

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

**Evaluation der virtuell monoenergetischen Dual-Energy
Computertomographie bei Patienten mit gastrointestinalen
Stromatumoren**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sophia Maria Pfeifer

aus Seligenstadt

Frankfurt am Main, 2019

Dekan:	Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Boris Bodelle
Korreferent/in:	Prof. Dr. Emmanouil Fokas
Tag der mündlichen Prüfung:	20.08.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Zusammenfassung	1
1.1 Kurzfassung auf Deutsch	1
1.2 Abstract in English	3
2 Einleitung und theoretische Grundlagen	4
2.1 Hintergrund und Zielsetzung dieser Arbeit	4
2.2 Gastrointestinale Stromatumore	4
2.2.1 Epidemiologie, Ätiologie, Lokalisation und Symptome	4
2.2.2 Pathologie	7
2.2.3 Diagnosestellung und weitere Vorgehensweise	12
2.2.4 Bildgebung von gastrointestinalen Stromatumoren	16
2.2.5 Einteilung und Prognostik	20
2.2.6 Therapie	22
2.2.7 Assoziierte Syndrome	29
2.3 Dual-Energy Computertomographie	30
3 Material und Methodik	36
3.1 Studiendesign und Patientenselektion	36
3.2 Dual-Energy CT Untersuchungsprotokoll	37
3.3 Dual-Energy CT Bildrekonstruktion	38
3.4 Quantitative Bildanalyse	38
3.5 Qualitative Bildanalyse	40
3.6 Statistische Auswertung	41
4 Ergebnisse	42
4.1 Studienpopulation	42

4.2	Objektive Bildanalyse	42
4.3	Subjektive Bildanalyse	47
5	Diskussion	53
5.1	Monoenergetische Rekonstruktionen	53
5.2	Limitationen	60
5.3	Fazit	62
6	Literaturverzeichnis	63
7	Eigene Veröffentlichungen	95
8	Schriftliche Erklärung	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Makroskopisches Aussehen eines GIST.....	6
Abbildung 2	Lokalisation und Häufigkeit der c-kit und PDGFR- α Mutationen ..	10
Abbildung 3	KIT und PDGFR- α Signalwege	10
Abbildung 4	Algorithmus für die histopathologische Diagnose gastrointestinaler Stromatumore durch Immunistochemie und Genotypisierung	11
Abbildung 5	Diagnostische und therapeutische Strategien für histologisch nicht diagnostizierte submuköse gastrische Tumore und histologisch gesicherte GIST	15
Abbildung 6	Bild einer Ösophagogastroduodenoskopie: Präsentation eines GIST mit normaler, glatter, intakter darüberliegender Mukosa	18
Abbildung 7	Endosonographische Darstellung eines gastrointestinalen Stromatumors.....	19
Abbildung 8	Nomogramm zur Vorhersage des 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebens	21
Abbildung 9	Procedere bei lokal wachsendem GIST	24
Abbildung 10	Procedere bei fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST	28
Abbildung 11	Schematische Darstellung eines Dual-Source Computertomographen	31
Abbildung 12	Box-Whisker Diagramm zur Veranschaulichung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses	43
Abbildung 13	Box-Whisker Diagramm zur Veranschaulichung des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses	44
Abbildung 14	Subjektive Bewertung der generellen Bildqualität	47
Abbildung 15	Subjektive Bewertung der Läsionsabgrenzung	48
Abbildung 16	Subjektive Bewertung der Bildschärfe.....	48
Abbildung 17	Subjektive Bewertung des Bildrauschens	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Radiologische RECIST und Choi Kriterien für die Beurteilung des Tumoransprechens auf eine medikamentöse Therapie.....	17
Tabelle 2	Prognose gastrointestinaler Stromatumore	20
Tabelle 3	Gegenüberstellung der quantitativen Bildparameter	45
Tabelle 4	Gegenüberstellung der Ergebnisse der qualitativen Bildauswertung	50
Tabelle 5	Bildbeispiele der verschiedenen Rekonstruktionstechniken 1	51
Tabelle 6	Bildbeispiele der verschiedenen Rekonstruktionstechniken 2.....	52

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DECT	Dual-Energy Computertomographie
SECT	Single-Energy Computertomographie
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GIT	Gastrointestinaltrakt
VMI	Virtuell monoenergetische Bildrekonstruktion
VMI+	Rauschoptimierte virtuell monoenergetische Bildrekonstruktion
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise ratio)
CNR	Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (contrast-to-noise ratio)
ICC	Intra-Klassen-Korrelation (intra-class-correlation)
DOG-1	Discovered on gastrointestinal stromal tumor 1
ESMO	European Society for Medical Oncology
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institutes of Health

EUS	Endosonographie (Endoscopic ultrasonography)
EUS-FNA	Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie (Endoscopic-ultrasonography-guided fine needle aspiration)
FNA	Feinnadelaspiration
MRT	Magnetresonanztomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
NF1-GIST	Neurofibromatose Typ 1 assoziierter gastrointestinaler Stromatumor
PFS	Progression-free survival
OS	Overall Survival
SDH	Succinat Dehydrogenase
SDHB	Untereinheit B der Succinat Dehydrogenase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HPF	Hauptgesichtsfeld (high power field)
KI	Konfidenzintervall
HU	Hounsfield Einheiten (Hounsfield Units)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
ROI	Bereich von Interesse (region-of-interest)
DLP	Dosis-Flächen-Produkt
CTDI _{vol}	Volumenbezogene kumulative CT Dosisindex (Computed Tomography Dose Index)

1 Zusammenfassung

1.1 Kurzfassung auf Deutsch

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des neuen, rauschoptimierten virtuell monoenergetischen Rekonstruktionsalgorithmus (VMI+) von abdominellen Dual-Energy CT (DECT) Aufnahmen bei Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST) hinsichtlich der objektiven und subjektiven Bildqualität zu evaluieren sowie die Vorteile dessen im Vergleich zu den bislang verwendeten Algorithmen aufzuzeigen.

Material und Methoden: 45 DECT Datensätze von 21 Patienten mit GIST (12 Männer und 9 Frauen, durchschnittliches Alter: 63.4 ± 9.2 Jahre) wurden sowohl mit einem linear gemischten Algorithmus (M_0.6), mit dem traditionellen virtuell monoenergetischen Algorithmus (VMI) als auch mit dem rauschoptimierten VMI+ Algorithmus in 10 keV Intervallen von 40 bis 100 keV rekonstruiert. Zur objektiven Berechnung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses („signal-to-noise ratio“=SNR) sowie des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses („contrast-to-noiseratio“=CNR) wurde die Signalabschwächung der GIST-Läsionen und abdomineller Metastasen in den drei Rekonstruktionsvarianten in Hounsfield Units (HU) gemessen. Die Beurteilung der subjektiven allgemeinen Bildqualität, der Abgrenzbarkeit der Läsionen, der Bