem der hyperechogenen Linie, die der Submukosa entspricht und fehlende Invasion des perirektalen Fetts (85). Jedoch kann eine völlige Tumorregression in nur 50% korrekt vorhergesagt werden (83).

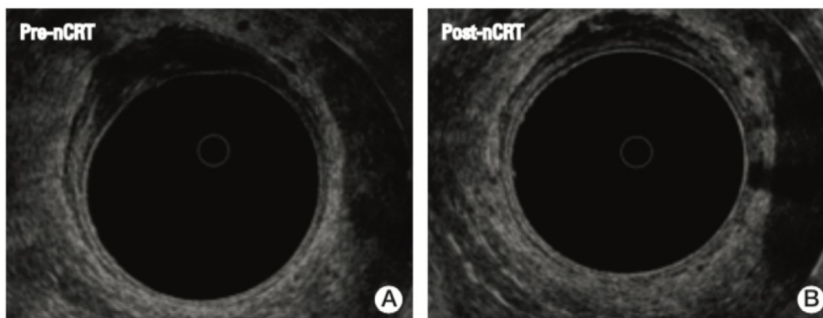


Abbildung 9: Tumor vor (A) und nach (B) neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Wiederauftreten der Submukosa (85)

Zhao et al. untersuchten in einer Metaanalyse, die 24 Studien miteinbezog, die Genauigkeit des Restagings mit ERUS im Vergleich zur MRT.

Die Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls in der Differenzierung früher (T1, T2) von fortgeschrittenen (T3, T4) Tumorstadien betragen jeweils 87,6% bzw. 66,4%. Die Wahrscheinlichkeit eines Overstagings war dabei deutlich höher als die eines Understagings. Zudem ist ein T0- Stadium aufgrund einer niedrigen Sensitivität des Ultraschalls von 37% nicht verlässlich diagnostizierbar. Ebenso ist die Sensitivität des Restagings des Lymphknotenstadiums bei 49,8% gering. Das Restaging ist nach wie vor eine Herausforderung für die moderne Bildgebung (86).

De Jong et al. publizierten 2015 eine Metaanalyse, in der die Genauigkeit des Restagings von CT, MRT und ERUS untersuchten.

Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls in der Detektion eines kompletten Tumoransprechens betragen jeweils 97% bzw. 30%, die Genauigkeit 82%. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität in der Diagnose des CRM- Befalls lagen bei 69% bzw. 96%, während die Genauigkeit 94% war. Laut den Autoren kann der ERUS eine vollständige Tumorregression und eine lokale Invasion des CRM besser ausschließen, als bestätigen. Für das Restaging des N- Stadiums wurde eine gepoolte Sensitivität von 53% und eine Spezifität von 80% berechnet, sowie eine Genauigkeit von 72% (87).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Memon et al. in einer weiteren Metaanalyse mit 24 Studien über ERUS und weniger engen Inklusionskriterien berechnet. Die durchschnittliche Genauigkeit des Restagings des T- Stadiums lag bei 65%, die des N- Stadiums bei 73% (88).

Eine Problematik, die die Metaanalysen gemein haben, ist die Heterogenität der einbezogenen Studien (87)(88), einerseits bezüglich des zeitlichen Intervalls zwischen neoadjuvanter Therapie und Bildgebung, andererseits aber auch in der Bildinterpretation und durchgeführten Therapie selbst (Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie alleine). Es ist noch fraglich, wann der ideale Zeitpunkt des Restagings und der Operation nach erfolgter neoadjuvanter Therapie ist (87).

Der ERUS ist zwar sehr genau im primären Staging, für das Restaging jedoch nicht geeignet (83).

3.6 Rezidivdiagnose

Die Wertigkeit des Ultraschalls in der Rezidivdiagnose ist noch unklar.

Der ERUS hat zwar eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität im Erkennen von Lokalrezidiven (60). Diese können als hypoechogene Masse oder irreguläre Wandverdickung dargestellt werden (53).

Postoperativ erscheint die Exzisionsstelle als gemischt echogene Struktur, die die fünf Wandschichten ersetzt. Klammern zeigen sich als kleine, hyperechogene Foci (52), die wie chirurgische Nähte- Artefakte verursachen können.

Außerdem können postoperative Veränderungen, wie Inflammation oder Fibrose, die Rezidivdiagnostik erschweren (58).

Rezidive treten meist in der Anastomose oder im umgebenden Gewebe auf und sind für eine Feinnadelpunktion leicht zugänglich. Dennoch gibt es darüber kaum Studien. In einer retrospektiven Studie von Fernandez- Esparrach mit 58 Patienten/Innen waren Sensitivität,

Spezifität und Genauigkeit hoch. Die Werte lagen respektive bei 97%, 100% und 98%. Wenn in der Bildgebung der Verdacht auf ein Lokalrezidiv entsteht, ist eine EUS-FNP eine exzellente Methode zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines solchen (89).

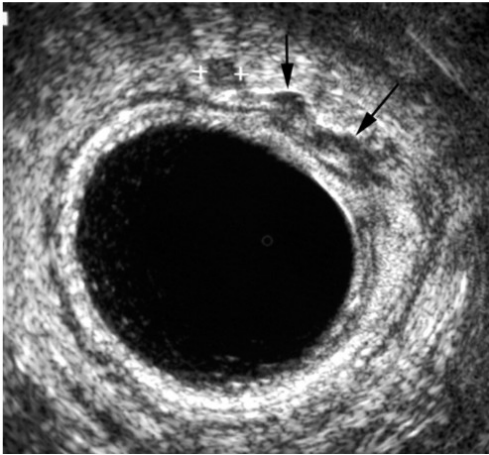


Abbildung 10: Extramukosales Anastomosenrezidiv mit einem kleinen anterioren Lymphknoten (53)

3.7 *Image Enhancement*

3.7.1 3-Dimensionaler Ultraschall

Durch eine drei-dimensionale Rekonstruktion können Rektum und perirektale Strukturen multiplanar dargestellt werden (79).

Dabei kommen Ultraschallsonden zur Verwendung, die eine stereoskopische Bildaufnahme zulassen. Verschiedene Sonden ermöglichen zwei Arten der Bildrekonstruktion. Zum einen können die zwei-dimensionalen Bilder des konventionellen Ultraschalls senkrecht auf eine dritte Ebene gelegt werden. Zum anderen können rotierende Sonden zugleich 100° in der longitudinalen und 360° in der transversalen Achse aufnehmen (90).

Bei der Bildanalyse können mehrere Darstellungsformen verwendet werden. Während der Schnittbildmodus gleichzeitig drei orthogonale Schnittebenen zeigt, wird im Volumenmodus ein kubisches drei-dimensionales Bild dargestellt (45).

Spezielle Transducer ermöglichen die automatische Aufnahme auf einer Strecke von 60 mm innerhalb von 60 Sekunden, mit einer Auflösung von 0,2 mm zwischen zwei transaxialen Einzelbildern. Die Datensätze können gespeichert, und jederzeit reevaluiert werden (64).

Die Vorteile gegenüber der konventionellen zwei-dimensionalen Aufnahme sind neben der Reduktion der Untersucherabhängigkeit, eine höhere Auflösung, längere Brennweite, und

Echtzeit-Aufnahme. Strukturen können aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet werden (91) und auch die Abbildung des Mesorektums und dessen Grenzen ist einfacher (92).

Zudem sind sehr genaue volumetrische Messungen möglich, was für das Vorhersagen des Ansprechens auf Radiochemotherapie verwendet werden könnte (79).

Laut Murad-Regadas et al. könne durch die hohe Frequenz sogar residuelles Tumorgewebe von Inflammation unterschieden werden. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um sonographische Parameter der Tumorregression korrekt zu definieren (93).

Studien, welche die zwei-dimensionale mit der drei-dimensionalen Methode verglichen, berichten von einer ca. 5% Steigerung der Genauigkeit des T- und N- Stagings.

Die Genauigkeit des 3-D Ultraschalls in der Literatur unterliegt einer Spannweite von 65%- 95,2% bzw. 43%- 100% (91).

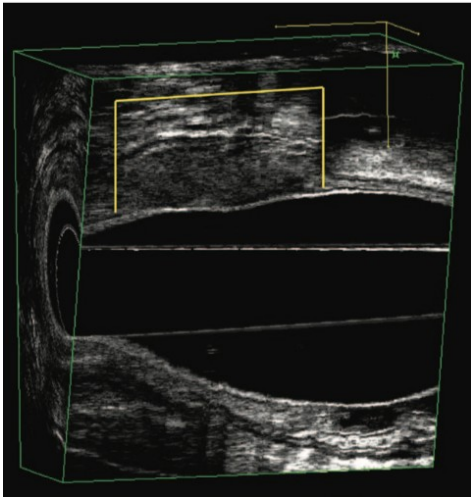


Abbildung 11: Messung der kraniokaudalen Ausdehnung eines Rektumtumors mit dem 3D-Ultraschall (91)

Kolev et al. untersuchten die Genauigkeit des 3D- Ultraschalls an 71 Patienten/Innen. Das T- Staging stimmte dabei in 92,9% mit dem pathologischen Stadium überein. Sensitivität und Spezifität der einzelnen T- Stadien (T1-T4) lagen bei 92,8%/ 98,2%, 93,1%/ 95,4%, 91,6%/ 97,8% und 100%/ 98,5%. Die schlechtesten Werte wurden für das T3- Stadium erreicht.

Der Lymphknotenstatus bleibt, mit niedrigeren Werten von 79,1%, 91,4% und 87,3% für Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit, eine Herausforderung. Laut den Autoren ist der 3D-Ultraschall die Methode der Wahl für das T-Staging und ermöglicht sogar genauere Aufnahmen als das MRT (94).

3.7.2 Elastographie

Die Elastographie ist eine Methode, die mechanischen Eigenschaften eines Gewebes noninvasiv abzubilden (95). Das Funktionsprinzip basiert auf der Veränderung der Gewebehärte bei maligner Transformation. Es gibt verschiedene Methoden, aber in Studien über das Rektumkarzinom wird bis jetzt nur von der Strain- und der Scherwellenelastographie berichtet (44).

Durch die repetitive Inflation und Deflation des wassergefüllten Ballons der Sonde, wird Druck auf das Gewebe ausgeübt, bis ein reproduzierbares Elastogramm entsteht. Das Elastogramm zeigt die relative Elastizität des Gewebes in einem farbkodierten Bild, das auf das B- Bild gelegt wird. Die Farbskala reicht von rot bis blau (96).

Waage et al. berichteten 2011 als erste vom Einsatz der Strain-Elastographie bei Rektumtumoren. Um die Subjektivität der Beurteilung des Elastogrammes zu verringern, berechneten sie die Strain-Ratio (= mittlerer Strain des Referenzgewebes durch den mittleren Strain des Tumorgewebes). Mit der semi-quantitativen Messung konnten Adenome von Adenokarzinomen mit hoher Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit unterschieden werden (97). Außerdem zeigte die Strain-Ratio signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen T-Stadien, mit Ausnahme der pT2 und pT3 Tumore. Ein kombinierter Einsatz von ERUS und Elastographie kann die Identifikation von lokal resezierbaren Tumoren signifikant verbessern (98).

Weiters ist die Elastographie nach Waage et al. die genaueste Methode in der Differenzierung von Adenomen und Adenokarzinomen im Vergleich zu ERUS und MRT. Die Sensitivität der drei Methoden ist zwar vergleichbar, jedoch zeigt die Elastographie die höchste Spezifität und Genauigkeit (99).

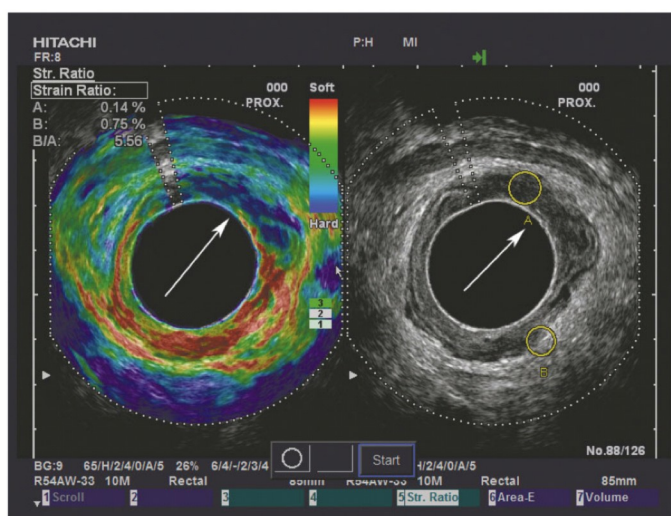


Abbildung 12: Strain Elastographie eines Karzinoms, das von 11-3 Uhr reicht (99)

Die Scherwellenelastographie (SWE) erlaubt die quantitative Evaluation der Elastizität in kPa oder m/s (100). Die Geschwindigkeit und die Abschwächung der Scherwelle ist abhängig von den mechanischen Gewebeeigenschaften (101).

Chen et al. zeigten, dass durch den Einsatz der Scherwellenelastographie die Staging Genauigkeit von 76,7% auf 93,9% gesteigert und die Interobservervariabilität gesenkt wird. Die gemessene Steifigkeit der einzelnen Tumorstadien unterscheidet sich signifikant und steigt graduell mit der Invasionstiefe. Basierend auf der Hypothese, dass eine Mikroinvasion das Gewebe verhärtet und noch vor dem konventionellen Ultraschall mit der SWE detektiert wird, könnte die zusätzliche Analyse des perirektalen Fetts hilfreich sein (100).

3.7.3 Kontrastverstärkter Ultraschall

Durch die Verwendung des Kontrastmittel-gestützten Ultraschalls können Läsionen anhand ihres Perfusionsmusters charakterisiert werden (44). Basierend auf der Analyse der Zeit-Intensitäts-Kurve (TIC) kann die Vaskularität quantitativ beurteilt werden.

Die zweite Generation der Kontrastmittel, die aus Mikrobläschen bestehen und strikt intravaskulär bleiben (102), und Fortschritte der Technik erlauben durch „Contrast Harmonic Imaging“ sogar die Detektion kleinster Gefäße mit niedrigen Fließgeschwindigkeiten (103).

Die relative Perfusionsrate kann aus der TIC, dem fraktionellen vaskulärem Volumen und der Fließgeschwindigkeit errechnet werden (102).

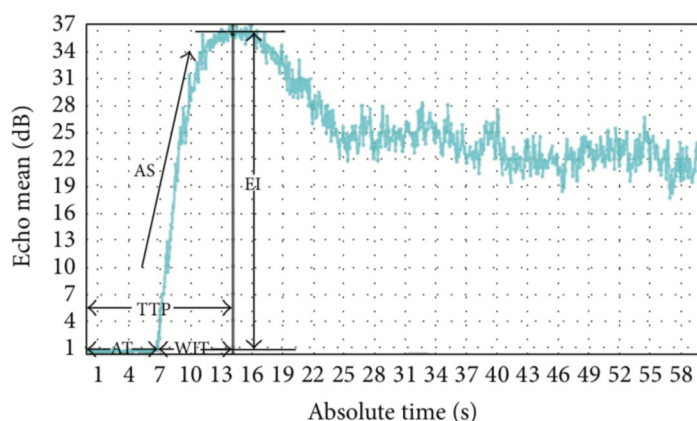


Abbildung 13: Schema der TIC- Kurve einer bestimmten „Region of Interest“; AT: Arrival Time, TTP: Time to Peak Enhancement, WIT: Wash in Time, EI: Enhanced Intensity, AS: Ascending Slope (102)

Allerdings gibt es nur zwei Studien, die über die Verwendung des CEUS in der Beurteilung der Vaskularität von Rektumkarzinomen berichten (44).

Lu et al. verglichen morphologische Charakteristika und Perfusionsparameter mit histologisch verifizierten malignen, benignen und inflammatorischen Läsionen des Rektums. Dabei untersuchten sie 232 Läsionen mit einem Doppelkontrastultraschall und fanden unterschiedliche Perfusionsmuster und TIC-Parameter der jeweiligen Läsion im Vergleich zum normalen Gewebe. Die Doppelkontrastsonographie kann durch die Analyse der Blutversorgung eine nützliche Methode zur Differenzierung maligner und benignen Tumoren werden (104).

Wang et al. untersuchten die Korrelation von TIC-Parametern mit der immunhistochemischen Mikrogefäßdichte (MVD) in 66 Patienten/Innen. Es wurde eine geringe positive Korrelation eines Parameters, und zwar der „Enhanced Intensity“ (EI = Peak- minus der Baselineintensität), mit der MVD gefunden. Außerdem bestand eine negative Korrelation zwischen EI und dem histologischen Grading. EI ist ein möglicher nicht-invasiver Biomarker der Tumorangiogenese (102).

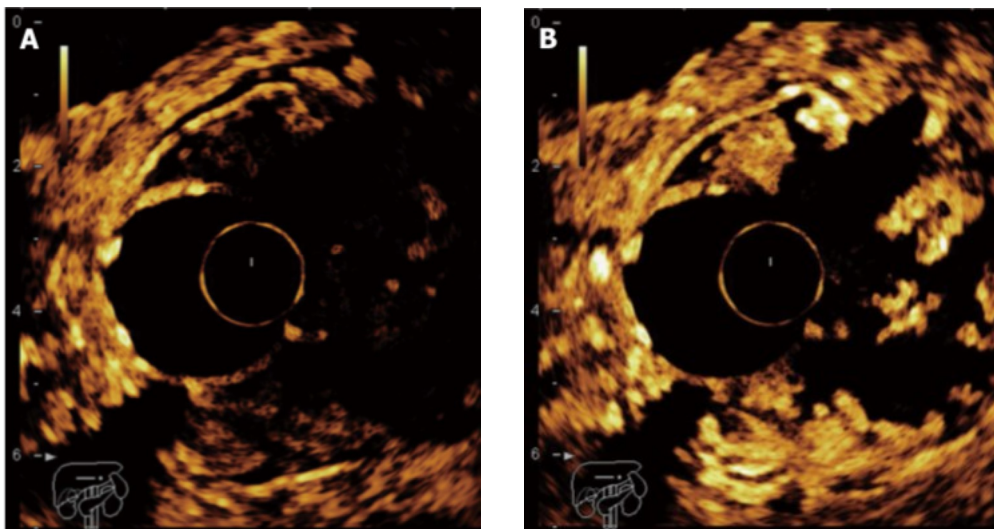


Abbildung 14: Kontrastmittel- Ultraschall vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe, B: Areale mit gesteigertem Kontrastmittelaufnahme, wechseln sich mit Nekrosearealen ab; adaptiert nach (79)

4 MRT

4.1 MRT-Anatomie des Rektums

Die einzelnen Rektumwandschichten können am besten auf T2- gewichteten Bildern dargestellt werden.

Die Schleimhaut wird als dünne hypointense Linie sichtbar. Diese wird von einer dickeren Schichte, der Submukosa, die eine höhere Signalintensität aufweist, umgeben. Außerhalb dieser ist die hypointense Muscularis propria (8) als zweischichtige Struktur erkennbar. Manchmal werden die beiden Muskellagen von einer Schichte mittlerer Signalintensität, die dem Plexus myentericus entspricht, getrennt (105). Die äußere, longitudinale Muskelschicht hat ein irregulär gewelltes Erscheinungsbild und wird von zahlreichen Blutgefäßen, die an das Rektum herantreten, durchbrochen (106). Das perirektale Fett ist hyperintens und enthält signalfreie Gefäße. Die mesorektale Faszie wird als dünne hypointense Linie, die das Mesorektum umgibt, dargestellt.

Die peritoneale Umschlagsfalte ist auf Sagittalschnitten als hypointense, lineare Struktur sichtbar. Sie kann von der Blasenoberfläche bis zum Rektum verfolgt werden (105) und heftet sich v- förmig an dessen anteriore Organwand. Dies wird als „seagull sign“ bezeichnet und ist auf paraaxialen Bildern erkennbar (8).

Die parietale Faszie ist im Vergleich zur Signalintensität der Beckenwandmuskeln (M. piriformis, levator ani, coccygeus, obturatorius internus), denen sie aufliegt, isointens. Sie ist nur anterolateral, wo sie als verdickte Fascia obturatoria den M. obturatorius internus bedeckt, als separate Struktur erkennbar.

Die Denonvillier'sche Faszie ist hypointens und kann kranial bis zum Peritoneum verfolgt werden. Die rektosakrale Faszie verläuft als hypointense Linie variabler Dicke, vom vierten Sakralwirbel bis zur mesorektalen Faszie (107), ist jedoch nicht immer darstellbar (8).

Der Plexus hypogastricus inferior ist mit dem MRT leicht zu identifizieren. Das Nervengeflecht liegt unmittelbar lateral der MRF (105), medial der Gefäße der seitlichen Beckenwand und posterolateral der Samenbläschen bzw. posterior des oberen Drittels der Vagina. Auf sagittalen Schnittbildern wird es als hyperintenses netzartiges Geflecht abgebildet, während es auf axialen und schräg- koronaren eher als geradlinige, perlschnurartige Struktur erscheint (107).

Der M. levator ani ist am besten auf koronaren Bildern darstellbar, er verläuft schräg zur Junctio anorectalis (105) und stellt die Grenzlinie zwischen Rektum und Analkanal dar (4). Das MRT stellt den Analkanal als fast durchgehenden Muskelring dar (105). Der externe Sphinkter ist in allen Sequenzen eine hypointense Struktur, und nimmt, wie alle quergestreiften Muskeln, bei Verabreichung von Gadolinium nur kaum Kontrastmittel auf. Im Gegensatz dazu zeigt der glatte interne Sphinkter eine intermediäre Signalintensität und ein homogenes Kontrastmittelenhancement (4). Die dünne hyperintense Linie zwischen internem und externem Sphinkter entspricht dem intersphinktären Raum (105).

4.2 Allgemeines

4.2.1 Vorbereitung

Um eine optimale Untersuchungsqualität zu erreichen, ist eine ausreichende Vorbereitung der Patienten/Innen nötig.

Diese müssen über die Untersuchungsdauer von bis zu 45 Minuten aufgeklärt werden (108).

Bei Unruhe können adäquate Schmerztherapie und eine leere Blase helfen (108). Können Patienten/Innen über diese Zeitspanne nicht still bleiben, kann eine Analgesie bzw. Sedierung in Erwägung gezogen werden (105).

Ein Klystier sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Die Empfehlungen bezüglich der Gabe von Spasmolytika und des „endorektalen Fillings“ sind nicht einheitlich.

Antispasmodika sind vor allem bei hochsitzenden Karzinomen und Aufnahmen mit 3.0 Tesla von Vorteil, da Bewegungsartefakte am ehesten in diesen Fällen auftreten (109). Zu den Kontraindikationen zählen intrakranielle Hypertension, schwerwiegende Herzerkrankungen, Glaukom und Prostatahyperplasie (110).

4.2.1.1 Endorektales Filling

Es gibt weder einen Konsens, noch klare Evidenz eines Benefits für den standardisierten Einsatz eines endorektalen Fillings (111). Früher wurden dafür Barium, Methylcellulose, Ferristin und warmes Wasser verwendet. Seit 2008 wird Ultraschallgel als Distensionsmedium diskutiert. Ultraschallgel ist magnetisch inert, zeigt einen hohen Kontrast auf T2 gewichteten Bildern, dehnt die Rektumwand effektiv, ist einfach zu handhaben und kostengünstig. Es soll die Genauigkeit der Tumorlokalisierung mit dem

MRT und die Darstellung intraluminaler Läsionen verbessern (112). Besonders die Identifikation kleiner Läsionen könnte dadurch vereinfacht werden. Diese sind oftmals schwer zu erkennen, da die Signalcharakteristika des Tumors der angrenzenden Organwand ähneln (113).

Zudem werden die Suszeptibilitätsartefakte auf Diffusions-gewichteten Aufnahmen, da Darmgase durch das Gel ersetzt werden, verringert. Andererseits kann die Distension, durch die Kompression des mesorektalen Fetts, den Abstand von Tumor zur mesorektalen Faszia verfälschen, und die Beurteilung mesorektaler Lymphknoten erschweren. Zudem kann die Rektumwand gedehnt werden, was ein invasiveres Wachstum vortäuscht. Auch das T- Staging wird dadurch nicht verbessert (111).

Wird dennoch eine Distension durchgeführt, empfiehlt die ESGAR die Applikation von 60mL, da perirektales Gewebe bei höheren Volumina signifikant komprimiert wird (109).

4.3 Rektumprotokoll

Das Standard MRT- Protokoll beinhaltet zumindest 2D T2-gewichtete Fast-Spin-Echo - Sequenzen, mit einem kleinen FOV (114), in sagittaler, axialer und schräg koronarer Ebene. Die optimale Schnittdicke liegt bei $\leq 3\text{mm}$ (109). Dabei liegt die Flächenauflösung bei 0,5- 0,8 mm (115).

Transversale und koronare Aufnahmen sollten senkrecht bzw. parallel (109) zur langen Achse des Rektums auf Tumorphöhe ausgerichtet sein, da es sonst zu Bildverfälschungen durch Partialvolumeneffekte kommen kann (108). Im Vergleich zu den echten axialen und koronaren Ebenen, sind die Aufnahmen oft schräg ausgerichtet, was die Überschätzung der extramuralen Tumorausbreitung verringern soll (116).

Die Lokisationsaufnahmen reichen von den unteren Nierenpolen bis zum Perineum, während „normale“ Beckensequenzen die Aortenbifurkation bis zur Symphyse umfassen. Das FOV wird über den Bereich des Rektums, der den Tumor enthält zentriert (49).

Zunächst wird der Tumor mit initialen koronaren und sagittalen Aufnahmen lokalisiert, sodass die weiteren hochauflösenden Schnitte korrekt geplant werden können.

Die erste Bildserie besteht aus sagittalen, T2-gewichteten, Turbo-Spin-Echo - Sequenzen von der einen seitlichen Beckenwand zur anderen, und dient zur Identifikation des Primärtumors. Dabei sind Vorbefunde bezüglich der Tumurlage (hoch, mittel, tief) hilfreich.

Eine zweite Serie besteht aus axialen Aufnahmen des gesamten Beckens mit einem großen FOV. Darauf folgt eine dritte Serie mit dünnenschichtigen, axialen Aufnahmen durch den Tumor und benachbartes Gewebe.

Bei distalen Karzinomen wird eine vierte Serie mit koronaren Schnittbildern (108) parallel zum Analkanal durchgeführt (109).

4.3.1 Coils

Der derzeitige Standard ist die Verwendung von externen Phased-Array Spulen. Endorektale Spulen führen zwar zu einer genaueren Darstellung der Rektumwand, die vergleichbar mit dem ERUS ist. Sie führen aber auch zu einer niedrigeren Patientencompliance, vor allem bei stenosierenden Tumoren, und gelten daher als obsolet (117). Außerdem schränkt das kleine FOV die Beurteilung des perirektalen Gewebe, der CRM und der lateralen Lymphknoten ein (113).

4.3.2 Feldstärke

Eine Diagnostik ist sowohl mit 1.5 T als auch mit 3.0 T möglich. Bezüglich der optimalen Feldstärke gibt es noch keine eindeutige Empfehlung (118), sie sollte aber zumindest 1.5 T sein (119). Die derzeitige Literatur zeigt, dass beide Magnetstärken zu vergleichbaren Ergebnissen führen, insofern die Bildparameter korrekt angepasst werden (120).

Theoretisch verdoppelt ein MRT mit 3.0 T die Signal-to-Noise Rate im Vergleich zu einem mit 1.5 T, und verbessert dadurch Auflösung und Bildqualität (121).

In Realität liegt der Gewinn an der Signal-to-Noise Rate je nach Sequenz, bei einem Faktor von 1,6 bis 1,8. Die Suszeptibilitätsartefakte und die Chemical Shift Artefakte sind aber doppelt so groß (122).

Maas et al. fanden in der einzigen Studie, die beide Feldstärken bei denselben Patienten/Innen miteinander vergleicht, keinen eindeutigen Vorteil für das 3.0 T MRT. Die einzelnen Wandschichten sind zwar besser darstellbar, jedoch hilft es nicht in der Differenzierung peritumoröser Veränderungen von tatsächlichem Tumorgewebe, respektive in der Unterscheidung von T2 und borderline T3 (121).

4.3.2.1 Gadolinium

T1- gewichtete Sequenzen führen zwar zu einer höheren Ortsauflösung - der Einsatz bei Rektumkarzinomen wird aber durch die fehlende Abgrenzbarkeit des Tumors und der einzelnen Wandschichten limitiert. Bei kontrastverstärkten Sequenzen ist darüber hinaus eine Fettsupprimierung notwendig, um den Tumor überhaupt vom perirektalen Fettgewebe abgrenzen zu können. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit eines Overstagings, da Gefäße, desmoplastische Reaktionen und normale LK verstärkt werden (123). Außerdem verschwindet der Kontrast zwischen mesorektaler Faszie und mesorektalem Fett, was die CRM- Beurteilung erschwert (124). Es gibt keine Hinweise auf einen Benefit für das Staging (125). Im Gegenteil, die meisten Studien zeigen, dass Gadolinium- verstärkte T1- gewichtete Sequenzen weder die T-Staging Genauigkeit (126), noch das Lymphknotenstaging (127), oder das Interobserver Agreement verbessern (128).

Die Verwendung von Gadolinium kann daher nicht empfohlen werden (109). Es wird aber derzeit im Rahmen des dynamischen Kontrastmittel- MRT (DCE-MRI) untersucht (129).

4.3.3 Standardisierte Befundung

Um ein effektives Staging zu gewährleisten, ist, neben einheitlicher Bildaufnahmetechnik und -interpretation, die Standardisierung des Befundberichtes notwendig (130). Ohne letzteres enthalten nur 40% der MR-Befunde alle nötigen Informationen, die entscheidend für die weitere Therapieplanung sind (131).

Um dem entgegenzuwirken, empfehlen ESGAR und SAR eine strukturierte Befundung, anhand eines Staging Templates (109) (119), das die wichtigsten Tumordescriptoren enthält (109). Mehrere Vorlagen, die sich minimal voneinander unterscheiden, wurden bisher publiziert. Allen ist gemein, dass durch sie signifikant mehr Schlüsselcharakteristika beschrieben werden (132). Außerdem kann eine Standardisierung die Heterogenität der einzelnen Studien senken (133).

4.4 Tumormorphologie

T1- gewichtete Aufnahmen stellen Tumoren als Wandverdickung mit ähnlicher oder etwas höherer Signalintensität als Skelettmuskeln dar (134).

Auf T2- gewichteten Aufnahmen weist der Großteil der Rektumkarzinome eine intermediäre Signalintensität auf (135), daher eine höhere Signalintensität als die hypointense Mukosa, und eine geringere als die hyperintense Submukosa. Die Schleimhaut ist nicht immer eindeutig vom Tumor abzugrenzen (4).

Im Allgemeinen zeigt sich das Rektumkarzinom als eine Masse, mit oder ohne irreguläre Oberfläche, die eine asymmetrische Wandverdickung >6 mm hervorruft. Diese kann fokal oder zirkumferentiell sein (136).

Die Läsionen weisen entweder polypoides oder annuläres Wachstum auf. Polypoide Läsionen neigen zu einer kleineren Invasionsfront und breiten sich durch einen gering signalintensiven Stiel aus. Annuläre Tumoren werden durch eine zentrale Ulzeration variabler Ausprägung mit aufgeworfenen Rändern charakterisiert. Die Invasionsfront geht vom zentralen Krater aus und ist gleichmäßig oder nodulär. Letzterer weist eine schlechtere Prognose auf (137).

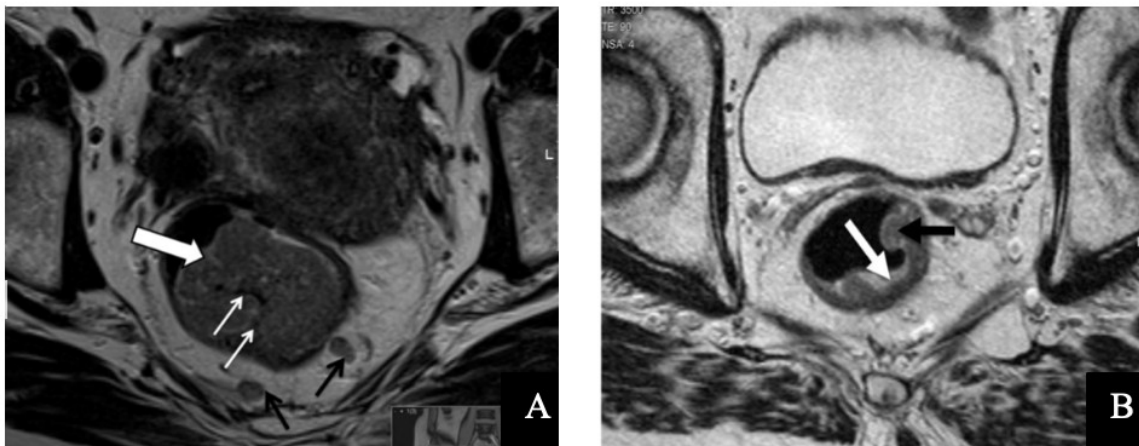


Abbildung 15: Wachstumsformen rektaler Tumoren, A: polypoid, B: ulzerierend (137)

4.4.1 Muzinöse Tumoren

Muzinöse Tumoren zeigen ein schlechteres Outcome, da sie ein höheres Lokalrezidivrisiko haben und kaum auf Radiochemotherapie ansprechen (138). Außerdem sind Muzinpools im primären MRT mit großen Tumoren assoziiert (139). Im Gegensatz dazu kann eine Tumornekrose nach neoadjuvanter Therapie bei nicht-muzinösen Tumoren zu einer muzinösen Degeneration führen, was auf ein Therapieansprechen hinweist (138).

Muzinöse Tumoren zeigen ein starkes hyperintenses Signal auf T2- gewichteten Sequenzen, welches den Muzin-Pools im Tumor entspricht (140). Die hohe Signalintensität entspricht der des mesorektalen Fetts oder ist sogar noch höher. In seltenen Fällen ist der Tumor nicht vom umgebenden Fettgewebe abgrenzbar. Hierbei kann eine fettsupprimierte T2- gewichtete und eine dynamische kontrastverstärkte Sequenz (DCE) helfen. Zu möglichen Differentialdiagnosen zählen Ödeme, Kongestion, Abszesse oder Nekrosen (114). Das MRT kann muzinöse und nicht- muzinöse Tumoren mit einer Genauigkeit von bis zu 97% unterscheiden, während mit einer präoperativen Biopsie nur 20% der muzinösen Tumoren identifiziert werden (141).



Abbildung 16: Typische Morphologie eines muzinösen Karzinoms (141)

4.5 T- Stadium

Das T- Stadium wird vom Ausmaß der Signalintensität in- und außerhalb der Submukosa bestimmt (142). Brown et al. (143) definieren die einzelnen Stadien wie folgt: T1 Tumoren zeigen sich als einfaches hypointenses Signal in der Submukosa oder als abnormes Signal, das diese ersetzt und nicht in die zirkuläre Muskelschicht reicht. Eine Läsion intermediärer Signalintensität, die auf die Muscularis propria beschränkt bleibt, spricht für ein T2 Stadium. Reicht das intermediäre Signal als breitbasiger Wulst oder mit nodulären (nicht fein spikulierten) Ausläufern über diese in das perirektale Fett hinaus, entspricht dies einem T3-Stadium (143). Die Kontinuität des Tumorsignals im perirektalen Fett mit der intramuralen Komponente muss unbedingt festgestellt werden, da Unterbrechungen der äußeren Muskelschicht auch durch kleine, penetrierende Gefäße herbeigeführt werden können (144). Bei T4-Tumoren breitet sich das abnorme Signal in benachbarte Organe oder durch die peritoneale Umschlagsfalte aus.

Das radiologische T-Stadium stimmt in bis zu 94% mit dem pathologischen überein (143). In einer Metaanalyse von Al Sukhni et al., die 21 Studien einbezog, wurde eine gepoolte, stadienübergreifende Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 75% berechnet.

Laut den Autoren kann die Genauigkeit des MRTs durch höhere Feldstärken und durch einen Konsens in der Bildbeurteilung von zwei oder mehr Radiologen verbessert werden (133). Einige Jahre später untersuchten Zhang et al. die Genauigkeit des T- Stagings in einer Metaanalyse, die 35 Studien einbezog. Dabei lagen die gepoolte Sensitivität und Spezifität der einzelnen Stadien jeweils bei 58% bzw. 97% für T1, 62% bzw. 81% für T2, 80% bzw. 74% für T3 und 71% bzw. 97% für T4 Läsionen (124).

Die Tumorhöhe beeinflusst die Genauigkeit des MRT nicht (145).

Die Differenzierung von T2- und T3-Tumoren ist eine Herausforderung (146). Das MRT muss dabei eine Spikulation des mesorektalen Fetts durch peritumorale Fibrose von einer Fibrose mit Tumorgewebe unterscheiden können (125). Laut Patel et al. stellt sich eine Desmoplasie in Form von hypointensen Spikulae oder als Stranding in das perirektale Fett dar. Diese strahlen vom Tumor aus, aber enthalten selbst keine Tumorzellen. Im Gegensatz dazu weist eine Tumordinfiltration ein eher noduläres Erscheinungsbild mit intermediärer Signalintensität auf (147).

Ein Stranding im perirektalen Fett wird daher als zweideutiges Zeichen gewertet, und kann sowohl auf ein T2-, als auch ein T3-Stadium hinweisen (109).

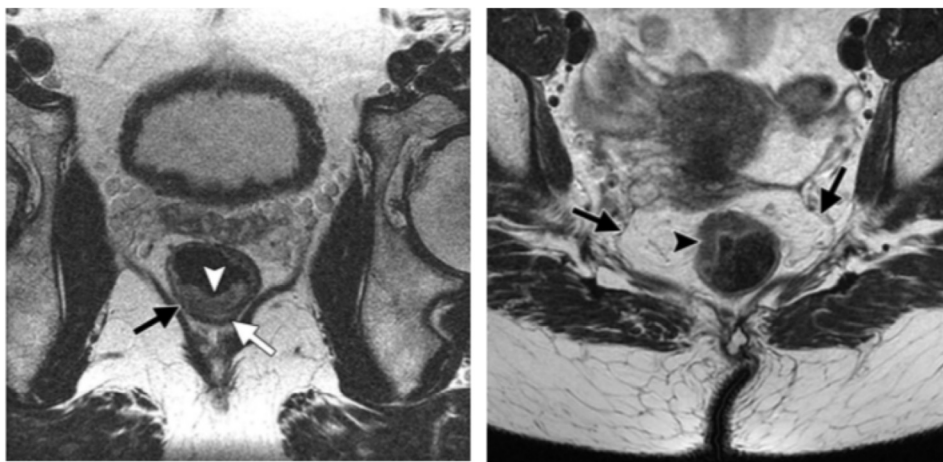


Abbildung 17: Links: T2- Stadium, Rechts: T3- Stadium (115)

4.5.1 Early Rectal Cancer

Das MRT gilt zwar als Goldstandard für das Staging fortgeschrittener Tumorstadien, wird aber noch nicht für die Beurteilung früher Tumorstadien verwendet. Zudem gibt es kaum Studien, die das MRT diesbezüglich untersuchen (148).

Frühe Tumorstadien (T1/T2, N0) können mit lokalen Exzisionsverfahren therapiert werden. Dabei soll das primäre Staging ungünstige Prognosefaktoren ausschließen, um eine Unter- oder Übertherapie zu vermeiden. Die Aufgabe des MRTs ist daher, einen eventuellen mesorektalen Befall zu detektieren und das T-Stadium festzulegen. Daher ist die Beurteilung von LK, EMVI und der Submukosa essentiell (149).

T1- und T2-Tumoren können nicht immer eindeutig mit dem MRT voneinander differenziert werden. Zudem ist die Subklassifikation des T1-Stadiums (sm-Subkategorien) zur Therapieplanung notwendig, jedoch ist diese nach wie vor schwierig.

Balyasnikova et al. (150) zeigten in einer Single-Center Studie, dass das MRT sehr wohl die Läsionen identifizieren kann, die für eine lokale Exzision geeignet sind. Eine erhaltene Submukosa zeigte sich in der Bildgebung als hyperintense Linie zwischen Tumor und Muskularis. War diese Linie ≥ 1 mm dick, konnte der Tumor als T1sm1 bzw. T1sm2 klassifiziert werden. Fehlte das hyperintense Signal, so wurde der Tumor als T1sm3/ frühes T2 eingestuft.

Die Autoren zeigten in 65 Patienten/Innen, dass das MRT diese zwei Stadien differenzieren konnte. Die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität in der Identifikation eines partiellen submukosalen Befalls lag jeweils bei 89%, 71% und 94%. Für die Detektion eines vollständigen Befalls der Submukosa bei erhaltener Muscularis propria (Tiefeninfiltration \leq T2) lagen die Werte jeweils bei 89%, 91% und 85% (150).

Die Ergebnisse der Studie werden derzeit von der MINSTREL- Studie, einer prospektiven Multicenterstudie, untersucht (148).

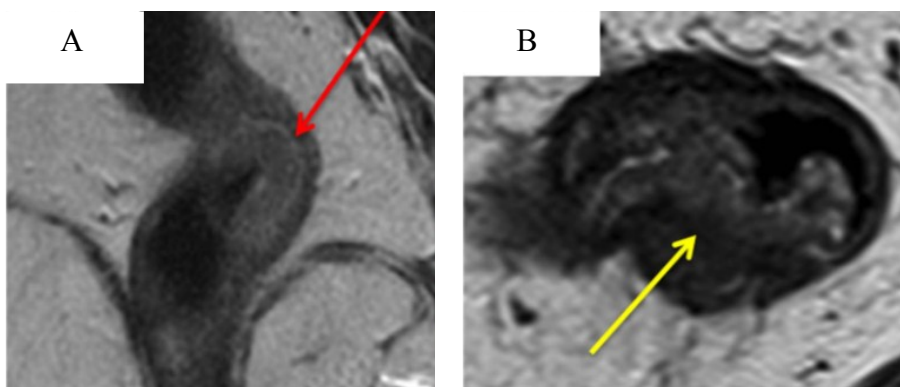


Abbildung 18: Rektumkarzinom mit (A) partiellem und (B) völligem Befall der Submukosa (150)

4.5.2 T3 Substadium

Die T3-Tumoren machen die Mehrzahl aller Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aus. Deren Prognose hängt vor allem von der extramuralen Tumorausbreitung (EMD) ab. Unabhängig von der Lymphknotenbeteiligung, liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei einer Ausbreitung unter 5mm bei 85%, und bei einer Ausbreitung von über 5mm bei nur mehr bei 54%. Außerdem steigt die Lokalrezidivrate von 8% auf 22% (151).

Die prognostische Heterogenität, die in zahlreichen histopathologischen Studien verifiziert wurde, führte zur Einführung einer Subklassifikation für das T3 Stadium (105). Dabei werden vier Unterstadien nach dem Ausmaß der Infiltration jenseits der Muscularis propria wie folgt definiert: T3a- minimale Invasion von <1 mm, T3b- geringe Invasion von 1 bis 5 mm, T3c- moderate Invasion von >5 bis 15 mm, T3d- ausgeprägte Invasion von > 15 mm (151),(152).

Die Subklassifikation wird zwar von den ESMO Guidelines (153) und der ESGAR empfohlen (109), aber hat noch keinen Einzug in das TNM- System gefunden und wurde noch nicht in randomisierten Studien validiert (154).

Die MERCURY Study Group veröffentlichte eine prospektive Multicenterstudie, die die Genauigkeit der EMD Beurteilung des MRTs in 295 Patienten/Innen direkt mit den histopathologischen Resultaten verglich. Dabei zeigten sie, dass Messungen des MRT innerhalb einer mittleren Differenz von lediglich +/- 0,5 mm mit der Histopathologie gleichzusetzen sind. Die Messung des EMD mit dem MRT ist nicht nur eine sehr genaue Methode, sondern auch leicht reproduzierbar (155). Es muss jedoch erwähnt werden, dass sich die Korrelation von MRT und Pathologie bei fortgeschrittenem Stadium (EMD > 5 mm) verringert, und die Abweichung der beiden Messungen im Einzelfall bis zu 7 mm erreichen kann (156).

In einer weiteren Multicenterstudie konnte die MERCURY Study Group zeigen, dass durch optimale präoperative Patientenselektion und qualitativ hochwertige TME sogar bei MRT-definierten T3a/b, unabhängig des Lymphknotenstatus, niedrige Lokalrezidivraten von 1,7% erreicht werden können. Zudem sei diese unabhängig von bekannten Einflussfaktoren wie beispielsweise der Tumorhöhe. Eine neoadjuvante Therapie ist daher erst ab einer EMD >5 mm indiziert (157). Die Prognose und Lokalrezidivrate von T3ab Läsionen ist mit T2-Tumoren gleichzusetzen.

Die Messung der EMD hat jedoch auch Limitationen. Einerseits kann es in der klinischen Praxis schwer sein T3a mit einer Invasionstiefe von <1 mm zu identifizieren. Andererseits hängt die Dicke des Mesorektums vom Körperbau und von der Tumorlokalisation ab, und ist somit variabel (154). Bei gleicher EMD haben Patienten mit geringer ausgeprägtem mesorektalem Fett ein höheres Risiko eines positiven CRMs, als Patienten mit überschüssigem. Das perirektale Fett ist anterior am dünnsten, da es in Rückenlage zusätzlich von ventralen Beckenorganen komprimiert wird. Zudem verjüngt es sich nach distal in Richtung Analkanal (158).

In einer Studie von Kim et al. waren eine anteriore Tumorposition und ein dünnes, anteriores Fettgewebe mit einer inkorrekten Messung der EMD assoziiert (159).

Laut Shen et al. könnte die EMD/ Mesorektum Rate dem entgegenwirken. Dabei werden die Dicke des Mesorektums (Abstand vom äußeren Rand der Muscularis propria bis zur Mesorektalen Faszie) und die EMD in der gleichen Ebene gemessen, und einander gegenüberstellt. Eine Rate von 0,5 könnte als Cutoff für die T3 Subklassifikation herangezogen werden, da die Studienpopulation unter diesem Wert eine deutlich bessere Überlebensrate zeigte. Jedoch sind weitere Studien zur Validierung des Wertes nötig (154).

4.5.3 CRM

Die Identifikation eines betroffenen CRM ist für die chirurgische Therapieplanung essentiell. Patienten mit positivem CRM profitieren von einem Downstaging durch neoadjuvante Therapie, um einen freien Resektionsrand zu erreichen (160).

Die MERCURY Study Group hat bereits 2006 gezeigt, dass das MRT die beste Methode zur Beurteilung des CRM- Status und daher des klinischen Outcomes ist (161).

Das MRT stimmt in bis zu 92% mit dem histopathologisch verifizierten CRM überein (143).

In einer Metaanalyse von Al Sukhni et al. betrug die gepoolte Sensitivität und Spezifität aus 9 Studien jeweils 77% und 94%. Laut den Autoren ist das MRT in der CRM- Beurteilung sogar spezifischer als im T- Staging, während die Sensitivität keinen signifikanten Unterschied aufweist. Außerdem war die statistische Heterogenität der einzelnen Studien bezüglich der CRM Sensitivität am höchsten, wahrscheinlich bedingt durch unterschiedliche Definitionen des Cutoffs (133). Sensitivität und Spezifität betrug in einer weiteren Metaanalyse von Xie et al., die 14 Studien mit 1600 Patienten untersuchte, 76% bzw. 88%. Die etwas niedrigeren Werte waren auf das Einbeziehen neoadjuvant behandelte Tumoren zurückzuführen.

Die Definition einer positiven MRF im MRT ist kontrovers (162). Der ideale Cutoff für das MRT liegt laut Taylor et al., unabhängig der Therapie, bei 1 mm. In einer Multicenterstudie von 2011 lag die 5-Jahres Lokalrezidivrate bei einem Cutoff von 1 mm bei 20%, während diese bei größeren Abständen nur 4-8% beträgt, und zu einer signifikant schlechteren Hazard Ratio führte. Daher würde ein größerer Wert die Genauigkeit des MRTs nicht verbessern und zu einer ausgeprägten Übertherapie führen (163).

Aus diesem Grund und da die histopathologische Aufbereitung und Fixation keinen nennenswerten Einfluss auf die Messung des Abstandes vom Tumor zur MRF einnimmt, sehen auch Xie et al. 1 mm als idealen Cutoff. Wird der Cutoff erhöht (≤ 2 mm bzw. ≤ 5 mm), so steigt zwar die Sensitivität, jedoch sinkt die Spezifität stark (162).

Nach der ESGAR gilt die MRF als befallen, wenn der Abstand von Tumor zur MRF ≤ 1 mm beträgt, aber auch wenn ein Stranding in die MRF vorhanden ist. Ist die Faszie involviert, sollte die Läsion als T3 und nicht als T4 definiert werden (109).

Die Genauigkeit des CRM- Assessments wird von Tumorstadium, histologischem Subtyp und der Tumorlokalisation beeinflusst. Muzinöse Tumoren können, durch deren höhere Signalintensität, die Beurteilung der MRF erschweren. Die Genauigkeit sinkt bei tiefsitzenden Tumoren (162), sowie bei anteriorer Tumorlokalisation. Außerdem sind die anteriore Dicke des perirektalen Fetts, ein T3- Stadium und Lymphknotenbefall mit einer falschen Einschätzung des CRM assoziiert (159).

4.5.4 Low Rectal Cancer

Tiefsitzende Rektumkarzinome (LRC) werden definiert als Tumoren, deren inferiorer Rand < 6 cm von der Anokutanlinie entfernt ist. Auf dem MRT wird dies durch eine Linie zwischen den Ursprüngen der Levatoren anatomisch gekennzeichnet (164).

Sie bilden eine eigene Entität innerhalb der Rektumtumoren, da sie deutlich höhere Lokalrezidivraten und schlechteres Outcome als Tumoren des oberen und mittleren Organdrittels aufweisen (63). Grund dafür sind sowohl die anatomischen Verhältnisse als auch die speziellen Operationsverfahren (165). Die Wahl des Operationsverfahrens richtet sich nach dem Ausmaß des Befalls der Muskelschichte (144). Infiltriert der Tumor die gesamte Dicke der Muscularis propria, die Levatoren oder den intersphinkteren Spalt, wird eine extralevatorische APR empfohlen. Eine intersphinkteräre Resektion sollte nur bei freiem intersphinkteren Spalt, und einem Sicherheitsabstand von 1 mm zwischen Tumor und äußerem Muskelrand des inneren Sphinkters durchgeführt werden (166).

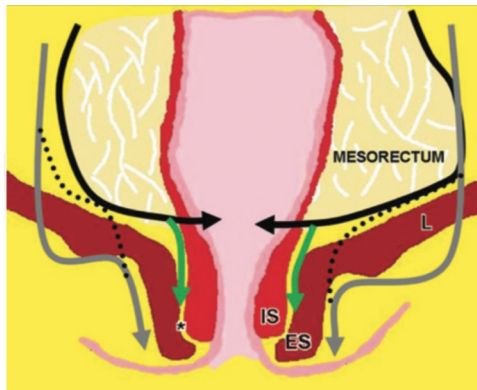


Abbildung 19: Schema der Operationsmöglichkeiten tiefsitzender Tumoren (166)

Mit dem MRT kann das Anorektum nach anatomischen Landmarken gedrittelt werden. Je nach Lage zum Levatorkomplex wird es in den supralevatorisch (oberhalb des Levatorursprungs), intralevatorischen (zwischen Levatorursprung und Puborektalisschlinge) und infralevatorischen Abschnitt geteilt (165). Zwischen Levatorursprung und Puborektalisschlinge ist das Mesorektum noch ausgeprägt und bildet den CRM. Ab dem Beginn der Puborektalisschlinge verjüngt sich das Mesorektum und bildet nur mehr ein dünnes Segment von perirektalem Fett. Darunter liegt der Analkanal, mit internem und externem Sphinkter, die der 1-2mm dicke intersphinktäre Spalt trennt. Auf dieser Ebene ist kein Mesorektum mehr vorhanden (167)

Salerno et al. publizierten 2009 ein neues, anatomisch orientiertes Staging System (Tabelle 4) (168). Die Autoren zeigten, dass Tumoren des Stadiums 1 und 2 ein niedriges Risiko (5,6%) eines positiven CRMs nach konventioneller APR aufweisen. Tumoren des Stadium 3 und 4 wiesen hingegen deutliche höhere CRM+- Raten (51,1%) auf, und erfordern ein radikaleres Operationsverfahren.

Stage	Tumormorphologie im MRT
1	Tumor beschränkt auf die Organwand, jedoch ist nicht die gesamte Dicke betroffen (intakte äußere Muskelschichte)
2	Tumor ersetzt die Muskelschichte, aber infiltrierte den intersphinktären Spalt nicht
3	Tumor wächst in den intersphinktären Spalt oder liegt innerhalb 1mm des Levatormuskels
4	Tumor wächst invasiv in den äußeren Sphinkter und infiltrierte oder reicht über die Levatoren hinaus, ohne benachbarte Organe zu befallen

Tabelle 4: LRC – Staging (168)

In einer retrospektiven Subanalyse von 33 MRTs der MERCURY Study Group fanden Shihab et al. eine Genauigkeit für das neue Stagingssystem von bis zu 87,9%, und eine Sensitivität und Spezifität von jeweils bis zu 80% bzw. 89% (169).

Diese Ergebnisse wurden in der MERCURY II Studie validiert. In einer prospektiven Multicenteranalyse von 279 Patienten/Innen konnte die Beurteilung des mrLRP (= kombiniertes Staging der intersphinkteren Ebene und der Ebene der mesorektalen Faszie mit dem MRT) die Tumorausbreitung und den CRM- Befall verlässlich vorhersagen. Durch ein verbessertes klinisches Management konnte so die CRM+ - Rate von 30% auf 9% gesenkt werden.

Außerdem fanden die Autoren zusätzliche Risikofaktoren für einen CRM-Befall, die mit dem MRT beurteilt werden können: ein Abstand von <4,0 cm zur Anokutanlinie, ein Befall des anterioren Quadranten der Organwand, sowie eine EMVI. Die mrT- und mrN- Stadien waren dabei nicht signifikant (164).

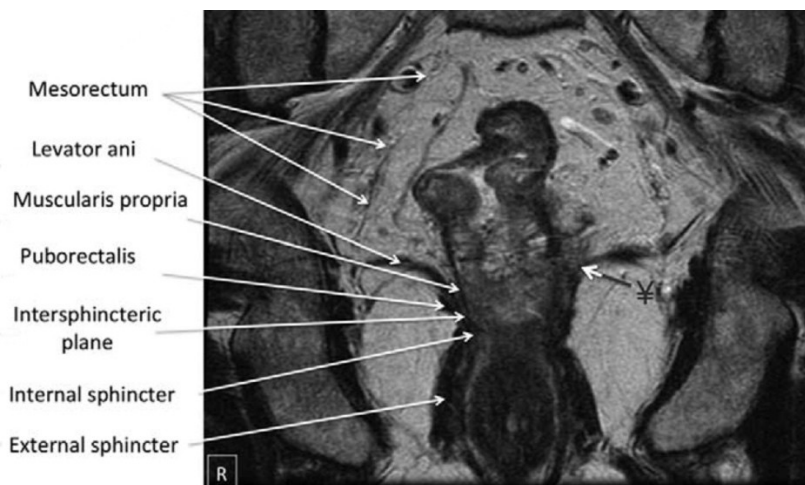


Abbildung 20: Koronare Darstellung des Analkanals zeigt einen Tumor (Y), der das distale Mesorektum und den intersphinkteren Spalt infiltriert (164)

4.6 EMVI

Eine extramurale Veneninvasion (EMVI) wird definiert als das Vorhandensein maligner Zellen in einem Blutgefäß außerhalb der Muscularis propria (170).

Venen erscheinen auf T2- gewichteten Sequenzen als geschlängelte oder gewundene lineare Strukturen. Größere Gefäße zeigen sich als signalfreie Strukturen und können in konstanten anatomischen Positionen visualisiert werden. Kleinere Gefäße werden durch deren Schlängelung und Verzweigungen identifiziert oder strahlen von der Muskularis in das perirektale Fett aus. Infiltriert der Tumor diese kleinen Gefäße stellt sich ein nodulärer Tumorrand dar. Durch die intermediäre Signalintensität des Karzinoms ist eine Invasion von hypointensen Gefäßen meist gut darzustellen. Das Gefäßkaliber kann als normal,

gering oder stark erweitert beschrieben werden. Durchbricht der Tumor die Gefäßwand, kommt diese irregulär oder nodulär zur Darstellung (171).

Nach der Morphologie des Tumorrandes, der Tumorlokalisation zu den Gefäßen, der Gefäßgröße und der Morphologie des Gefäßrandes, kann die EMVI in 5 Kategorien eingestuft werden. Per Definition ist die EMVI nur mit höheren Tumorstadien ($\geq T3$) assoziiert (172).

MR-EMVI Score	<i>Morphologie</i>	<i>MRI Status</i>
0	Keine noduläre Tumorausbreitung durch die Organwand, keine angrenzenden Gefäße	Negativ
1	Minimales extramurales Stranding bzw. noduläre Ausbreitung, aber nicht in der Umgebung vaskulärer Strukturen	Negativ
2	Stranding in der Umgebung extramuraler Gefäße, die ein normales Kaliber und kein Tumorsignal aufweisen	Negativ
3	Intermediäre Signalintensität im Gefäß, Gefäßkontur und -kaliber nur minimal erweitert	Positiv
4	Offensichtliche irreguläre Kontur oder noduläre Aufweitung der Gefäße durch den Tumor	Positiv

Tabelle 5: EMVI- Scoring System nach Smith et al. (172)

In der Literatur reichen die Werte für Sensitivität und Spezifität jeweils von 28,2% - 100% bzw. 88% und 89%.

Der große Vorteil des MRT ist die Gefäßanatomie in vivo darstellen zu können. Eine Tumordinvasion ist daher in der Regel einfach zu identifizieren (173). Jedoch können durch die Auflösungsgrenze kleine Blutgefäße nicht eindeutig dargestellt werden, und so der Diagnose entgehen (174). Außerdem ist die Beurteilung der Genauigkeit relativ, da die histopathologische Diagnose der EMVI nicht so verlässlich ist, wie die von vielen anderen Eigenschaften (175). Eine hochgradige EMVI kann die Gefäßwand und die normale zelluläre Struktur der Venen komplett zerstören, sodass im pathologischen Befund kaum bis gar keine vaskuläre Struktur mehr erkennbar ist (174).

Die mrEMVI ist ein unabhängiger Risikofaktor für metachrone und synchrone Metastasen. Sohn et al. konnten zeigen, dass, verglichen mit EMVI- negativen Läsionen, sowohl eine Invasion großer Gefäße (Durchmesser >3 mm) als auch ein Befall kleinerer Gefäße (Durchmesser <3 mm) zu einem erhöhten Metastasierungsrisiko führt. Eine EMVI großer Gefäße hat außerdem ein signifikant höheres Risiko als eine EMVI kleiner Gefäße (176).

Überdies korreliert das Ausmaß der EMVI mit dem rezidivfreien Überleben (174). Smith et al. zeigten, dass ein rezidivfreies Überleben bei mrEMVI- Positivität bei 35% liegt, während die Werte bei negativem mrEMVI bei 74% lagen (171).

Liu et al. zeigten in einer Single- Center Studie, dass die MR-Diagnose einer EMVI mit dem pathologisch verifizierten Lymphknotenbefall korreliert (177).

Yu et al. schlagen die mrEMVI zudem als Biomarker für die Aggressivität von T3-Karzinomen vor. In deren Studie korrelierte der MR-EMVI mit dem histologischen Grading, Lymphknotenstadium und der VEGF Expression (178).

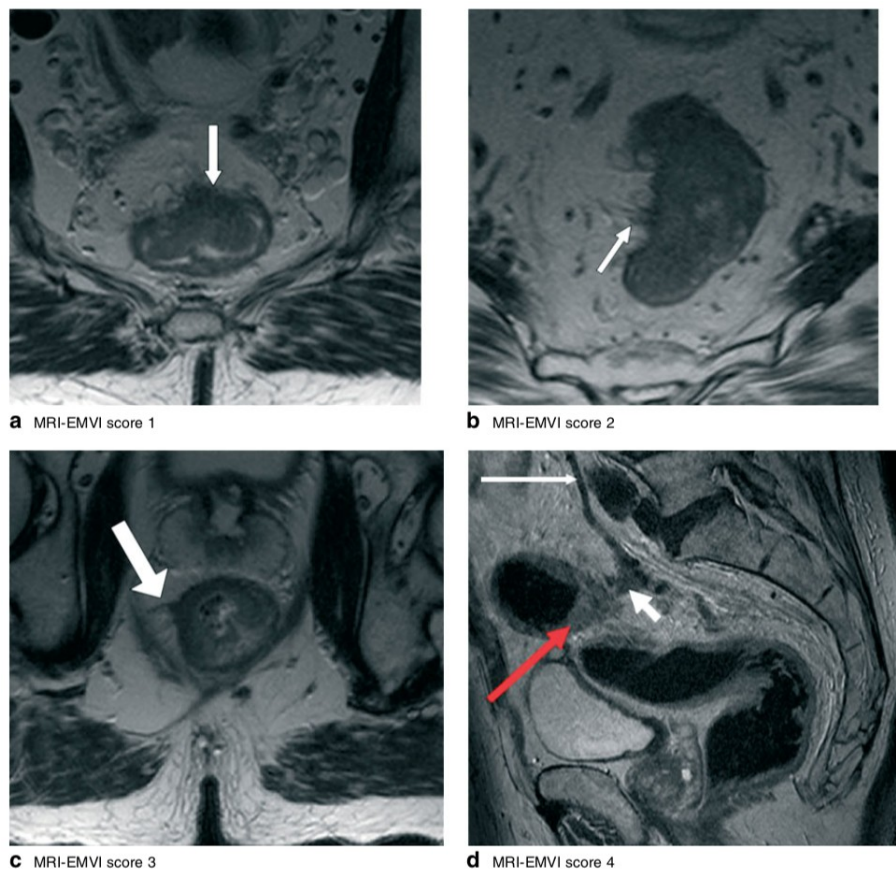


Abbildung 21: Darstellung der EMVI- Scores 1-4 (a-d) (172)

4.7 N- Stadium

Der Lymphknotenbefall ist ein Prognosefaktor für lokale und ferne Tumorrezidive (179).

Im Rahmen des Stagings sollte neben der Anzahl aller sichtbaren und aller verdächtigen LK auch die Lokalisation dokumentiert werden (109).

Mit dem MRT können nicht nur mesorektale, sondern auch extramesorektale LK beurteilt werden. Die präoperative Lokalisation ist wichtig für das multidisziplinäre Management, da ein Lymphknotenbefall die neoadjuvante Therapie (Adaptation der Strahlendosis oder

des Bestrahlungsfelds), und das Operationsverfahren (Ausmaß der distalen TME, laterale Lymphknotendissektion) beeinflussen kann.

Die häufigste Lokalisation ist innerhalb des Mesorektums und ebendort auf Tumorhöhe und proximal des Tumors, vor allem im dorsolateralen Kompartiment. Positive LK distal des Tumors sind selten und treten meist erst bei einem Befall mehrerer proximaler LK auf. Auch ein Befall der extramesorektalen LK ist selten und tritt hauptsächlich bei distalem Tumorsitz mit mesorektalen LK Metastasen auf (180). Metastasen in die lateralen LK treten bei fortgeschrittenem Tumorstadium in 10-25% auf (181), sind mit aggressiven Tumoren und schlechterem Überleben assoziiert (105). Zu diesen zählen die LK um die iliakalen Gefäße (A. iliaca communis, interna und externa), die inguinalen und die Obturator-LK (182). Eine Infiltration des präsakralen Spaltraums führt oft zur Streuung in retroperitoneale LK (114).

Die Knotengröße wird zwar von den meisten Autoren als Malignitätskriterium verwendet, jedoch ist allgemein bekannt, dass die alleinige Beurteilung des Durchmessers zu falsch positiven Ergebnissen führt. Zudem ist der ideale Cutoff unbekannt und variiert in den einzelnen Studien von 3 bis 10 mm. Jeder vorgeschlagene Wert führt zu einem Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität. Je höher der Cutoff angesetzt ist, desto höher ist die Spezifität und desto niedriger die Sensitivität, und vice versa. Ein Cutoff von 3 mm führt zu einer Sensitivität und Spezifität von 78% und 59%, während die Werte für 10 mm bei 3% bzw. 100% liegen (183).

Brown et al. beschrieben als erster, dass die Genauigkeit des N-Stagings durch zusätzliche Beurteilung der Lymphknotenkontur und Signalintensität gesteigert werden kann (183). Kim et al. zeigten, dass spikuliert oder verwaschene Kontur und ein geflecktes, heterogenes Erscheinungsbild für Malignität sprechen. Die veränderte Kontur entsteht durch desmoplastische Reaktion oder Tumordinfiltration des perinodalen Fetts, während die irreguläre Invasion der LK, Nekrosen und Muzinpools zum heterogenen Bild beitragen (184). Die Betrachtung der morphologischen Parameter steigert vor allem die Spezifität (175).

In einer Metaanalyse von Al-Sukhni et al., die 12 Studien mit 1249 Patienten/Innen untersuchte, betrug Sensitivität und Spezifität des MRT im Lymphknotenstaging lediglich 77% und 71% (133). Weder die Verwendung einzelner noch die Kombination

morphologischer Parameter führt zu einer signifikanten Verbesserung der Differenzierung zwischen benignen und malignen LK (185).

Die Beurteilung der morphologischen Eigenschaften kleiner LK, die einen Durchmesser von 3-5 mm aufweisen, bleibt trotz Einsatz hochauflösender MRTs eine Herausforderung (179). LK mit einer Größe von ≤ 3 mm enthalten in 15% Metastasen, können aber nicht adäquat von der MRT detektiert werden (186). Tumorsatelliten können nicht von Lymphknoten unterschieden werden (144).

Dennoch empfehlen derzeitigen Guidelines der ESGAR neben der Größe, auch morphologische Kriterien zur Charakterisierung der LK heranzuziehen. Zu den Kriterien, die für Malignität sprechen, zählen runde Form, irregulärer Rand und ein heterogenes Signal. Die Malignitätskriterien im primären Staging lauten wie folgt (109):

1. Durchmesser ≥ 9 mm in der kurzen Achse
2. Durchmesser 5-8 mm in der kurzen Achse UND ≥ 2 morphologische Malignitätskriterien
3. Durchmesser < 5 mm UND 3 morphologische Kriterien
4. Muzinöse Lymphknoten

4.7.1 Kontrastverstärkte Lymphknoten-Aufnahmen

USPIO und Gadofosveset sind zwei Kontrastmittel, die für das Lymphknotenstaging untersucht wurden, jedoch werden beide derzeit nicht mehr vermarktet (187).

4.7.1.1 USPIO

USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) ist ein lymphotropes Kontrastmittel, das aus ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln besteht. Bei intravenöser Applikation akkumuliert es in gesunden LK, und reduziert das Signal auf T2- gewichteten Bildern (188). Die Eisenpartikel werden von nodalen Makrophagen phagozytiert (189) und reduzieren die Signalintensität durch Suszeptibilitätsartefakte innerhalb eines LK. Da Makrophagen von Tumorzellen verdrängt werden, erscheint der befallene Bereich innerhalb eines LK als ein Bereich gesteigerter Signalintensität, bedingt durch den fehlenden Intensitätsabfall.

Lahaye et al. zeigten, dass der prozentuelle Anteil der weißen Region (= erhöhte Signalintensität) innerhalb eines Lymphknotens der genaueste Parameter für die Dignitätsbeurteilung ist. Je größer die weiße Region, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit

einer Tumorinvasion des LK. Ein geschätzter Anteil der weißen Region von über 30%, ist hoch prädiktiv für Lymphknotenmetastasen und führt zu einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 96% (190).

4.7.1.2 Gadofosveset

Gadofosveset ist ein Kontrastmittel, das an humanes Albumin bindet und initial für die vaskuläre Bildgebung vermarktet wurde (191). Das MR-Protokoll für Gadofosveset verstärkte Bilder besteht aus 3D T1- gewichteten Gradient Echo Sequenzen, die vor und nach dem Kontrastmittelbolus gewonnen werden (192). Der genaue Mechanismus ist noch unbekannt, aber das Kontrastmittel akkumuliert in normalen und reaktiven LK, während Metastasen eine Kontrastmittelaufnahme verhindern (191). Außerdem wird das Chemical Shift Artefakt vom Kontrastmittelaufnahme beeinflusst, welches als ringförmiges Artefakt um den Lymphknoten dargestellt wird und diesen reliefartig erscheinen lässt. Durch die Kombination von Signalintensität und Erscheinungsbild des Chemical Shift Artefaktes können benigne und maligne LK akkurat voneinander unterschieden werden (192). In einer initialen Studie von Lambregts et al. konnten Sensitivität und Spezifität auf bis zu 80% bzw. 97% gesteigert werden (191). Die positiven Ergebnisse konnten in Folgestudien bestätigt werden, jedoch müssen die Ergebnisse unbedingt in großen Multicenterstudien validiert werden (193).

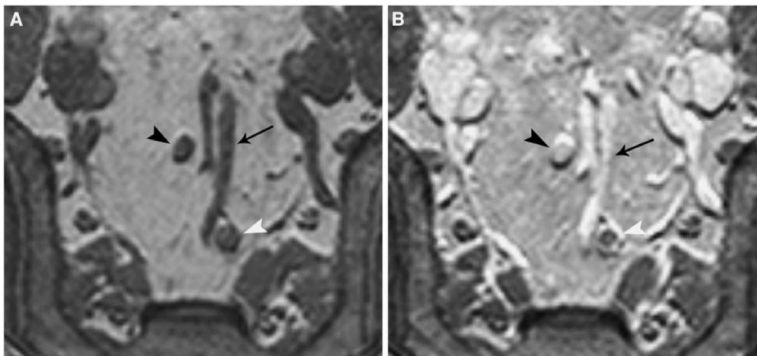


Abbildung 22: Vergleich einer nicht-verstärkten (A) und einer Gadofosveset- verstärkten (B) T1-Sequenz zeigt einen gutartigen (schwarze Pfeilspitze) und einen malignen (weiße Pfeilspitze) Lymphknoten (192)

4.8 Rezidivdiagnose

Das MRT gilt derzeit als die genaueste Methode für das Erkennen und Beschreiben von Lokalrezidiven (194), dennoch gibt es kaum Studien, die den primären Nutzen des MRTs diesbezüglich untersuchen (195).

Neben der genauen Lokalisation (114), soll das MRT die Resektabilität der Lokalrezidive beurteilen. Zu den Kontraindikationen für eine kurative Operation zählen eine Tumorinvasion der Nervenwurzeln S1/S2, des proximalen Sakrums oberhalb des Übergangs von S2 zu S3, und ein ausgedehnter Befall der seitlichen Beckenwand mit Infiltration der iliakalen Gefäße (196).

Die potentiellen Tumorlokalisationen sollten systematisch nach Rezidiven abgesucht werden.

Anastomosenzidive können intra- und extramural sein (194). Luminale Rezidive sind seltener (197) und kleiner, aber auch schwerer von bildgebenden Methoden zu identifizieren (195). Eine fokale Verdickung der Anastomose mit einem geringeren Enhancement als die normale Organwand ist verdächtig auf ein Rezidiv. Bei posterioren Rezidiven sollte, unabhängig einer Infiltration des Kreuzbeins, das Ausmaß der Invasion der präsakralen Faszie dokumentiert werden (194). Präsakrale Rezidive sind gelegentlich schwer von normalen post-CRT Veränderungen oder Abszessen zu unterscheiden (198).

Erfahrungsgemäß sind Rezidive der seitlichen Beckenwand am schwersten zu beurteilen (196).

Rezidive weisen meist eine hohe Signalintensität auf T2- gewichteten Sequenzen auf. Die T2- Hyperintensität ist aber ein unspezifisches Zeichen (125) und tritt auch bei Hämatomen, Granulationsgewebe und strahleninduzierter Inflammation auf. Außerdem kann das postoperative Signal bis zu zwei Jahre persistieren und überschneidet sich somit mit dem typischen Zeitpunkt für Lokalrezidive (194). Eine Fibrose reift mit der Zeit und entwickelt eine niedrige Signalintensität (125). Dennoch können mikroskopische Tumorherde nicht ausgeschlossen werden (199). Asymmetrie, heterogenes oder verstärktes Kontrastmittelenhancement, fortschreitendes Wachstum und invasive Muster deuten eher auf Malignität (118).

4.9 Restaging

Ziel der neoadjuvanten Therapie ist ein Downstaging, oder zumindest ein Downsizing des Tumors zu erreichen (125), um die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen chirurgischen Resektion zu erhöhen, oder gar von einer solchen abzusehen. Wird eine „Watch-and-Wait“- Strategie in Erwägung gezogen, ist die Identifikation einer vollständigen Tumorantwort essentiell (82). Es wurde gezeigt, dass eine neoadjuvante CRT die lokale Tumorkontrolle verbessert, und in 50% der Patienten zu einem Downstaging führt. Eine komplette Tumorregression wird in 15-38% erreicht (114).

Prinzipiell werden im Rahmen eines Restagings dieselben Parameter wie im initialen Staging beschrieben (125) und mit dem Präfix -y gekennzeichnet (200). Durch den Vergleich mit initialen Aufnahmen können Veränderungen der Tumormasse, Lokalisation und Signalintensität bewertet werden (125).

Das lokale Restaging mit dem MRT ist ungenauer als das initiale Staging und zeigt eine Tendenz zum Overstaging (201). Der ideale Zeitpunkt der Durchführung des Restaging-MRT ist noch unklar, jedoch erhöhen längere Intervalle die Rate der Tumorantwort (109).

Eine CRT induziert fibrotische, ödematöse, inflammatorische und nekrotische Veränderungen und erschwert so das Restaging (144). Eine Therapieantwort zeigt sich als Verkleinerung und fibrotische Transformation der Läsion. Nur ein kleiner Anteil degeneriert muzinös (202). Eine Verminderung der Signalintensität, im Vergleich zu prätherapeutischen Aufnahmen, indiziert eine Fibrose. Diese führt meist zu einer Verdickung der Organwand, sodass die einzelnen Wandschichten nicht mehr dargestellt werden können. Daher wird die Unterscheidung von T0/T1- von T2- Läsionen erschwert (203). Residuelle Tumorzellen innerhalb dieser Fibroseareale sammeln sich oft in kleinen Tumornestern, die nicht vom MR detektiert werden können (204).

4.9.1 T- Stadium

In einer Metaanalyse von Memon et al., die 12 Studien einbezog, betrug die Genauigkeit des Restagings des T-Stadiums 52% (88). Zhao et al. berechneten in deren Metaanalyse, die 15 Artikel und 739 Patienten untersuchte, eine Sensitivität und Spezifität der MRT in der Unterscheidung früher (T0-2) von fortgeschrittenen (T3-T4) Tumorstadien von jeweils 82,1% und 53,5%. Die gepoolte Sensitivität des Erkennens von T0 war deutlich niedriger und betrug 15,3%, während die Spezifität 94,6% betrug (86).

4.9.2 CRM

Die Genauigkeit des MRTs in der Beurteilung des CRM bleibt auch nach neoadjuvanter Therapie hoch, und reicht von 83 - 92% (175). In einer Metaanalyse von van der Parde et al. betrug die gepoolte Sensitivität und Spezifität jeweils 76,3% und 85,9% (205).

Das Wiederauftreten eines Fettpolsters zwischen Tumor und MRF ist ein eindeutiger Hinweis für Tumorfreiheit (109). Eine diffuse isointense oder hypointense Infiltration deutet auf einen Befall und führt in 90% zu einem positiven CRM in der Histopathologie. Eine Unsicherheit besteht vor allem, wenn die MRF diffus fibrotisch infiltriert wird. In solchen Fällen ist der pathologische CRM-Status in 50% positiv (204). Daher kann ein persistierendes Stranding in die mesorektale Faszia ein Zeichen des Befalls der Faszia sein, oder auch nicht (109).

4.9.3 N- Stadium

Neoadjuvante Therapie verringert die Größe und die Anzahl der gut- und bösartigen Lymphknoten. Ein nodales Downstaging ist meist auch mit einem Tumordownstaging assoziiert (206). Die Genauigkeit des LK-Restagings liegt in einer Metaanalyse von Memon et al. bei 72%, wobei ein Over- und Understaging in 16% auftritt (88). Das MRT kann benigne und maligne LK mit einer Sensitivität von 91,7% und einer Spezifität von 73,0% unterscheiden. Eine Therapieantwort kann aber nicht differenziert werden (205).

Interessanterweise ist das LK- Restaging mit dem MRT genauer als das initiale Staging. Zum einen ist die Prävalenz der malignen Lymphknoten nach CRT niedriger, sodass die Rate an falsch negativen Befunden sinkt. Zum anderen tendieren kleine Lymphknoten nach der Therapie zu verschwinden. So entfällt auch die Problematik die morphologischen Kriterien derselben zu beurteilen. Außerdem ist es sehr wahrscheinlich, dass ein LK benigne ist, wenn sich die Größe nach der Therapie deutlich verringert (206).

Die ESGAR empfiehlt alle LK mit einem Durchmesser von <5 mm in der kurzen Achse als gutartig zu definieren. Für LK mit größerem Durchmesser gibt es noch keine verlässlichen Kriterien, sie sollten aber als maligne bezeichnet werden (109).

4.9.4 EMVI-Response

Das MRT kann die EMVI auch nach CRT beurteilen. Dabei wird der posttherapeutische EMVI-Status (= ymr-EMVI) anhand des mrEMVI-Scores als positiv oder negativ bezeichnet (173). Ein positiver EMVI-Status im Baseline- MRT ist mit einem schlechten Ansprechen auf die Radiochemotherapie assoziiert (141).

Chand et al. zeigten, dass das MRT auch den Grad der posttherapeutischen Veränderung der EMVI beurteilen kann. Je nach Ausmaß der Fibrose in den extramuralen Gefäßen kann der Regressionsgrad auf einer Skala von 1-5, die sie als mr-vTRG Skala bezeichneten und sich an den TRG anlehnt, klassifiziert werden. Eine Tumorregression von mehr als 50% war dabei mit einer signifikanten Besserung des krankheitsfreien Überlebens assoziiert, und das unabhängig von pathologischem T- und N-Stadium, sowie dem CRM-Status (173). Wird die EMVI im Rahmen der Therapie negativ ähneln die Überlebensraten und Lokalrezidivraten sogar denen von primär EMVI- negativen Tumoren.

Der mrEMVI Regressionsgrad wird derzeit in der multizentrischen MARVEL- Studie validiert, mit der Hypothese, dass EMVI- positive Tumoren von einer intensiveren Therapie oder einer alternativen präoperativen Therapie profitieren (105).

4.9.5 Muzin-Response

Prinzipiell kommt es in drei Szenarien zur Muzinformation:

Tumoren können im Rahmen einer Radiochemotherapie, oder durch den natürlichen Krankheitsverlauf muzinös werden. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie oder Radiotherapie alleine löst die Tumornekrose eine muzinöse Degeneration aus. In der Bildgebung wird diese als ein Pool mit hoher Signalintensität, der innerhalb des- auf prätherapeutischen Schnittbildern noch intermediär signalintensen - Tumorstromas liegt, dargestellt (138). Diese Muzinantwort, oder kolloidale Degeneration, wird als ein Therapieansprechen gewertet und indiziert eine bessere Prognose (114).

Azelluläre Muzin pools sind Muzinansammlungen ohne lebensfähige Tumorzellen (207) und deuten auf das Therapieansprechen muzinöser Tumoren hin (114). Eine Differenzierung von zellulärem und azellulärem Muzin ist schwierig, da beide eine hohe Signalintensität in T2- gewichteten Bildern aufweisen, die heterogen oder homogen sein kann (207). Zelluläres Muzin ist hyperintens, weist aber Bereiche mit intermediärem Signal auf, die malignen Zellen, Strängen und Gefäßen entsprechen. Die Nekrose dieser Strukturen führt zur Bildung von azellulärem Muzin. Im MRT wird letzteres als flüssigkeitsähnliche Pools mit hoher Signalintensität, das nur minimale oder keine intermediären Signale enthält dargestellt (138). Es gibt nach wie vor keine bildgebende Methode, die ein komplettes Therapieansprechen muzinöser Tumoren verlässlich diagnostizieren kann (207).

Tumoren, deren MR- Morphologie unverändert bleibt, weisen eine schlechtere Prognose und ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko auf. Es ist wichtig das Ausmaß des residuellen

zellulären Muzin zu dokumentieren, da eine Tumoraussaat von diesen Pools das Lokalrezidivrisiko erhöht (138).

4.10 Response Assessment

Neben dem Downstaging sind ein Downsizing oder eine Tumorregression Zeichen eines Therapieansprechens (208). Derzeit werden verschiedene Parameter der Response-Beurteilung untersucht und zwar der Tumorregressionsgrad, die lineare und bidimensionale Messung der Tumorgöße, sowie volumetrische Veränderungen des Tumors (209). Es gibt noch keine klare Evidenz, die für einen bestimmten Marker spricht (109).

4.10.1 TRG

Das Ausmaß der fibrotischen Veränderungen nach der Therapie kann als Maß für die Tumorantwort herangezogen werden. In einer Subgruppenanalyse der MERCURY Study Group wurde gezeigt, dass der TRG auch vom MRT bestimmt werden kann und ein unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie und allgemeine Überleben ist (210).

Durch den Vergleich mit Baseline- Aufnahmen kann der fibrotisch gewordene und der residuelle Tumoranteil (147) subjektiv ermittelt werden (211).

Je nach Fibrosegrad wird die Tumorantwort in 5 Stufen geteilt (Tabelle 7) (147).

mrTRG- Score	<i>Response</i>	<i>Morphologische Kriterien</i>
1	Komplette radiologische Tumorantwort	Kein nachweisbarer Tumor
2	Gutes Therapieansprechen	Dichte, hypointense Fibrose; Minimaler residueller Tumor
3	Moderates Therapieansprechen	Ca. 50% Fibrose/ Muzin und intermediäres Signal (= residueller Tumor)
4	Minimales Therapieansprechen	Minimale Fibrose/ muzinöse Degeneration, großteils Tumorgewebe
5	Fehlendes Therapieansprechen	Tumor hat dasselbe Erscheinungsbild wie im Baseline-MRT

Tabelle 6: TRG von Rektumkarzinomen auf dem MRT (147)

Der große Vorteil des mrTRG ist, dass die Regression vor jeglicher Intervention beurteilt wird und so die Therapiewahl unterstützen kann. Außerdem können sequenzielle Aufnahmen die Tumorantwort über einen längeren Zeitraum evaluieren, während der

pathologische TRG nur eine Momentaufnahme darstellt (209). Überdies kann mit dem MRT der ganze Tumor evaluiert werden (212).

Die Übereinstimmung von mrTRG und pathologischem TRG ist niedrig, die beiden sind nicht austauschbar. In einer retrospektiven Singlecenter- Studie an 191 Patienten/Innen betragen Sensitivität und Spezifität des MRTs im Erkennen einer kompletten Tumorantwort nur 74,4% bzw. 62,8% (209). Jedoch konnte gezeigt werden, dass ein gutes Interobserver Agreement besteht und der mrTRG in kurzer Zeit erlernt werden kann (208). Je nach Autor wird eine gutes Ansprechen als mrTRG 1-2 oder 1-3 definiert, während ein mrTRG 4-5 auf eine schlechte Response hinweist. Siddiqui et al. sind der Meinung, dass ein mrTRG 3 eher auf eine schlechte Tumorantwort deutet und daher als separate Gruppe definiert werden kann (212). Die 5- Jahresüberlebensrate bei gutem Ansprechen beträgt 72%, während sie bei schlechtem Ansprechen nur 27% beträgt.

Die multizentrische TRIGGER- Studie untersucht derzeit, ob der mrTRG ein sicherer Biomarker ist, der eine MRT- gesteuerte Therapieplanung zulässt (213).

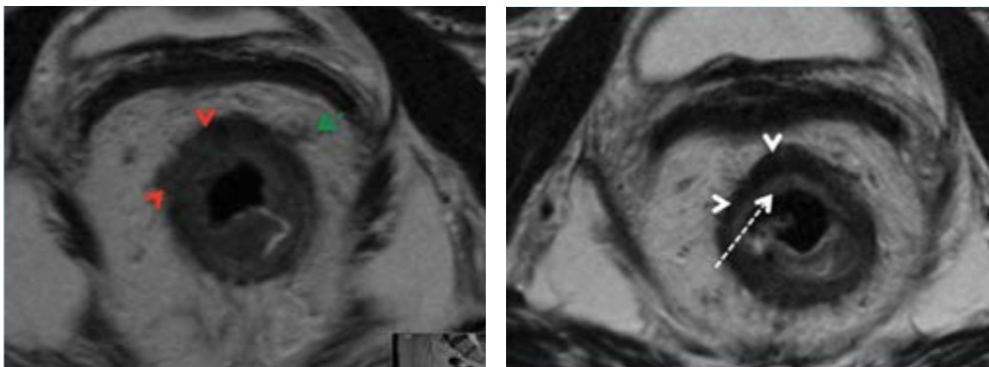


Abbildung 23: Prä- (links) und Posttherapeutische (rechts) Aufnahmen zeigen einen mrTRG2 (142)

4.10.2 Tumorlänge

Die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) gelten derzeit als Goldstandard für die Response-Beurteilung der meisten soliden Tumoren (214). Dabei werden unidimensionale Messungen des Umfangs der einzelnen Läsionen und zwar der längste Durchmesser des Primärtumors bzw. der Kurzachsendurchmesser der suspekten Lymphknoten addiert. Im Vergleich mit der Tumorlast in Baseline Schnittbildern wird die Tumorantwort wie folgt definiert (215):

1. Complete Response (CR): Verschwinden aller Läsionen
2. Partial Response (PR): mindestens 30% Verkleinerung der Summe der Längendurchmesser

3. Progressive Disease (PD): mindestens 20% Vergrößerung der Summe der Längendurchmesser
4. Stable Disease (SD): weder PR noch PD

Der Einsatz beim Rektumkarzinom wird jedoch durch die irreguläre Konfiguration des Tumors in einer Ebene, die die Reproduzierbarkeit senkt, limitiert (202). Darüber hinaus schrumpft der Tumor nicht uniform (214).

Eine praktische Alternative ist die Messung der Tumurlänge (202), die von der ESGAR empfohlen wird (109). Dabei wird die Veränderung der maximalen Tumurlänge auf sagittalen Bildern gemessen und anhand modifizierter RECIST Kriterien klassifiziert. Je nach prozentuellem Anteil der Verkürzung oder Verlängerung der Tumorausdehnung wird zwischen CR, PR, PD, und SD unterschieden (216). Die Längenmessung ist gut reproduzierbar und bietet zumindest eine grobe Einschätzung der Größen- bzw. Volumenveränderung (202).

4.10.3 Tumor Volume Reduction Rate

Als alternativer Parameter wird derzeit die Tumor Volume Reduction Rate (TVRR) untersucht. Dabei wird die Querschnittsfläche des Tumors auf axialen Schnittbildern gemessen, indem die Tumorgrenzen manuell nachgezeichnet werden. Die TVRR wird anhand der folgenden Formel errechnet: $(V \text{ pre-CRT} - V \text{ post-CRT}) / V \text{ pre-CRT} \times 100$. Dabei steht V pre-CRT für das Tumolvolumen vor der CRT und V post-CRT für das Volumen nach CRT, aber vor einer Operation (214).

Die TVRR korreliert mit dem pathologischen Downstaging und TRG.

Yeo et al. zeigten als erste, dass die TVRR nach neoadjuvanter Therapie ein unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben und die allgemeine Überlebensrate ist (217). Es gibt noch keinen Konsens bezüglich des idealen Cutoffs, der gute Responder vorhersagt (105). In der Literatur liegen die Werte bei 45% (217), 65% (214) und 70% (218).

Die TVRR ist in Single- Center Studien den RECIST- Kriterien (214), der Tumurlänge und dreidimensionalen Messungen überlegen.

Martens et al. zeigten in einem systemischen Review, dass die Volumetrie ein reproduzierbarer Parameter mit gutem Interobserver Agreement ist, der vor allem eine komplette Tumorantwort beurteilen kann. Jedoch ist die Volumetrie eine zeitaufwendige Methode, was den Einsatz in der Klinik limitiert (219).

4.11 Funktionelle Bildaufnahmetechniken

Funktionelle Bildaufnahmetechniken erlauben zusätzliche Aussagen über die Gewebsphysiologie. So können die Perfusion, Oxygenierung und Diffusion der Wassermoleküle indirekt beurteilt werden (129). Der primäre Endpunkt der meisten Studien ist die Identifikation von residuellem Tumorgewebe bzw. einer kompletten Tumorantwort (220). Zu den meistuntersuchten Methoden in Bezug auf das Rektumkarzinom zählen die Diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI) und die Perfusionsbildgebung (221). Daneben untersuchen einige Studien die Performance der Spektroskopie, Texturanalyse (129), Magnetization Transfer Ratio (220), Radiomics (222), sowie das Deep Learning (223).

4.11.1 Diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI)

Die DWI stellt die Diffusion der Wassermoleküle in einem bestimmten Gewebe dar (202), das heißt im weiteren Sinne die zufällige, isotrope Brown'sche Molekularbewegung. Die Beweglichkeit der Moleküle in biologischem Gewebe ist ein komplexer Prozess (224) und hängt von der Zelldichte, Vaskularität, Viskosität der extrazellulären Flüssigkeit und Integrität der Zellmembran ab (225).

Diffusionsgewichtete Aufnahmen können visuell, aber auch quantitativ beurteilt werden. Zum einen mit Berechnung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC), zum anderen mit der Volumetrie (202). Werden Sequenzen mit multiplen b-Werten akquiriert, kann die Diffusion über die Zeit gemessen werden. Dieser ADC-Wert kann einem Voxel zugeordnet werden und dann in einer ADC-Map, die auf T2-gewichteten Sequenzen gelagert wird, bildlich dargestellt werden (226). Der ADC-Wert korreliert mit wichtigen Prognosefaktoren, wie dem MRF- und LK- Status, sowie dem Differenzierungsgrad (225). Die DWI kann aufgrund der fehlenden Abgrenzbarkeit des Tumors zu benachbarten Strukturen nicht für das primäre Staging empfohlen werden (175). Es kann weder zwischen T1 und T2, T2 und T3, noch zwischen CRM- Positivität und Negativität differenzieren, und die EMVI nicht beurteilen (109).

Jedoch können Karzinome mit einer Sensitivität von 86-100% und einer Spezifität von 84-100% identifiziert werden und die Detektion kleiner Tumoren erleichtert werden (227).

Die Beurteilung muzinöser Tumoren ist suboptimal. Durch den hohen Muzingehalt und die niedrigere Zelldichte zeigen diese eine geringere Diffusionsrestriktion und sind anfälliger für T2-Shine-Through Artefakte. Daher erscheinen sie auf diffusionsgewichteten Aufnahmen hypointens und auf ADC-Maps dementsprechend hyperintens (228).

Lymphknoten weisen eine hohe Zelldichte und daher eine eingeschränkte Diffusion auf. Metastasen verändern die Struktur der Lymphknoten. Trotzdem wurde gezeigt, dass die DWI nicht in der Differenzierung maligner von benignen LK hilft. Der mittlere ADC sinkt zwar signifikant in malignen LK, jedoch überlappen sich die Werte mit denen benigner Lymphknoten (202). Strahlentherapie, die zumindest teilweise zu einer Nekrose führt, resultiert in eine Reduktion der Zelldichte und führt somit zu einer ADC-Erhöhung. Die DWI steigert lediglich die Anzahl der detektierten LK (229).

Im Rahmen des LK-Restagings mit der DWI zeigten van Heeswijk et al., dass ein Fehlen von LK auf posttherapeutischen Aufnahmen ein verlässlicher Prädiktor mit einer Sensitivität von 100% für yN0 ist. Im Gegensatz dazu ist das Vorhandensein von LK ein unspezifisches Zeichen, sodass die DWI auch im Rahmen des Restagings die Dignität der LK nicht beurteilen kann (230).

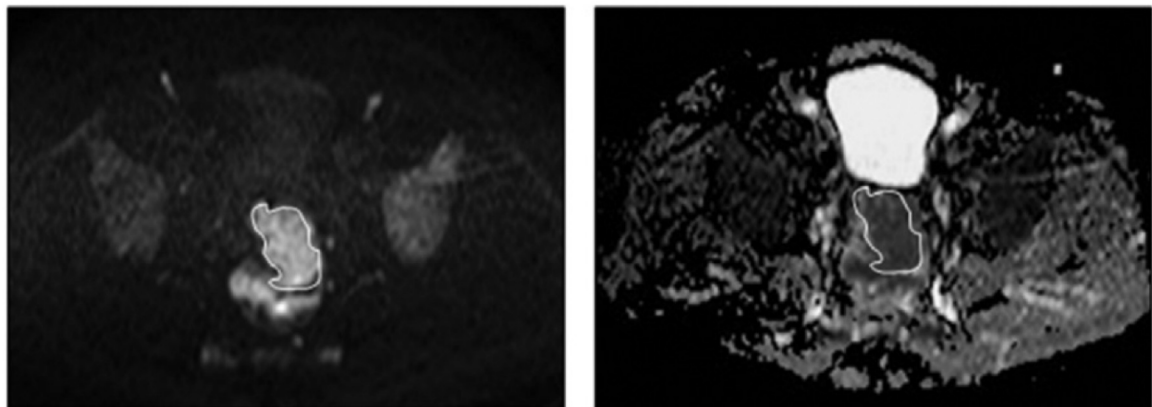


Abbildung 24: Diffusionsgewichtete Aufnahme eines Rektumkarzinoms mit der korrespondierenden ADC-Map (234)

4.11.1.1 Response Assessment

Zahlreiche Studien haben die Wertigkeit des DWI in der Beurteilung der Tumorantwort mit vielversprechenden Ergebnissen dargelegt, sodass die ESGAR die DWI für das Restaging empfiehlt (109).

In einer Metaanalyse von van der Paardt et al. wurde die Beurteilung der Tumorantwort durch zusätzliche diffusionsgewichtete Aufnahmen signifikant verbessert, und steigerte die Sensitivität von 50,4% mit alleinigen T2-gewichteten Sequenzen auf 83,6% (205).

Fibroseareale weisen typischerweise eine geringe Zelldichte und daher eine niedrige Signalintensität auf diffusionsgewichteten Aufnahmen auf (231). Daher ist das Prinzip der Identifikation einer kompletten Tumorresponse mit der DWI einfach. Ein hohes Signal in der Organwand oder der Fibrose des (ehemaligen) Tumorbetts spricht für ein

Tumorresiduum, während ein fehlendes Signal auf ein komplettes Therapieansprechen hinweist (202).

Lambregts et al. zeigten in einer Multicenterstudie, dass die Kombination von konventionellem MRT und DWI die Sensitivität des Erkennens einer kompletten Tumorantwort bis zu 52% steigern kann. Die DWI ermöglicht die Darstellung kleiner Tumervolumina (2-5 mm), jedoch bleiben mikroskopische Tumorherde der limitierende Faktor (231). In einer rezenten Studie zeigten die Autoren, dass eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 94% und 77% in der Detektion einer kompletten Response erreicht werden kann, indem bestimmte morphologische Muster der Fibrose auf T2- gewichteten Aufnahmen mit bestimmten Signalmustern innerhalb derselben auf diffusionsgewichteten Aufnahmen kombiniert werden (232).

Am meisten untersucht ist der ADC bzw. die Veränderung desselben nach der Therapie. Die Wertigkeit des ADC in der Responsebeurteilung ist aufgrund widersprechender Ergebnisse noch nicht ganz eindeutig und wird derzeit auch nicht empfohlen. Jedoch deutet die Evidenz darauf hin, dass dieser ein potentieller Biomarker ist (109). Allgemein gilt, dass der ADC durch die strahleninduzierte Nekrose nach der Therapie ansteigt (227). Hohe ADC-Werte vor der neoadjuvanten Therapie sind in den meisten Studien Zeichen einer zu erwarteten schlechten Tumorantwort. Im Gegenteil dazu sind die Werte nach der Therapie und die Differenz des prä- und posttherapeutischen ADCs signifikant höher bei guten Respondern (202). Eine Möglichkeit die Tumorantwort zu quantifizieren ist die DWI-Volumetrie. Die volumetrische Messung auf posttherapeutischen Aufnahmen mit der DWI zeigt sogar eine bessere Genauigkeit (94%), als die konventionelle T2- gewichtete Volumetrie (86%) (233).

4.11.2 DCE-MRT

Die vom Tumor induzierte Angiogenese führt zur Bildung von minderwertigen Gefäßen, die eine höhere Permeabilität aufweisen, sodass sich die Perfusion des Tumors vom Normalgewebe unterscheidet. Die DCE-MRT kann die Mikrovaskulatur und die Perfusionscharakteristika der Tumoren beurteilen, indem der Kontrastmitteleinstrom in die Gefäße und die -extravasation gemessen wird (221). Durch schnelle, wiederholte T1- gewichtete Aufnahmen vor, während und nach dem Kontrastmittelbolus wird der zeitliche Verlauf des Kontrastmittelenhancements abgebildet. Die Signalverstärkung kann quantitativ und semiquantitativ beurteilt werden (235).

Maligne Tumoren weisen ein erhöhtes Enhancement mit schnellem Wash-In und Wash-Out des Kontrastmittels auf (236). Martens et al. zeigten, dass bei der Verwendung von Gadofosveset ein später Signalanstieg in der Wash-Out Phase ein gutes Therapieansprechen mit einer Sensitivität und Spezifität von 92% bzw. 82% auf prätherapeutischen Aufnahmen vorhersagen kann (237).

Als meistuntersuchter quantitativer Parameter (238) beschreibt K_{trans} den transendothelialen Transport des Kontrastmittels, der von Blutfluss und Gefäßpermeabilität bestimmt wird (129). Ein höheres K_{trans} deutet auf erhöhte Permeabilität und Anzahl der (permeablen) Gefäße. Mehrere Studien haben gezeigt, dass dieser mit der VEGF- und EGFR- Expression, sowie der Mikrogefäßdichte rektaler Karzinome korreliert. Hinsichtlich der Beurteilung der Tumoraggressivität ist die derzeitige Datenlage widersprüchlich (238). Gute Therapieresponder weisen einen signifikant höheren K_{trans} auf als schlechte (236), während dieser posttherapeutisch signifikant sinkt (239). Ein hoher K_{trans} führt wahrscheinlich zu einer erhöhten Erreichbarkeit des Chemotherapeutikums und geringerer Hypoxie, was die Sensitivität auf Radiotherapie steigert (238).

Gollub et al. zeigten, dass sich der K_{trans} bei komplettem pathologischen Therapieansprechen signifikant von dem Wert bei partieller Regression unterscheidet. Der posttherapeutische K_{trans} korreliert mit dem TRG, der Tumorgröße und sogar mit perineuraler bzw. lymphovaskulärer Invasion (240).

Die derzeitige Datenlage hinsichtlich der DCE- MRT ist zwar vielversprechend, jedoch wird sie noch nicht für den Routineeinsatz empfohlen (109).

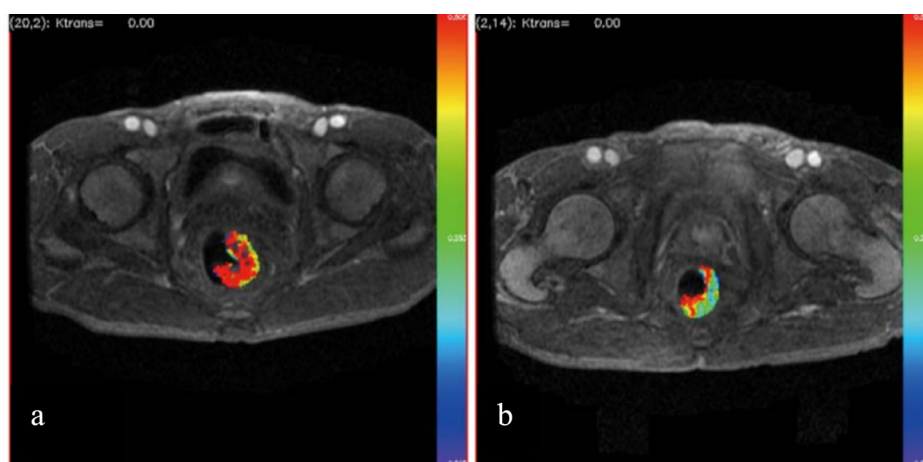


Abbildung 25: DCE-MRT- farbkodierte Abbildung des K_{trans} ; rot- blau : hohe- niedrige Werte; a: Tumor vor neoadjuvanter Therapie, b: pathologisch komplette Response (239)

5 CT

5.1 *CT-Anatomie des Rektums*

Die normale Dicke der Rektumwand beträgt ≤ 5 mm (241). Die Differenzierung der einzelnen Rektumwandschichten auf CT-Bildern ist nicht möglich (242).

Die Mesorektale Faszie stellt sich als dünne isodense Struktur dar, die das perirektale Fettgewebe umgibt. Die Dichte der MRF entspricht ungefähr der Densität der Muskulatur (243).

Das perirektale Fettgewebe zeigt sich annähernd homogen und enthält punktförmige Hyperdensitäten, die Gefäßen und Lymphknoten entsprechen (244).

Der Sphinkterkomplex wird nur unscharf abgebildet, jedoch ist eine dünne Fettschicht zwischen innerem und äußerem Sphinkter erkennbar (245).

Die peritoneale Umschlagsfalte ist allgemein schwer auf Schnittbildern darzustellen (246). Sie kann aber durch Krankheitsprozesse, wie Aszites (245) oder durch eine Verdickung aufgrund einer Tumordinfiltration deutlicher dargestellt werden (242).

Auch die anderen Beckenfaszien können kaum auf CT-Bildern identifiziert werden. Eine Ausnahme bildet die Fascia pelvis interna, die sich durch Gefäß- und Nervenstränge lateral und dorsal von der Beckenwand abhebt (244).

Der superiore und posteriore Anteil der Harnblase wird von einem perivesikalen Fettgewebe umgeben. Unmittelbar oberhalb dieser Fettschicht kommt der Uterus zum Vorschein. Dieser ist besonders bei einer Anteversion des Fundus und Eindellung des perivesikalen Fetts gut sichtbar (134).

5.2 *Allgemeines*

Die Rolle der CT im Rahmen des Stagings von Rektumkarzinomen ist kontrovers (247).

Die konventionelle CT war die erste lokoregionäre Stagingmethode und galt zunächst als exzellente Methode. Jedoch wurde in größeren Folgestudien gezeigt, dass die Staging-Genauigkeit mit 50-70% deutlich niedriger liegt als angenommen (248). Daher wurde es vom MRT als Methode der Wahl für die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik abgelöst, trotz weiter Verbreitung und schnelleren Aufnahmezeiten des CTs (249).

Die Einführung der MDCT und Limitationen des MRTs, wie die hohen Kosten, lange Aufnahmedauer und Patientenfaktoren wie Metallimplantate oder Klaustrophobie, haben

die Diskussion der idealen Stagingmodalität in den letzten Jahren neu entfacht (247). Außerdem sind moderne CT Geräte besser geeignet die lokale Tumorausbreitung und Fernmetastasen im Sinne eines „One Stop Shops“ in einer Sitzung darzustellen (250).

Dennoch wurden bisher nur wenige Studien über die Wertigkeit des MDCT hinsichtlich des Rektumkarzinoms publiziert (251).

5.2.1 Technik

Die neueste Generation der Multidetektor CT ermöglicht die Aufnahme isotroper Bilder, mit identen Auflösungen in allen Bildachsen (x,y,z), bei einer Kollimation von 0,5-0,75 mm (252). Die meisten Kliniken verwenden Scanner mit 64 Detektorzeilen, jedoch sind vereinzelt bereits 256- und 320- zeilige Detektoren im Einsatz.

Durch die annähernd isotropen Aufnahmen sind eine hochauflösende multiplanare Rekonstruktion (MPR) und ein hochauflösendes Volumen Rendering möglich. Volumetrische Aufnahmen im Millimeter bis Submillimeterbereich können auf 2-5 mm dicken Bildern von allen Blickrichtungen betrachtet werden (253), was die Detektion kleiner Läsionen (254) und das Staging verbessern kann. Koronare Bilder helfen die Beziehung von Tumor zu den Levatoren, Puborektalis und Sphinkteren darzustellen (134). Außerdem ermöglicht die MPR die Bilder, entsprechend den MRT- Protokollen, parallel oder senkrecht zur Tumorachse auszurichten (247).

3D-Rekonstruktionen können entweder durch die maximale Intensitätsprojektion (MIP) oder durch ein Volumen Rendering (VR) gewonnen werden. Die MIP hebt die Voxel mit der höchsten Abschwächung hervor und stellt diese zweidimensional dar. Im Rahmen des VR werden den einzelnen Voxeln bestimmte Farben und Transparenzwerte, abhängig von deren Abschwächung und Beziehung zu benachbarten Voxeln, zugeordnet (252).

Durch die Schnelligkeit der CT Scanner können Aufnahmen von Thorax bis zum Becken innerhalb eines einzigen, angehaltenen Atemzugs gewonnen werden, sodass Bewegungsartefakte weiter gesenkt werden können. Zudem können die einzelnen Phasen des Kontrastenhancements genau abgebildet werden (253).

5.2.2 Protokoll

Die Aufnahmeprotokolle in den einzelnen Studien sind uneinheitlich und unterscheiden sich vor allem in der Verwendung von oralem und rektalem Kontrastmittel (250).

Um eine optimale Qualität des Stagings gewährleisten zu können, empfiehlt das ACR dünn-schichtige Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 3-5 mm und die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel (248). Die Röhrenspannung beträgt 120 kV, während der Röhrenstrom abhängig vom Körpergewicht moduliert wird (255).

Als Kontrastmittel werden nicht-ionische, jodhaltige Arzneimittel verwendet, die als schneller Bolus (253) mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/s verabreicht werden (251).

Eine Bolus-Tracking Software kann bei mehrphasigen Aufnahmeprotokollen den Aufnahmezeitpunkt der einzelnen Phasen automatisieren (247).

Die meisten Zentren setzen ein Einzelphasenprotokoll mit Aufnahmen in der portalvenösen Phase 60-70s nach Kontrastmittelinjektion, ein. Bilder in der arteriellen Phase, die 25-30s nach Bolus des Kontrastmittels gewonnen werden, können die Darstellung einer dezenten abnormalen Kontrastaufnahme verbessern.

In der Regel wird kein rektales oder orales Kontrastmittel verabreicht. Durch rektalen Kontrast könnte die Evaluation des Primärtumors zwar erleichtert werden (252), jedoch wird dadurch die Organwand gedehnt und verfälscht so die Distanz des Tumors zur MRF (250).

5.3 Tumormorphologie

Karzinome zeigen sich im CT, gleich wie im MRT, als asymmetrische Wandverdickung >6 mm, die fokal oder zirkumferentiell sein kann (136), oder als polypoide Struktur (252). Dabei ist der Übergang zwischen verdickter und normaler Rektumwand abrupt (255).

Die Dichte der Tumoren entspricht ungefähr 40 bis 60 HE (256) (257). Intratumorale Blutungen werden als hyperdense Areale abgebildet, während Nekrosen hypodens zum Vorschein kommen (257). Zudem kann das CT sogar kleine, intratumorale Kalzifikationen als hyperdense Strukturen darstellen (258).

5.3.1 Muzinöse Tumoren

Muzinöse Tumoren weisen meist eine ausgeprägtere und eher exzentrische Verdickung (>2 cm) der Organwand auf. Intratumorale Kalzifikationen und heterogene Kontrastmittelaufnahme sind häufiger bei muzinösen, als bei nicht-muzinösen Läsionen. Wenn die hypodensen Areale zumindest zwei Drittel der Tumormasse einnehmen, ist eine

muzinöse Differenzierung wahrscheinlich. Darüber hinaus ist das Kontrastmittelenhancement des soliden Tumoranteils geringer, als das der normalen Darmwand (259) (260).

Dennoch ist die Diagnose mit der CT suboptimal. Das Vorhandensein eines der vorher aufgeführten Parameter führt zu einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 50,6%. Sind mehr Eigenschaften vorhanden wird die Spezifität auf Kosten der Sensitivität gesteigert (259).

Erfahrungsgemäß sprechen bestimmte morphologische Charakteristika für einen muzinösen Tumor, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Dazu gehören breitbasige polypoide Läsionen, eine ausgeprägte exzentrische Wandverdickung ohne Lumeneinengung und Tumoren mit teils polypoidem und teils wandverdicktem Wachstum (259) (260).



Abbildung 26: Muzinöses Adenokarzinom in der CT (260)

5.4 T- Stadium

Durch den eingeschränkten Weichteilkontrast kann die CT ein T1- nicht von einem T2- Stadium differenzieren. Daher werden Rektumtumoren anhand eines modifizierten TNM- Systems klassifiziert. Läsionen \leq T2 bleiben auf die Organwand beschränkt und weisen ein glattes Interface zwischen der extramuralen Grenzschicht bzw. der Serosa und dem perirektalen Fettgewebe auf. Außerdem zeigt der Tumor ein deutliches Kontrastenhancement in der arteriellen Phase. Der Tumorrand von T3- Karzinomen zeigt sich verwaschen, uneben oder spikuliert und liegt zwischen den äußeren Rektumwandschichten und dem perirektalen Fett. Eine Infiltration benachbarter Organe oder des Peritoneums wird als T4 klassifiziert (261).

Ein T4a bezeichnet die Infiltration des Peritoneums, das vor allem indirekt diagnostiziert werden kann. Zu den sekundären Zeichen eines Befalls zählen ein Tumorwachstum in Strukturen, die von Bauchfell bedeckt sind, eine noduläre Konfiguration der benachbarten peritonealen Oberfläche oder eine gesteigerte peritoneale Flüssigkeitsansammlung ohne andere erkennbare Ursache (245). Eine Verdickung oder ein Kontrastenhancement der peritonealen Umschlagsfalte ist ein Hinweis einer peritonealen Invasion (242).

Die Invasion benachbarter Organe zeigt sich in der Obliteration der Fettschichte zwischen Tumor und befallenem Organ (243) und wird als T4b bezeichnet (153). Die Fettschicht kann aber auch durch Inflammation oder lymphatische bzw. vaskuläre Stauung verschwinden, oder einfach fehlen. Letzteres ist vor allem bei allgemeiner Verringerung des Fettanteils, wie beispielsweise bei ausgeprägter Kachexie, der Fall (134).

Studien, die die MDCT im Rahmen des T- Stagings evaluieren, untersuchen meist nur eine kleine Studienpopulation, und stellen das CT als vielversprechende Methode, besonders in der Beurteilung fortgeschrittener Tumorstadien dar (242)(243)(261)(262).

Matsuoka et al. zeigten als erstes, dass die MDCT auch hinsichtlich der lokalen Ausbreitungsdiagnostik des Rektumkarzinoms der konventionellen CT überlegen ist (262). Die Staging-Genauigkeit wird durch den Einsatz multiplanarer Rekonstruktionen erhöht (242). Durch diese können die longitudinale, intraluminale und intramurale Tumorkomponente optimal dargestellt und Partialvolumeneffekte vermieden werden. Vor allem sagittale Rekonstruktionen sind im Rahmen des T-Stagings hilfreich. So wird die Unterscheidung der eher nodulär bzw. spikuliert konfigurierten Invasionsfront des Tumors von eher glatten fibrotischen bzw. inflammatorischen Veränderungen erleichtert (263). Jedoch ist die Spikulation des perirektalen Fettgewebes auch ein mögliches Zeichen für Narbenbildung oder Inflammation und erschwert die Differenzierung von T2 und T3 Tumoren (243).

In einer Studie von Ahmetolu et al. betrug die Genauigkeit der MDCT jeweils 86% für das Erkennen eines T2- bzw. T3- Stadiums und 100% für die Detektion eines T4-Stadiums (243).

Zhou et al. untersuchten mit 168 Patienten/Innen die bis dato größte Patientenzahl, und fanden ähnlich hohe Werte von 79,5 % für T2-, 87,8% für T3- und 100% für T4- Tumoren.

Die MDCT in Kombination mit der MPR ist eine einfache und verlässliche Methode für das T-Staging, vor allem wenn Kontraindikationen für das MRT vorliegen, oder ein solches unzugänglich ist (261).

Die MDCT kann derzeit nicht als primäres Stagingtool empfohlen werden, obwohl T3- und T4- Läsionen verlässlich identifiziert werden können (252).

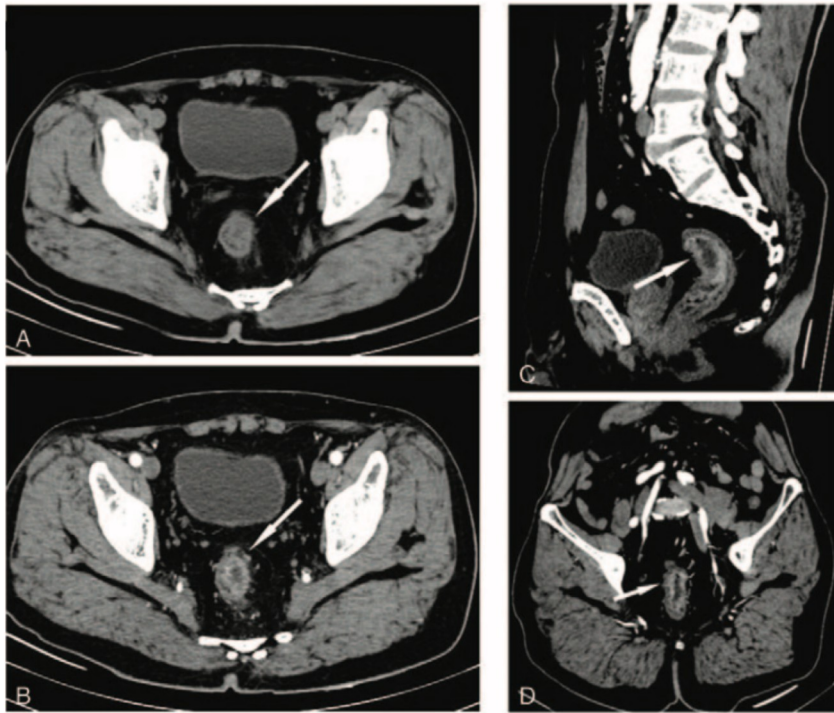


Abbildung 27: Darstellung eines T3 Tumors in der MDCT ohne Kontrast (A), mit Kontrast (B), sagittale Rekonstruktion (C) und koronare Rekonstruktion (D) (261)

5.4.1 CRM

Die Mesorektale Faszie ist befallen, wenn Tumorausläufer ≤ 1 mm an diese heranreichen, oder der Abstand zu einem befallenen Lymphknoten ≤ 1 mm beträgt. Zudem werden alle T4-Tumoren als CRM- positiv eingestuft (251). Außerdem deutet das Fehlen einer Fettschicht zwischen Tumor und MRF auf eine tumoröse Infiltration hin.

Bis jetzt haben nur wenige Studien die Rolle der MDCTs in der Beurteilung der MRF evaluiert (247).

Vliegen et al. untersuchten axiale Schnittbilder von 35 Patienten/Innen und fanden eine niedrige Genauigkeit von bis zu 66% und ein geringes Interobserver Agreement in der Einschätzung des MRF-Status. Die Ergebnisse zeigten eine Tendenz zum Overstaging. Außerdem ist die Beurteilung distaler Tumoren eine Herausforderung, da eine Penetration der Organwand fast immer zu einer Invasion der MRF führt. Bessere Ergebnisse werden

für Tumoren des mittleren und oberen Rektumdrittels erzielt (264). Im Gegensatz dazu zeigten Maizlin et al., dass ein moderates bis gutes Interobserver Agreement, mit der Ausnahme der Beurteilung distaler Läsionen, besteht (265). In einer Studie von Wolberink et al. lagen Sensitivität und Spezifität bei jeweils 74,2% bzw. 93,9 %. Weiters konnten die Autoren zeigen, dass neben der Tumorlokalisation die Erfahrung der Untersuchenden die Genauigkeit beeinflusst (250). Eine rezente Publikation von Ippolito et al. fand einen statistisch signifikanten Unterschied in der Genauigkeit zwischen rein axialen Schnittbildern (78%) und MPR (88%) (247).

In einer Studie von Taylor et al. aus 2006, in der die CRM-Beurteilung in der MDCT mit der in der MRT verglichen wurde, zeigten beide Methoden gleichwertige Ergebnisse. Die zwei Modalitäten tendierten zwar zum Overstaging, wiesen aber einen hohen negativen prädiktiven Wert auf, sodass kein CRM-Befall übersehen wurde (266). Eine rezente Publikation von Ortega et al. beschreibt einen positiv prädiktiven Wert von 83,0%. Nach den Autoren ist dieser Wert zu niedrig, um eine neoadjuvante Therapie auf alleiniger Basis eines positiven CRM in der CT rechtfertigen zu können (267).

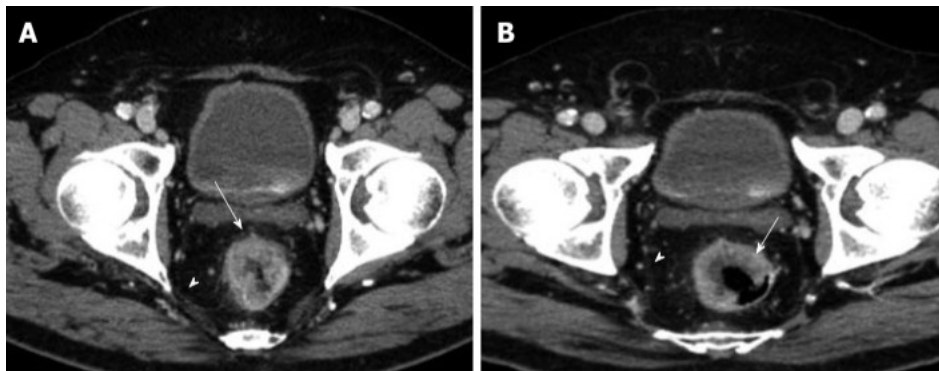


Abbildung 28: Darstellung einer Tumordinfiltration des perirektalen Fetts (Pfeil) der Mesorektalen Faszie (Pfeilspitze) auf einer axialen Aufnahme (A) und nach paraaxialer Rekonstruktion (B) (247)

5.5 N- Stadium

Normale Lymphknoten werden in der Regel nicht von der CT abgebildet, und sind vor allem im perirektalen Fettgewebe schwer zu identifizieren. Einerseits bedingt durch den Partialvolumeneffekt bei kleinen Lymphknoten, andererseits durch den höheren Fettgehalt normaler Lymphknoten. Ein metastatischer Befall zeigt sich als Lymphknotenvergrößerung und einer erhöhten Dichte in CT-Aufnahmen. Daher gilt die Zahl der detektierten LK als Marker der Tumoraggressivität (268).

In der Literatur reicht die Genauigkeit der MDCTs für das N-Staging von 78% bis 96% (251).

Wie die meisten bildgebenden Modalitäten ist die CT vor allem auf die Größenbeurteilung als Malignitätsmarker angewiesen, jedoch gibt es auch für die CT keinen Konsens bezüglich des idealen Cutoffs (248), dieser reicht in Studien von 3-10 mm (263) (269). Die alleinige Größenbeurteilung ist unspezifisch (248). Morphologische Kriterien sind zwar schwieriger zu beurteilen (135), können die Dignitätsbeurteilung aber vereinfachen, denn das zusätzliche Vorhandensein einer Asymmetrie oder Irregularität der LK-Kontur deutet meist auf eine Abnormalität (134).

Nach Kulinna et al. sind vor allem koronare Rekonstruktionen für die Identifikation vergrößerter Lymphknoten bedeutsam (263). MPR lassen genauere Messungen der Lymphknoten zu und erleichtern die Unterscheidung von Lymphknoten und kleinen perirektalen Gefäßen (242).

In einer Studie von Dar et al. betrug die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der CT für das LK-Staging bei einem Cutoff von 3 mm jeweils 84%, 77% und 87%. Die MDCT kann LK zwar einfach detektieren, jedoch ist die Unterscheidung von benignen und malignen LK schwierig (251). Sinha et al. berichten bei einem Cutoff von 5 mm von ähnlichen Werten (242).

Nach Pommeri et al. hängt der ideale Cutoff zusätzlich von der Therapiewahl ab, und unterscheidet sich für Patienten/Innen mit rein operativer Therapie von denen mit neoadjuvanter Behandlung. Wird der primäre Endpunkt als eine Genauigkeit von zumindest 70% oder mehr gewählt, liegt der ideale Wert bei jeweils 7 mm und 10 mm für mesorektale Lymphknoten. Der höhere Cutoff bei neoadjuvanter Therapie ist nach den Autoren auf das initial fortgeschrittenere Tumorstadium zurückzuführen, könnte aber auch durch den unterschiedlichen Zeitpunkt des Restagings mit der CT und der Pathologie erklärt werden (269).

5.6 Lokalrezidive

Derzeit gibt es noch keine Studien, die die MDCT hinsichtlich der Rezidiviendiagnose untersuchten (134).

Ältere Studien berichteten, dass die CT Lokalrezidive mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 82 bis 91% und 69 bis 72% detektieren kann (194).

Die Morphologie der Rezidive ähnelt der des Primärtumors. Abhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme nach der Operation oder der Radiotherapie können Ödeme oder Blutungen ein Rezidiv imitieren. Zusätzlich wird die Abgrenzung von neoplastischem Gewebe durch chronische, strahleninduzierte Veränderungen erschwert (134). Zudem wird die normale Beckenanatomie je nach Operationsverfahren mehr oder weniger zerstört. Bei einer APR verlagern sich die Beckenorgane nach posterior, während sich das Rektum bei der TAR nach anterior verlagern kann. Multiplanare Rekonstruktionen unterstützen dabei die korrekte anatomische Zuordnung (270).

Normale postoperative Veränderungen zeigen sich als eine Formation erhöhter Weichteildichte, die ein Stranding im angrenzenden Fettgewebe hervorrufen und über die Zeit schrumpfen kann (197). Zudem wird die Kontur der Weichteilformation in Folgeuntersuchungen eher schärfer. Die präsakrale Masse kann aber auch größenstationär bleiben und bis zu zwei Jahre nach der Operation, oder gar dauerhaft persistieren (270).

Eine kugelige Masse, die sich in konsekutiven Untersuchungen vergrößert bzw. eine veränderte Form aufweist, spricht für ein Rezidiv. Ist die Dignität, trotz morphologischer Beurteilung, unklar, kann eine CT-gezielten Biopsie in Erwägung gezogen werden (197).

5.7 Restaging

Die CT ist vielerorts die primäre bildgebende Methode für das Follow-Up, und wird vor allem zur Detektion von Lungen- und Lebermetastasen eingesetzt (194). Im Rahmen des Restagings wird daher meist eine Ganzkörper-CT durchgeführt.

Ob die CT eine geeignete Methode ist das T-Stadium nach neoadjuvanter Therapie zu beurteilen ist kontrovers.

In einer Studie von Lee et al. stimmte das T-Stadium in 61% mit dem pathologisch verifiziertem überein. Außerdem fanden die Autoren eine signifikante Korrelation des Downstagings in der CT mit dem pathologischen Tumorregressionsgrad (271). Im Gegensatz dazu zeigten Pomerri et al., dass die Genauigkeit der CT im T-Staging nur bei 37% liegt. Ein positiver CRM kann aber in 71% korrekt identifiziert werden (272).

De Jong et al. untersuchten 4 Studien mit insgesamt 278 Patienten/Innen im Rahmen einer Metaanalyse hinsichtlich des LK- Restagings. Dabei fanden sie eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von jeweils 60% und 66% (87). Single Center Studien berichten von einer Genauigkeit von 82% bei einem Cutoff von 10 mm, und 62% bei einem Cutoff von 5 mm (271).

5.7.1 Response Assessment

Das Ausmaß der pathologischen Tumorantwort kann nicht verlässlich von der CT evaluiert werden (273), und wird oft unterschätzt (274).

In einer Metaanalyse von de Jong et al. wurde eine gepoolte Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 21% für das Erkennen einer kompletten Tumorresponse mit Daten aus 4 Studien errechnet. Die CT kann eine komplette Tumorantwort eher ausschließen, als identifizieren. Studien, die die CT mit dem ERUS und MRT verglichen, behaupten sogar, dass das CT diesbezüglich die genaueste Methode sei (87).

Messungen anhand der herkömmlichen RECIST Kriterien korrelieren nicht mit dem pathologischen TRG, und werden auch auf CT- Bildern durch das irreguläre Wachstum der Rektumkarzinome limitiert (275).

Pomerrri et al. verglichen die Genauigkeit der CT-Volumetrie mit dem histopathologischen Regressionsgrad in einer prospektiven Studie, die 25 Patienten/Innen untersuchte. Dabei fanden sie heraus, dass volumetrische Messungen anhand modifizierter RECIST Kriterien die pathologische Tumorantwort nicht vorhersagen kann. Therapieentscheidungen sollten daher nicht nur auf volumetrischen Messungen basieren (276).

In einer retrospektiven Studie von Muroso et al., die 101 Patienten/Innen miteinbezog, korrelierte die CT-Volumetrie mit dem pathologischen Regressionsgrad und war sogar genauer als die MR-Volumetrie. Das CT konnte eine komplette Tumorantwort mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 61,4% vorhersagen (275).

5.8 Weitere Bildaufnahmetechniken

5.8.1 Perfusions-CT

Das Prinzip der Perfusions-CT entspricht großteils dem des DCE-MRT. Die zwei Modalitäten unterscheiden sich lediglich in deren Aufnahmetechniken, Eigenschaften der Kontrastmittel und dadurch auch in den Injektionsprotokollen. Die Beurteilung der Kinetik des Tracer- Uptakes erlaubt Aussagen über die Mikrovaskularität. Letztere gilt in der Forschung als Surrogatmarker für die frühe Tumorantwort, die noch vor sichtbarer Veränderung der Tumorgröße auftritt (277). Die größte Limitation der Perfusions-CT sind die zusätzliche Strahlendosis und der weitere Kontrastmittelbolus (278).

Es können sowohl Messungen des ganzen Tumorumfanges als auch Messungen eines bestimmten Tumoranteils, durchgeführt werden. Es ist noch fraglich, ob nekrotisches und fibrotisches Gewebe innerhalb eines Tumors überhaupt in die Messungen einbezogen werden soll, oder ob die Beurteilung eines sogenannten Tumor- „Hot Spots“ ausreicht (279).

Bellomi et al. zeigten, dass der Blutfluss, das Blutvolumen und das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt von Rektumkarzinomen deutlich höhere Werte aufweisen, als dieselben Werte in der normalen Organwand (280).

Hayano et al. fanden eine signifikante Korrelation des gemessenen Blutflusses mit Invasionstiefe, Differenzierung, Auftreten von Metastasen, sowie der Überlebensrate. Nach den Autoren sinkt der Blutfluss mit höherem Tumorstadium, wahrscheinlich durch die Kapillarkompression aufgrund eines erhöhten Druckes der interstitiellen Flüssigkeit und des soliden Tumorgewebes. Zum Zeitpunkt der Studie gab es aber noch keine bewiesene direkte Assoziation des Blutflusses mit der Angiogenese, es wurde aber gezeigt, dass dieser mit der Oxygenation korreliert (281).

Kierkels et al. zeigten, dass die Perfusions-CT und DCE-MRT vergleichbare Techniken für die Evaluation der Tumorperfusion, insbesondere des Ktrans, sind (277). Nach Sudarski et al. ist die intraindividuelle Variabilität für die Perfusions-CT sogar niedriger als für die DCE-MRT (278).

In einer Studie von Kino et al. waren das Spitzen-Blutvolumen 1-2 Wochen nach Beginn der neoadjuvanten Therapie und der Abfall der Tumorpermeabilität 6 Wochen nach Therapieabschluss ein verlässlicher Marker für eine komplette Tumorantwort. Wahrscheinlich induziert die Strahlentherapie inflammatorische Veränderungen, die das Blutvolumen und die Permeabilität in der frühen Therapiephase ansteigen lässt. Durch den

zytotoxischen bzw. antiangiogenetischen Effekt der Chemotherapie sinkt die Permeabilität im Verlauf der Therapie wieder (279). Janssen et al. zeigten, dass der Ktrans im Rahmen einer hypofraktionierten Radiotherapie ansteigt und auch auf ein besseres Therapieansprechen hinweisen kann (282).

Die Perfusions-CT kann nach Curvo-Semedo et al. bereits in Baseline Aufnahmen zwischen Therapierespondern und Non-Respondern differenzieren, denn Responder wiesen signifikant niedrigere Werte des Blutflusses und deutlich höhere Werte der mittleren Transitzeit auf (283).

5.8.2 Dual-Energy CT

Die Dual-Energy CT (DECT) wurde bereits in den 70er Jahren beschrieben, wurde aber erst kürzlich durch technische Fortschritte auch für klinische Anwendungen interessant (284).

Das Prinzip der DECT basiert auf der veränderten Abschwächung der Röntgenstrahlen bei der Anwendung zweier unterschiedlicher Energiespektren (285).

Die beiden Spektren werden entweder durch ein rapides Umschalten der Röhrenspannung (Single Source) oder von zwei zueinander orthogonalen Röhren (= Dual Source) simultan generiert. Meist werden Spannungen von jeweils 80kV und 140kV appliziert, da diese die größte Differenz und die geringste Überlappung der Spektren garantieren (286). Auf diesem Energielevel wird die Abschwächung vor allem vom photoelektrischen Effekt und der Compton-Streuung bestimmt (285). Der photoelektrische Effekt hängt hauptsächlich von der chemischen Ordnungszahl der ROI ab und dominiert bei Energien von bis zu 100kV, während der Compton-Effekt bei höheren Energien vorherrscht und von der physikalischen Dichte bestimmt wird. Durch die DECT können die Schwächungen fast unabhängig voneinander gemessen werden, was Aussagen über die Materialzusammensetzung erlaubt (287).

Außerdem besteht die Möglichkeit im Rahmen der Bildnachbearbeitung zusätzliche Eigenschaften subjektiv und objektiv zu beurteilen (256). So können beispielweise virtuell monochromatische Bilder, die das Gewebe bei einem bestimmten Energielevel der Röntgenstrahlen darstellen, aber auch Material- Dekompositions-Bilder, die Aussagen über die Jodkonzentration erlauben, betrachtet werden (288). Die Quantifizierung der Jodkonzentration gilt als Surrogatparameter der Organperfusion (287).

Eine Studie von Al-Najami et al. untersuchte, ob das DECT benigne von malignen Rektumtumoren unterscheiden kann. Dabei fanden sie einen signifikanten höheren effektiven Z-Wert für bösartige Läsionen. Zudem war die Jodkonzentration in malignem Gewebe höher als in benignem, jedoch erreichte dieser Wert keine statistische Signifikanz (289).

Es wurde gezeigt, dass die Jodkonzentration in befallenen Lymphknoten deutlich niedriger ist. Nach Kato et al. kann die DECT die Differenzierung gutartiger und bösartiger Lymphknoten verbessern, vor allem bei unklarem Befund im konventionellen CT (290). Liu et al. zeigten, dass die normalisierte Jodkonzentration - die Jodkonzentration der Lymphknoten in Bezug auf die Jodkonzentration in Arterien - in Kombination mit der Knotengröße die Dignität beurteilen kann (291).

Eine weitere Publikation von Al- Najami et al. zeigte, dass die DECT maligne Lymphknoten mit einer Sensitivität von 71% detektiert kann. Lymphknoten können besser auf monochromen Abbildungen höherer Energielevel visualisiert werden. Zudem erleichtern farbüberlagerte Bilder die makroskopische Beurteilung. Trotzdem war die Performance der DECT nicht besser als die des MRTs (284).

Die DECT kann die Differenzierung von benignem und malignem Gewebe erleichtern, jedoch sind weitere prospektive Studien notwendig, um den klinischen Benefit beurteilen zu können (256).

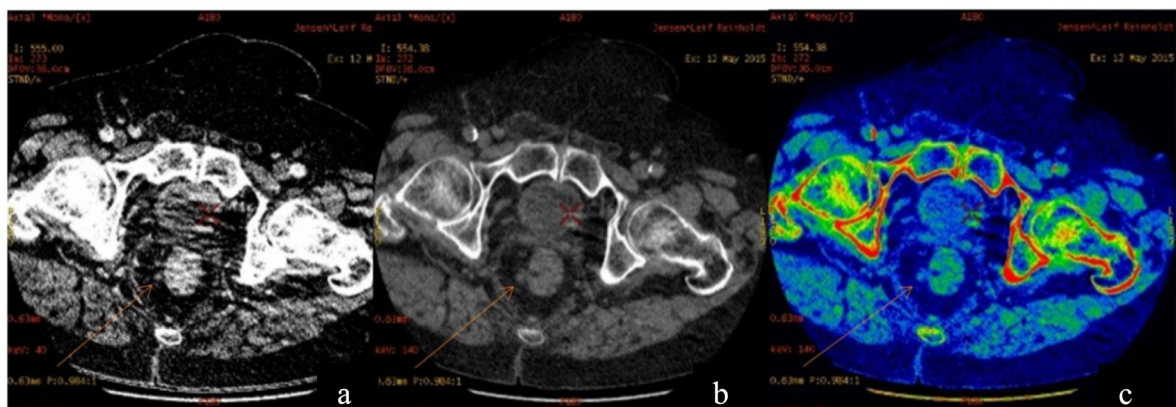


Abbildung 29: Darstellung eines Lymphknotens auf monochromatischen Bildern bei einem Energielevel von jeweils (a) 40 KeV und (b) 140 KeV; c: farbüberlagerte Darstellung (284)

6 Diskussion

In einer Vielzahl an Studien wurde der Stellenwert der Bildgebung hinsichtlich des Rektumkarzinoms untersucht. Die Abgrenzung zu Kolonkarzinomen ist nicht immer gegeben, variiert in den einzelnen Studien und hängt vor allem von der untersuchten Modalität ab. Nuklearmedizinische Verfahren können die konventionelle Bildgebung zwar unterstützen, wurden aber nicht im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Die aktuell am meisten untersuchten Verfahren sind der ERUS, das MRT und die CT. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem lokalen Tumorstaging und dem Response Assessment.

Zu den Hauptaufgaben der diagnostischen Bildgebung zählen, neben der Beurteilung der lokalen und distalen Tumorausbreitung, das Beschreiben von Prognosefaktoren, sowie die Bereitstellung eines gewissen Leitfadens für die Chirurgie. Radiologische Verfahren sind ein essentieller Bestandteil der Therapieplanung und sollen Hochrisikopatienten/Innen identifizieren, die von einer aggressiveren Therapiestrategie profitieren würden bzw. diejenigen Patienten/Innen erkennen, die einer organerhaltenden Therapie zugeführt werden können.

Die meist untersuchte Methode ist das MRT, welche zurzeit als die ideale Staging-Methode gilt und auch von den meisten Guidelines empfohlen wird. Die ausgezeichnete anatomische Auflösung erlaubt nicht nur die exakte Beurteilung der mesorektalen Faszie, sondern auch der Tiefeninfiltration und der Subklassifikation der einzelnen Tumorstadien, sowie die Beurteilung tiefsitzender Tumore. Zudem können zahlreiche weitere Prognosefaktoren identifiziert werden.

Die Wertigkeit des endorektalen Ultraschalls liegt vor allem in der Beurteilung früher Tumorstadien. Die hohe örtliche Auflösung erlaubt die akkurate Differenzierung der einzelnen Wandschichten, ist aber zugleich auch der limitierende Faktor. Die Evaluation fortgeschrittener Tumorstadien ist suboptimal, und der zirkumferentielle Resektionsrand kann nicht akkurat dargestellt werden.

Im Gegensatz dazu erreicht die CT die höchste Wertigkeit in der Detektion fortgeschrittener Tumorstadien und Metastasen. Jedoch wird diese nur von einer geringen Anzahl rezenter Studien untersucht, was den Vergleich mit anderen Modalitäten erschwert. Der Großteil der Literatur stammt aus den 80er und 90er Jahren, oder bezieht sich rein auf Kolonkarzinome. Dennoch wird die CT immer wieder, aufgrund der hohen Verfügbarkeit und der kurzen Untersuchungsdauer, als kostengünstige Alternative des MRTs diskutiert. Zudem steigert der Einsatz multiplanarer Rekonstruktionen die Genauigkeit der Beurteilung der Tiefeninfiltration und der mesorektalen Faszie.

Keine der drei Modalitäten erlaubt die akkurate und verlässliche Beurteilung des Lymphknotenstatus.

Ein Großteil der aktuellen Studien untersuchte die Wertigkeit der Bildgebung bezüglich der Beurteilung der Therapieantwort. Morphologische Parameter scheinen vor allem für die Identifikation einer kompletten Tumorantwort unzureichend, sodass funktionelle Methoden immer mehr in den Vordergrund treten. Diesbezüglich werden neben einigen morphologischen Parametern, vor allem diffusionsgewichtete Sequenzen mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht. Letztere werden daher bereits von der ESGAR empfohlen.

Daneben werden zahlreiche andere Techniken untersucht, deren Einsatz im Moment noch auf die Forschung beschränkt ist.

7 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Becken, Pelvis, Beckenhöhle, Cavitas pelvis. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 19th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012. p. 601–95.
2. Hafferl A, Thiel W. Becken, Pelvis. In: *Lehrbuch der Topographischen Anatomie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1969. p. 558–680.
3. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al. Rektum und Analkanal. In: *Duale Reihe Anatomie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 719–27.
4. Kreis ME, Straßburg J, editors. *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015.
5. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2015.
6. Mescher AL. Digestive Tract. In: *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 13th ed. New York: McGraw Hill Education; 2013. p. 289–320.
7. Lüllmann-Rauch R. Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal. In: Lüllmann-Rauch R, editor. *Taschenlehrbuch Histologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 411–37.
8. Schäfer A-O, Langer M. *MRI of Rectal Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
9. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus Innere Organe*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Gerald H, Kreipe H. *Pathologie*. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1062 p.
11. Aigner KR, Stephens FO. *Onkologie Basiswissen*. 1. Auflage. Aigner KR, Stephens FO, editors. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016.
12. Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 5. Auflage. Elsevier; 2012.
13. Herold G, editor. *Innere Medizin 2016*. Köln: Dr. Gerd Herold; 2016. 1006 p.
14. Sailer M, Aigner F, Hetzer F, editors. *Expertise Allgemein- Und Viszeralchirurgie Koloproktologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. 368 p.
15. Hackl M, Ihle P. *Krebserkrankungen in Österreich 2018 [Internet]*. Wien: Statistik Austria; 2018. 189 p. Available from:

- http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
16. Siewert JR, Allgöwer M, Brauer RB, Stein HJ. Chirurgie. 9. Auflage. Siewert JR, Stein HJ, editors. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
 17. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw Hill Education; 2015.
 18. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9. Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
 19. Schumpelick V, Willis S. Rektumkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, editors. Onkologische Chirurgie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 713–34.
 20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1 [Internet]. AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. 2019 [cited 2019 Jun 4]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf
 21. Prinz C. Basiswissen Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. 183–187 p.
 22. Winder T. Rektumkarzinom. In: Karl- Anton K, Beyer J, editors. Hämatologie und Onkologie. Georg Thieme Verlag; 2016.
 23. Balyasnikova S, Haboubi N, Moran B, Brown G. Histopathological and radiological reporting in rectal cancer: concepts and controversies, facts and fantasies. Tech Coloproctol. 2017;21(1):15–23.
 24. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer : Imaging in Management 1. 2000;21287:419–30.
 25. Rastogi R, GL M, Gupta Y, Sinha P, Kumar Das P, Chaudhary M, et al. CT or MRI Which is better for Rectal Cancer Imaging? Color Cancer Open Access. 2016;2(3):2–4.
 26. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017. p. 251–74.
 27. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: Problems in pathologic staging of colon cancer. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(3):318–24.

28. Glynn-Jones R, Brown G, Chau I, Moran BJ. Colon and rectum. In: O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, et al., editors. *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 308–26.
29. Denost Q, Rullier E. Intersphincteric Resection Pushing the Envelope for Sphincter Preservation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017 Nov 27;30(05):368–76.
30. Goldberg J, Bleday R. Cancer of the Rectum. In: Zinner MJ, Ashley SW, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 12th ed. McGraw Hill Medical; 2013. p. 833–67.
31. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Mar 2];27(8):1386–422. Available from:
<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw235>
32. Worrall SF. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, O'Sullivan B, Mason M, Asamura H, et al., editors. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
33. Kakar S, Shi C, Berho ME, K. Driman D, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. 2017.
34. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V, Kjellmo Å, Tveit KM, Nesbakken A. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2009 Jan 8;48(3):328–42.
35. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC; 2009.
36. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: A meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1255–65.
37. Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett*. 2014;7(1):10–6.
38. Rink AD, Ziech MLW, Stoker J, Kreitner K-F, Wildberger J-E, Tan RGHB-. *Rektum und Anus*. In: Adamek HE, Lauenstein TC, editors. *MRT in der Gastroenterologie*. Georg Thieme Verlag; 2010. p. 186–217.
39. Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur*

- J Surg Oncol. 2010;36(5):470–6.
40. Paolantonio P, Dromain C. Imaging of Small Bowel, Colon and Rectum. De Cecco CN, Laghi A, editors. Imaging of Small Bowel, Colon and Rectum. Milan: Springer Milan; 2014. 1–182 p. (A-Z Notes in Radiological Practice and Reporting).
 41. Meyenberger C, Fantin AC, Schuler A. Anorektale Endosonographie und perineale Sonographie. In: Seitz K, Schuler A, Gerhard Rettenmaier, editors. Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 877–90.
 42. Skandarajah AR, Tjandra JJ. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. ANZ J Surg. 2006;76(6):497–504.
 43. Kim MJ. Transrectal ultrasonography of anorectal diseases: advantages and disadvantages. Ultrasonography. 2014 Nov 19;34(1):19–31.
 44. Nuernberg D, Saftoiu A, Barreiros A, Burmester E, Ivan E, Clevert D-A, et al. EFSUMB Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound Part 3: Endorectal, Endoanal and Perineal Ultrasound. Ultrasound Int Open. 2019 Jan 5;05(01):E34–51.
 45. Annema JT, Beyer T, Bittmann I, Burmester E, Dollhopf M, Faiss S, et al. Kursbuch Endosonografie. Janssen C, Gottschalk U, Schachschal G, Dietrich CF, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. 429 p.
 46. Sailer M, Allgayer H, Dietrich CF. Endoanale und endorektale Sonographie. In: Dietrich CF, editor. Endosonographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 390–414.
 47. Solan P, Davis B. Anorectal anatomy and imaging techniques. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(4):701–12.
 48. Gress FG, Savides TJ, editors. Endoscopic Ultrasonography. 2nd ed. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
 49. Samdani T, Garcia-Aguilar J. Imaging in Rectal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014 Jan;23(1):59–77.
 50. Ustundag Y, Fusaroli P. Are rigid probes sufficient to provide reliable data for rectal cancer staging? Endosc Ultrasound. 2015;4(3):270.
 51. Tsung PC, Park JH, Kim YS, Kim SY, Park WW, Kim HT, et al. Miniprobe endoscopic ultrasonography has limitations in determining the T stage in early colorectal cancer. Gut Liver. 2013;7(2):163–8.
 52. Edelman BR, Weiser MR. Endorectal ultrasound: Its role in the diagnosis and treatment of rectal cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2008;21(3):167–77.

53. Krajewski KM, Kane RA. Ultrasound Staging of Rectal Cancer. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2008;29(6):427–32.
54. Kav T. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World J Gastroenterol*. 2010;16(6):691.
55. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):254–65.
56. Marusch F, Ptok H, Sahm M, Schmidt U, Ridwelski K, Gastinger I, et al. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma – do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*. 2011 May 13;43(05):425–31.
57. Goertz RS, Fein M, Sailer M. Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(7):1125–9.
58. Gleeson FC. EUS in Rectal Cancer. In: Hawes RH, Flockens P, Varadarajulu S, editors. *Endosonography*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 260–8.
59. Beets-Tan RGH, Beets GL. Local staging of rectal cancer: A review of imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1012–9.
60. Marone P, Bellis M de, D'Angelo V, Delrio P, Passananti V, Girolamo E Di, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(7):688.
61. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1221–9.
62. Zorcolo L, Fantola G, Cabras F, Marongiu L, D'Alia G, Casula G. Preoperative staging of patients with rectal tumors suitable for transanal endoscopic microsurgery (TEM): Comparison of endorectal ultrasound and histopathologic findings. *Surg Endosc*. 2009;23(6):1384–9.
63. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RGH, Boelens PG, Valentini V, Van De Velde CJ, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):469–75.
64. Santoro GA, Gizzi G, Pellegrini L, Battistella G, Di Falco G. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(11):1837–43.
65. Boot J, Gomez-Munoz F, Beets-Tan RGH. Bildgebung des Rektumkarzinoms.

- Radiologe. 2019 Sep 28;59(9):799–803.
66. Harewood GC, Kumar KS, Clain JE, Levy MJ, Nelson H. Clinical implications of quantification of mesorectal tumor invasion by endoscopic ultrasound: All T3 rectal cancers are not equal. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(7):750–5.
 67. Muñoz E, Granero-Castro P, Frasson M, Escartin J, Esclapez P, Campos S, et al. Modified Wong's classification improves the accuracy of rectal cancer staging by endorectal ultrasound and MRI. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(12):1332–8.
 68. Jürgensen C, Teubner A, Habeck JO, Diener F, Scherübl H, Stölzel U. Staging of rectal cancer by EUS: Depth of infiltration in T3 cancers is important. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):325–8.
 69. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Jul;4(2):124–32.
 70. Glasgow SC. Advancing Dr Wong's vision for evaluating rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(12):1325–6.
 71. Esclapez P, Garcia-Granero E, Flor B, García-Botello S, Cervantes A, Navarro S, et al. Prognostic heterogeneity of endosonographic T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):685–91.
 72. Zhong G, Xiao Y, Zhou W, Pan W, Zhu Q, Zhang J, et al. Value of endorectal ultrasonography in measuring the extent of mesorectal invasion and substaging of T3 stage rectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5657–63.
 73. Rafaelsen SR, Vagn-Hansen C, Sørensen T, Pløen J, Jakobsen A. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging measurement of extramural tumor spread in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):5021–6.
 74. Granero-Castro P, Muñoz E, Frasson M, García-Granero A, Esclapez P, Campos S, et al. Evaluation of Mesorectal Fascia in Mid and Low Anterior Rectal Cancer Using Endorectal Ultrasound Is Feasible and Reliable. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jun;57(6):709–14.
 75. Tsai C, Hague C, Xiong W, Raval M, Karimuddin A, Brown C, et al. Evaluation of endorectal ultrasound (ERUS) and MRI for prediction of circumferential resection margin (CRM) for rectal cancer. *Am J Surg*. 2017;213(5):936–42.
 76. Phang PT, Gollub MJ, Loh BD, Nash GM, Temple LK, Paty PB, et al. Accuracy of endorectal ultrasound for measurement of the closest predicted radial mesorectal margin for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(1):59–64.
 77. Li L, Chen S, Wang K, Huang J, Liu L, Wei S, et al. Diagnostic value of endorectal

- ultrasound in preoperative assessment of lymph node involvement in colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(8):3485–91.
78. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1520–5.
79. Cârțână ET, Gheonea DI, Săftoiu A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1756.
80. Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, et al. Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(4):896–903.
81. Uberoi A, Bhutani M. Has the role of EUS in rectal cancer staging changed in the last decade? *Endosc Ultrasound.* 2018;7(6):366.
82. Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. How Can We Identify Pathologic Complete Responders After Chemoradiotherapy? In: Valentini V, Schmoll H-J, van de Velde CJH, editors. *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer.* 2nd ed. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 107–11.
83. Marone P, de Bellis M, Avallone A, Delrio P, di Nardo G, D'Angelo V, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in staging and restaging patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(10):666–70.
84. Gavioli M, Bagni A, Piccagli I, Fundaro S, Natalini G. Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(8):1075–83.
85. Kye BH, Kim HJ, Kim G, Kim JG, Cho HM. Multimodal assessments are needed for restaging after neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):561–6.
86. Zhao R, Wang H, Zhou Z, Zhou Q, Mulholland MW. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: A systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):388–95.
87. De Jong EA, Ten Berge JCEM, Dwarkasing RS, Rijkers AP, Van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surg (United States).* 2016;159(3):688–99.

88. Memon S, Lynch AC, Bressel M, Wise AG, Heriot AG. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Color Dis.* 2015;17(9):748–61.
89. Fernández-Esparrach G, Alberghina N, Subtil JC, Vázquez-Sequeiros E, Florio V, Zozaya F, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is highly accurate for the diagnosis of perirectal recurrence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(5):469–73.
90. Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg.* 2006;192(1):89–97.
91. Pinto RA, Corrêa Neto IJF, Nahas SC, Rizkalah Nahas CS, Sparapan Marques CF, Ribeiro Junior U, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasound for staging early extraperitoneal rectal neoplasms. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(5):488–96.
92. Giovannini M. Contrast-Enhanced and 3-Dimensional endoscopic ultrasonography. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(4):845–58.
93. Murad-Regadas SM, Regadas FSP, Rodrigues L V., Barreto RGL, Monteiro FCC, Landim BB, et al. Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: Preliminary results. *Surg Endosc.* 2009;23(6):1286–91.
94. Kolev NY, Tonev AY, Ignatov VL, Zlatarov AK, Bojkov VM, Kirilova TD, et al. The role of 3-D endorectal ultrasound in rectal cancer: Our experience. *Int Surg.* 2014;99(2):106–11.
95. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2013 Apr 19;34(03):238–53.
96. Waage JER, Rafaelsen SR, Borley NR, Havre RF, Gubberud ET, Leh S, et al. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Inter- and Intraobserver Reproducibility. *Ultraschall Med.* 2015;36(6):611–7.
97. Waage JER, Havre RF, Ødegaard S, Leh S, Eide GE, Baatrup G. Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours. *Color Dis.* 2011;13(10):1130–7.
98. Waage JER, Bach SP, Pfeffer F, Leh S, Havre RF, Ødegaard S, et al. Combined

- endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer. *Color Dis.* 2015;17(1):50–6.
99. Waage JER, Leh S, Røsler C, Pfeffer F, Bach SP, Havre RF, et al. Endorectal ultrasonography, strain elastography and MRI differentiation of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Color Dis.* 2015;17(2):124–31.
 100. Chen L Da, Wang W, Xu JB, Chen JH, Zhang XH, Wu H, et al. Assessment of rectal tumors with shear-wave elastography before surgery: Comparison with endorectal US. *Radiology.* 2017;285(1):279–92.
 101. Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2017 Aug 13;38(04):e16–47.
 102. Wang Y, Li L, Wang YXJ, Cui NY, Zou SM, Zhou CW, et al. Time-intensity curve parameters in rectal cancer measured using endorectal ultrasonography with sterile coupling gels filling the rectum: Correlations with tumor angiogenesis and clinicopathological features. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
 103. Cartana E-T, Gheonea D, Cherciu I, Streața I, Uscatu C-D, Nicoli E-R, et al. Assessing tumor angiogenesis in colorectal cancer by quantitative contrast-enhanced endoscopic ultrasound and molecular and immunohistochemical analysis. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(3):175.
 104. Lu M, Yan B, Song J, Ping W, Yue LX, Song B. Double-contrast-enhanced sonography for diagnosis of rectal lesions with pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2014;33(4):575–83.
 105. Bhoday J, Balyasnikova S, Wale A, Brown G. How Should Imaging Direct/Orient Management of Rectal Cancer? *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(5):297–312.
 106. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, et al. High-Resolution MRI of the Anatomy Important in Total Mesorectal Excision of the Rectum. *Am J Roentgenol.* 2004;182(2):431–9.
 107. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, et al. High-Resolution MRI of the Anatomy Important in Total Mesorectal Excision of the Rectum. *Am J Roentgenol.* 2004 Feb;182(2):431–9.
 108. Taylor FGM, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1827–35.

109. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Correction to: Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018;1.
110. Ye F, Zhang H, Liang X, Ouyang H, Zhao X, Zhou C. JOURNAL CLUB: Preoperative MRI Evaluation of Primary Rectal Cancer: Intrasubject Comparison With and Without Rectal Distention. *Am J Roentgenol.* 2016 Jul;207(1):32–9.
111. Stijns RCH, Scheenen TWJ, De Wiit JHW, Fütterer JJ, Beets-Tan RGH. The influence of endorectal filling on rectal cancer staging with MRI. *Br J Radiol.* 2018;91(1089).
112. Kim SH, Lee JM, Lee MW, Kim GH, Han JK, Choi BI. Sonography Transmission Gel as Endorectal Contrast Agent for Tumor Visualization in Rectal Cancer. *Am J Roentgenol.* 2008 Jul;191(1):186–9.
113. Çolakoglu H, Peker E, Erden A, Erden I, GeÇim E, Savas B. Rectal cancer confined to the bowel wall: The role of 3 Tesla phased-array MR imaging in T categorization. *Br J Radiol.* 2018;91(1082):1–7.
114. Horvat N, Rocha CCT, Oliveira BC, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of rectal cancer: Tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics.* 2019;39(2):367–87.
115. Kaur H, Choi H, You YN, Rauch GM, Jensen CT, Hou P, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. *RadioGraphics.* 2012 Mar;32(2):389–409.
116. van der Pol CB, Shabana WM, McInnes MD, Schieda N. High-resolution T2-weighted (T2W) oblique plane turbo spin-echo (TSE) MRI for rectal adenocarcinoma staging. *Clin Imaging.* 2015 Jul;39(4):627–31.
117. Delli Pizzi A, Basilico R, Cianci R, Seccia B, Timpani M, Tavoletta A, et al. Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice. *Insights Imaging.* 2018;9(4):405–12.
118. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: Recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2522–31.

119. Gollub MJ, Arya S, Beets-Tan RG, DePrisco G, Gonen M, Jhaveri K, et al. Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients: Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017. *Abdom Radiol*. 2018;43(11):2893–902.
120. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *Am J Roentgenol*. 2015 Jul;205(1):W42–55.
121. Maas M, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Beets GL, Backes W, Vliegen RFA, et al. T-staging of rectal cancer: Accuracy of 3.0 Tesla MRI compared with 1.5 Tesla. *Abdom Imaging*. 2012;37(3):475–81.
122. Merkle EM, Dale BM. Abdominal MRI at 3.0 T: The basic revisited. *Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1524–32.
123. Brown G, Daniels IR, Richardson C, Revell P, Peppercorn D, Bourne M. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol*. 2005;78(927):245–51.
124. Zhang G, Cai YZ, Xu GH. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(8):789–99.
125. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014;22(2):165–90.
126. Corines MJ, Nougaret S, Weiser MR, Khan M, Gollub MJ. Gadolinium-Based Contrast Agent During Pelvic MRI. *Dis Colon Rectum*. 2018 Feb;61(2):193–201.
127. Jao S-Y, Yang B-Y, Weng H-H, Yeh C-H, Lee L-W. Evaluation of gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of local staging in rectal cancer. *Color Dis*. 2010;12(11):1139–48.
128. Gollub MJ, Lakhman Y, McGinty K, Weiser MR, Sohn M, Zheng J, et al. Does Gadolinium-Based Contrast Material Improve Diagnostic Accuracy of Local Invasion in Rectal Cancer MRI? A Multireader Study. *Am J Roentgenol*. 2015 Feb;204(2):W160–7.
129. Prezzi D, Goh V. Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging: Imaging Beyond Morphology. *Clin Oncol*. 2016;28(2):83–92.
130. Bardakcioglu O, Berho M, Dietz D, Farkas L, Fleming F, Herzig D, et al. The National Accreditation Program for Rectal Cancer Standards Manual. Chicago: American College of Surgeons; 2017.
131. Al-Sukhni E, Messenger DE, Charles Victor J, McLeod RS, Kennedy ED. Do MRI

- reports contain adequate preoperative staging information for end users to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1148–55.
132. Brown PJ, Rossington H, Taylor J, Lambregts DMJ, Morris E, West NP, et al. Standardised reports with a template format are superior to free text reports: the case for rectal cancer reporting in clinical practice. *Eur Radiol*. 2019;5121–8.
 133. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmockler S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212–23.
 134. Gore RM, Levine MS, editors. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 4th ed. Elsevier Saunders; 2015.
 135. Elsayes KM, editor. *Cross-Sectional Imaging of the Abdomen and Pelvis*. New York: Springer; 2015.
 136. Federle MP. Rectal Carcinoma. In: Federle MP, Raman SP, editors. *Diagnostic Imaging: Gastrointestinal*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 530–3.
 137. Taylor F. Proforma-based reporting in rectal cancer. *Cancer Imaging*. 2010;10(1A):S142–50.
 138. Chand M, Yu S, Swift RI, Brown G. Mucinous carcinoma of the rectum: A distinct clinicopathological entity. *Tech Coloproctol*. 2014;18(4):335–44.
 139. Miyakita H, Sadahiro S, Ogimi T, Saito G, Okada K, Tanaka A, et al. Mucinous components assessed by magnetic resonance imaging in primary rectal cancer tissue before and after chemoradiotherapy and tumor response. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(8):1135–8.
 140. Kim MJ, Park JS, Park S Il, Kim NK, Kim JH, Moon HJ, et al. Accuracy in differentiation of mucinous and nonmucinous rectal carcinoma on MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(1):48–55.
 141. Yu SKT, Chand M, Tait DM, Brown G. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer*. 2014;50(5):920–7.
 142. Battersby NJ, Moran B, Yu S, Tekkis P, Brown G. MR imaging for rectal cancer: The role in staging the primary and response to neoadjuvant therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(6):703–19.

143. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003;90(3):355–64.
144. Dieguez A. Rectal cancer staging: Focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging.* 2013;13(2):277–97.
145. Poulsen LØ, Yilmaz MK, Oddershede L, Bøgsted M, Holt G, Eld M, et al. Is the accuracy of preoperative MRI stage in rectal adenocarcinoma influenced by tumour height? *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2018;57(6):728–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1433319>
146. Chand M, Brown G. How Can We Identify Tumour Penetration? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 71–7.
147. Patel UB, Brown G, Rutten H, West N, Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2842–52.
148. Balyasnikova S, Read J, Tait D, Wotherspoon A, Swift I, Cunningham D, et al. The results of local excision with or without postoperative adjuvant chemoradiotherapy for early rectal cancer among patients choosing to avoid radical surgery. *Color Dis.* 2017;19(2):139–47.
149. Ortega CD, Perez RO. Role of magnetic resonance imaging in organ-preserving strategies for the management of patients with rectal cancer. *Insights Imaging.* 2019;10(1).
150. Balyasnikova S, Read J, Wotherspoon A, Rasheed S, Tekkis P, Tait D, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution MRI as a method to predict potentially safe endoscopic and surgical planes in patients with early rectal cancer. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1).
151. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: a plea to the UICC and AJCC. *Color Dis.* 2017 Mar;19(3):310–310.
152. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004 Nov 1;54(6):295–308.
153. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al.

- ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Mar 2];23(10):2479–516. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mds236>
154. Shen L, Sun Y, Zhang H, Zhang J, Deng W, Wang Y, et al. T3 subclassification using the EMD/mesorectum ratio predicts neoadjuvant chemoradiation outcome in T3 rectal cancer patients. *Br J Radiol*. 2018 Jan;91(1081):20170617.
 155. Brown G. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the MERCURY study. *Radiology*. 2007;243(1):132–9.
 156. Park SH. Degree of Error of Thin-Section MR in Measuring Extramural Depth of Tumor Invasion in Patients with Rectal Cancer. *Radiology*. 2008 Feb;246(2):647–8.
 157. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: A prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253(4):711–9.
 158. Wong EMF, Lai BMH, Fung VKP, Cheung HYS, Ng WT, Law ALY, et al. Limitation of radiological T3 subclassification of rectal cancer due to paucity of mesorectal fat in Chinese patients. *Hong Kong Med J*. 2014;20(5):366–70.
 159. Kim YW, Cha SW, Pyo J, Kim NK, Min BS, Kim MJ, et al. Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: A prospective comparison study. *World J Surg*. 2009;33(9):1952–60.
 160. Barbaro B. How Can We Better Identify Mesorectal Fascia Involvement? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 79–85.
 161. Brown G. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: Prospective observational study. *Br Med J*. 2006;333(7572):779–82.
 162. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, Che S, Xie L, Fu W. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*. 2014;31(2):123–34.
 163. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):872–9.

164. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The mercury II study. *Ann Surg.* 2016;263(4):751–60.
165. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E, Brown G, Holm T, Quirke P, et al. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol.* 2009;10(12):1207–11.
166. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”? *Radiology.* 2013 Aug;268(2):330–44.
167. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol.* 2009;19(3):643–50.
168. Salerno G V., Daniels IR, Moran BJ, Heald RJ, Thomas K, Brown G. Magnetic resonance imaging prediction of an involved surgical resection margin in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(4):632–9.
169. Shihab OC, How P, West N, George C, Patel U, Quirke P, et al. Can a novel MRI staging system for low rectal cancer aid surgical planning? *Dis Colon Rectum.* 2011;54(10):1260–4.
170. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1721–6.
171. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. *Am J Roentgenol.* 2008 Nov;191(5):1517–22.
172. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Oct 11;95(2):229–36.
173. Chand M, Swift RI, Tekkis PP, Chau I, Brown G. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(1):19–25.
174. Tripathi P, Rao SX, Zeng MS. Clinical value of MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer. *J Dig Dis.* 2017 Jan;18(1):2–12.
175. Hunter C, Brown G. Pre-operative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep 12;10(9):1011–25.

176. Sohn B, Lim J seok, Kim H, Myoung S, Choi J, Kim NK, et al. MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer. *Eur Radiol.* 2015;25(5):1347–55.
177. Liu L, Liu M, Yang Z, He W, Wang Z, Jin E. Correlation of MRI-detected extramural vascular invasion with regional lymph node metastasis in rectal cancer. *Clin Imaging [Internet]*. 2016;40(3):456–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.01.007>
178. Yu J, Huang DY, Xu HX, Li Y, Xu Q. Correlation between magnetic resonance imaging-based evaluation of extramural vascular invasion and prognostic parameters of T3 stage rectal cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(4):537–42.
179. Beets-Tan RGH. Pretreatment MRI of lymph nodes in rectal cancer: An opinion-based review. *Color Dis.* 2013;15(7):781–4.
180. Engelen SME, Beets-Tan RGH, Lahaye MJ, Kessels AGH, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: Preoperative assessment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(7):776–81.
181. Kim DJ, Chung JJ, Yu JS, Cho ES, Kim JH. Evaluation of lateral pelvic nodes in patients with advanced rectal cancer. *Am J Roentgenol.* 2014;202(6):1245–55.
182. Brown G. Relevance of magnetic resonance imaging-detected pelvic sidewall lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg.* 2011;98(12):1798–804.
183. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227(2):371–7.
184. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: Are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol.* 2004;52(1):78–83.
185. Gröne J, Loch FN, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(1):146–53.
186. Park JS, Jang YJ, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: Node-for-Node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(1):32–8.

187. Maas M, Beets-Tan RGH. How Can We Identify Nodal Involvement and Extramural Vascular Invasion? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 87–92. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43217-5_11
188. Philips BWJ, Stijns RCH, Rietsch SHG, Brunheim S, Barentsz JO, Fortuin AS, et al. USPIO-enhanced MRI of pelvic lymph nodes at 7-T: preliminary experience. *Eur Radiol*. 2019;
189. Koh DM, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, et al. Rectal Cancer: Mesorectal Lymph Nodes at MR Imaging with USPIO versus Histopathologic Findings - Initial Observations. *Radiology*. 2004;231(1):91–9.
190. Lahaye MJ, Engelen SME, Kessels AGH, De Bruïne AP, Von Meyenfeldt MF, Van Engelshoven JMA, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: Predictive criteria. *Radiology*. 2008;246(3):804–11.
191. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, Kessels AGH, Bakers FCH, Cappendijk VC, et al. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg*. 2011;253(3):539–45.
192. Lambregts DMJ, Heijnen LA, Maas M, Rutten IJG, Martens MH, Backes WH, et al. Gadofosveset-enhanced MRI for the assessment of rectal cancer lymph nodes: Predictive criteria. *Abdom Imaging*. 2013;38(4):720–7.
193. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Martens MH, Maas M, Bakers FCH, Cappendijk VC, et al. Performance of gadofosveset-enhanced MRI for staging rectal cancer nodes: Can the initial promising results be reproduced? *Eur Radiol*. 2014;24(2):371–9.
194. Sinaei M, Swallow C, Milot L, Moghaddam PA, Smith A, Atri M. Patterns and Signal Intensity Characteristics of Pelvic Recurrence of Rectal Cancer at MR Imaging. *RadioGraphics*. 2013 Sep;33(5):E171–87.
195. Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. How Can We Identify Local Relapse? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 113–9.
196. Messiou C, Chalmers AG, Boyle K, Wilson D, Sagar P. Pre-operative MR assessment of recurrent rectal cancer. *Br J Radiol*. 2008;81(966):468–73.
197. Tan PL, Chan CLH, Moore NR. Radiological appearances in the pelvis following rectal cancer surgery. *Clin Radiol*. 2005;60(8):846–55.
198. Torkzad MR, Kamel I, Halappa VG, Beets-Tan RGH. Magnetic Resonance Imaging of Rectal and Anal Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014 Feb;22(1):85–

- 112.
199. Dresen RC, Kusters M, Daniels-Gooszen AW, Cappendijk VC, Nieuwenhuijzen GAP, Kessels AGH, et al. Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: Prediction with preoperative MR imaging. *Radiology*. 2010;256(1):143–50.
 200. Moran B, Brown G, Cunningham D, Daniels I, Heald R, Quirke P, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: “y” “u” and “p” need “mr” and “ct.” *Color Dis*. 2008;10(3):242–3.
 201. Simpson GS, Eardley N, McNicol F, Healey P, Hughes M, Rooney PS. Circumferential resection margin (CRM) positivity after MRI assessment and adjuvant treatment in 189 patients undergoing rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(5):585–90.
 202. Lambregts DMJ, Boellaard TN, Beets-Tan RGH. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1).
 203. Barbaro B, Vitale R, Leccisotti L, Vecchio FM, Santoro L, Valentini V, et al. Restaging locally advanced rectal cancer with mr imaging after chemoradiation therapy. *Radiographics*. 2010;30(3):699–716.
 204. Vliegen RFA, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: Accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology*. 2008;246(2):454–62.
 205. Van Der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RGH, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101–12.
 206. Heijnen LA, Maas M, Beets-Tan RG, Berkhof M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(6):1157–62.
 207. Horvat N, Hope TA, Pickhardt PJ, Petkovska I. Mucinous rectal cancer: concepts and imaging challenges. *Abdom Radiol*. 2019;(0123456789).
 208. Siddiqui MRS, Gormly KL, Bhoday J, Balyanskova S, Battersby NJ, Chand M, et al. Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers

- to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG). *Clin Radiol*. 2016;71(9):854–62.
209. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, Wotherspoon A, Mendes LST, Balyasnikova S, et al. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;117(10):1478–85.
210. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3753–60.
211. Deprisco G. MRI Local Staging and Restaging in Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(3):194–200.
212. Siddiqui MRS, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol*. 2016;22(37):8414–34.
213. Battersby NJ, Dattani M, Rao S, Cunningham D, Tait D, Adams R, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): Study protocol for. *Trials*. 2017;18(1):1–14.
214. Xiao J, Tan Y, Li W, Gong J, Zhou Z, Huang Y, et al. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study. *Oncol Lett*. 2015;9(6):2680–6.
215. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
216. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: How to report tumor response - The MERCURY experience. *Am J Roentgenol*. 2012;199(4).
217. Yeo SG, Kim DY, Park JW, Oh JH, Kim SY, Chang HJ, et al. Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):193–9.
218. Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, Pierredon MA, Bibeau F, Azria D, et al. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and

- outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2012;263(2):409–18.
219. Martens MH, Van Heeswijk MM, Van Den Broek JJ, Rao SX, Vandecaveye V, Vliegen RA, et al. Prospective, multicenter validation study of magnetic resonance volumetry for response assessment after preoperative chemoradiation in rectal cancer: Can the results in the literature be reproduced? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):1005–14.
220. Martens MH, Lambregts DMJ, Papanikolaou N, Heijnen LA, Riedl RG, Zur Hausen A, et al. Magnetization transfer ratio: A potential biomarker for the assessment of postradiation fibrosis in patients with rectal cancer. *Invest Radiol*. 2014;49(1):29–34.
221. Lambregts DMJ, Maas M, Beets-Tan RGH. Are There Functional Imaging Markers to Consider for Treatment Decision Making? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 127–34.
222. Horvat N, Bates DDB, Petkovska I. Novel imaging techniques of rectal cancer: what do radiomics and radiogenomics have to offer? A literature review. *Abdom Radiol (New York)* [Internet]. 2019 May 4; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31055615>
223. Parmar C, Bakers FCH, Peters NHGM, Beets- RGH. Deep Learning for Fully-Automated Localization and Segmentation of Rectal Cancer on Multiparametric. *Sci Rep* [Internet]. 2017;(March):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05728-9>
224. Koh DM, Thoeny HC, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. (Medical Radiology).
225. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: Apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(6):1365–71.
226. Boone D, Taylor SA, Halligan S. Diffusion weighted MRI: Overview and implications for rectal cancer management. *Color Dis*. 2013;15(6):655–61.
227. Schurink NW, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives. *Br J Radiol*. 2019 Apr;92(1096):20180655.
228. Nasu K, Kuroki Y, Minami M. Diffusion-weighted imaging findings of mucinous

- carcinoma arising in the ano-rectal region: Comparison of apparent diffusion coefficient with that of tubular adenocarcinoma. *Jpn J Radiol.* 2012;30(2):120–7.
229. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Mondal D, Martens MH, Riedl RG, Beets GL, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol.* 2013;23(12):3354–60.
230. van Heeswijk MM, Lambregts DMJ, Maas M, Lahaye MJ, Ayas Z, Slenter JMGM, et al. Measuring the apparent diffusion coefficient in primary rectal tumors: is there a benefit in performing histogram analyses? *Abdom Radiol.* 2017;42(6):1627–36.
231. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FCH, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: A multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2224–31.
232. Lambregts DMJ, Pizzi AD, Lahaye MJ, Van Griethuysen JJM, Maas M, Beets GL, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):328–37.
233. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, Thywissen T, Mehse RT, Lammering G, et al. Rectal Cancer: Assessment of Complete Response to Preoperative Combined Radiation Therapy with Chemotherapy—Conventional MR Volumetry versus Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):734–43.
234. Monguzzi L, Ippolito D, Bernasconi DP, Trattenero C, Galimberti S, Sironi S. Locally advanced rectal cancer: Value of ADC mapping in prediction of tumor response to radiochemotherapy. *Eur J Radiol [Internet].* 2013;82(2):234–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.09.027>
235. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554–77.
236. Pham TT, Liney GP, Wong K, Barton MB. Functional MRI for quantitative treatment response prediction in locally advanced rectal cancer. *Br J Radiol.* 2017;90(1072).
237. Martens MH, Subhani S, Heijnen LA, Lambregts DMJ, Buijsen J, Maas M, et al. Can perfusion MRI predict response to preoperative treatment in rectal cancer? *Radiother Oncol.* 2015;114(2):218–23.
238. Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M. Value of

- DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2017;95(August):155–68.
239. Kim SH, Lee JM, Gupta SN, Han JK, Choi BI. Dynamic contrast-enhanced MRI to evaluate the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(3):730–7.
240. Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, Do RK, Fuqua JL, Gonen M, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol.* 2012;22(4):821–31.
241. Möller TB, Reif E. CT- und MRT-Normalbefunde. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 250 p.
242. Sinha R, Verma R, Rajesh A, Richards CJ. Diagnostic value of multidetector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with histopathology. *Clin Radiol.* 2006;61(11):924–31.
243. Ahmetoğlu A, Cansu A, Baki D, Kul S, Çobanoğlu Ü, Alhan E, et al. MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor. *Abdom Imaging.* 2011;36(1):31–7.
244. Grabbe E, Lierse W, Winkler R. Die Hüllfaszien des Rektums. *Fortschr Röntgenstr.* 1982;6:653–9.
245. Matalon SA, Mamon HJ, Fuchs CS, Doyle LA, Tirumani SH, Ramaiya NH, et al. Anorectal Cancer: Critical Anatomic and Staging Distinctions That Affect Use of Radiation Therapy. *RadioGraphics.* 2015 Nov;35(7):2090–107.
246. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, et al. Peritoneal and Retro peritoneal Anatomy and Its Relevance for Cross-. *RadioGraphics.* 2012;32(451):437–52.
247. Ippolito D, Drago SG, Franzesi CT, Fior D, Sironi S. Rectal cancer staging: Multidetector-row computed tomography diagnostic accuracy in assessment of mesorectal fascia invasion. *World J Gastroenterol.* 2016;22(20):4891–900.
248. Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol [Internet].* 2017;14(5):S234–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.012>
249. Samee A, Selvasekar CR. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(7):828–34.

250. Wolberink SVRC, Beets-Tan RGH, De Haas-Kock DFM, Van De Jagt EJ, Span MM, Wiggers T. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: A multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):928–34.
251. Dar RA, Chowdri NA, Parray FQ, Shaheen F, Wani SH, Mushtaque M. Pre-operative staging of rectal cancer using multi-detector row computed tomography with multiplanar reformations: Single center experience. *Indian J Cancer*. 2014;51(2):170–5.
252. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Evolution of imaging in rectal cancer: Multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):172–84.
253. Lopes Dias J, Cunha TM. MR and CT Techniques. In: Forstner R, Cunha TM, Hamm B, editors. *MRI and CT of the Female Pelvis*. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 31–43.
254. Barbaro B. How Can We Identify the Presence of Metastases? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 99–106.
255. Ippolito D, Drago SG, Talei Franzesi CR, Casiraghi A, Sironi S. Diagnostic value of fourth-generation iterative reconstruction algorithm with low-dose CT protocol in assessment of mesorectal fascia invasion in rectal cancer: comparison with magnetic resonance. *Abdom Radiol*. 2017;42(9):2251–60.
256. De Cecco CN, Laghi A, Joseph Schoepf U, Meinel FG. Dual energy CT in oncology. *Dual Energy CT in Oncology*. 2015. 1–154 p.
257. Izbicki JR, Wilker DK, Schweiberer L, editors. *Das kolorektale Karzinom und seine Präkanzerosen*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 1990. 466 p.
258. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung S Il, Jeon HJ. Imaging patterns of intratumoral calcification in the abdominopelvic cavity. *Korean J Radiol*. 2017;18(2):323–35.
259. Ko EY, Ha HK, Kim AY, Yoon KH, Yoo CS, Kim HC, et al. CT Differentiation of Mucinous and Nonmucinous Colorectal Carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2007 Mar;188(3):785–91.
260. Li ZH, You DY, Gao DP, Yang GJ, Dong XX, Zhang DF, et al. Role of CT scan in differentiating the type of colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2297–303.
261. Zhou X-C, Chen Q-L, Huang C-Q, Liao H-L, Ren C-Y, He Q-S. The clinical application value of multi-slice spiral CT enhanced scans combined with

- multiplanar reformations images in preoperative T staging of rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16374.
262. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Preoperative staging by multidetector-row computed tomography in patients with rectal carcinoma. *Am J Surg*. 2002;184(2):131–5.
263. Kulinna C, Eibel R, Matzek W, Bonel H, Aust D, Strauss T, et al. Staging of rectal cancer: Diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. *Am J Roentgenol*. 2004;183(2):421–7.
264. Vliegen R, Dresen R, Beets G, Daniels-Gooszen A, Kessels A, Van Engelshoven J, et al. The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imaging*. 2008;33(5):604–10.
265. Maizlin Z V., Brown JA, So G, Brown C, Phang TP, Walker ML, et al. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2010;
266. Taylor A, Slater A, Mapstone N, Taylor S, Halligan S. Staging rectal cancer: MRI compared to MDCT. *Abdom Imaging*. 2007;32(3):323–7.
267. Ortega CD, Rocha MS. CT Staging to Triage Selection of Patients With Poor-Prognosis Rectal Cancer for Neoadjuvant Treatment. *Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):358–64.
268. Chi YK, Zhang XP, Li J, Sun YS. To be or not to be: Significance of lymph nodes on pretreatment CT in predicting survival of rectal cancer patients. *Eur J Radiol*. 2011;77(3):473–7.
269. Pomerri F, Maretto I, Pucciarelli S, Rugge M, Burzi S, Zandonà M, et al. Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography measurement. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):168–73.
270. Weinstein S, Osei-Bonsu S, Aslam R, Yee J. Multidetector CT of the postoperative colon: Review of normal appearances and common complications. *Radiographics*. 2013;33(2):515–32.
271. De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):5964–72.
272. Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, Zandon M, Del Bianco P, Amadio L, et al. Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery*. 2011;149(1):56–64.

273. McKeown E, Nelson DW, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Current approaches and challenges for monitoring treatment response in colon and rectal cancer. *J Cancer*. 2014;5(1):31–43.
274. Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, Purim O, Wasserberg N, Fenig E, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: A comparative study. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):2–9.
275. Murono K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Barium enema and ct volumetry for predicting pathologic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):715–24.
276. Pomerri F, Pucciarelli S, Gennaro G, Maretto I, Nitti D, Muzzio PC. Comparison between CT volume measurement and histopathological assessment of response to neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Eur J Radiol*. 2012;81(12):3918–24.
277. Kierkels RGJ, Backes WH, Janssen MHM, Buijsen J, Beets-Tan RGH, Lambin P, et al. Comparison Between Perfusion Computed Tomography and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):400–8.
278. Sudarski S, Henzler T, Floss T, Gaa T, Meyer M, Haubenreisser H, et al. Variability and Reproducibility of 3rd-generation dual-source dynamic volume perfusion CT Parameters in Comparison to MR-perfusion Parameters in Rectal Cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.
279. Kino A, Shaffer J, Maturen KE, Schmiedeskamp H, Koong AC, Chang DT, et al. Perfusion CT measurements predict tumor response in rectal carcinoma. *Abdom Radiol*. 2017;42(4):1132–40.
280. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: Initial experience. *Radiology*. 2007;244(2):486–93.
281. Hayano K, Shuto K, Koda K, Yanagawa N, Okazumi S, Matsubara H. Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1624–9.
282. Janssen MHM, Aerts HJWL, Kierkels RGJ, Backes WH, Öllers MC, Buijsen J, et al. Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer : Sequential perfusion-CT findings. *Radiother Oncol*. 2010;94(2):156–60.

283. Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, Borrego M, Leite JS, Caseiro-Alves F. Usefulness of Perfusion CT to Assess Response to Neoadjuvant Combined Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Acad Radiol.* 2012;19(2):203–13.
284. Al-Najami I, Lahaye MJ, Beets-Tan RGH, Baatrup G. Dual-energy CT can detect malignant lymph nodes in rectal cancer. *Eur J Radiol.* 2017;90:81–8.
285. McCollough CH. REVIEW: Dual-and Multi-Energy CT. *Radiology.* 2015;276(3):637–53.
286. Johnson TRC. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(5 Suppl):3–8.
287. Große Hokamp N, Lennartz S, Maintz D. Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT. *Radiol up2date.* 2018;18(04):303–15.
288. Fan S, Li X, Zheng L, Hu D, Ren X, Ye Z. Correlations between the iodine concentrations from dual energy computed tomography and molecular markers Ki-67 and HIF-1 α in rectal cancer: A preliminary study. *Eur J Radiol.* 2017;96:109–14.
289. Al-Najami I, Mahmoud Sheta H, Baatrup G. Differentiation between malignant and benign rectal tumors by dual-energy computed tomography - a feasibility study. *Acta Oncol (Madr).* 2019;58(sup1):S55–9.
290. Kato T, Uehara K, Ishigaki S, Nihashi T, Arimoto A, Nakamura H, et al. Clinical significance of dual-energy CT-derived iodine quantification in the diagnosis of metastatic LN in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(11):1464–70.
291. Liu H, Yan F, Pan Z, Lin X, Luo X, Shi C, et al. Evaluation of dual energy spectral CT in differentiating metastatic from non-metastatic lymph nodes in rectal cancer: Initial experience. *Eur J Radiol.* 2015;84(2):228–34.

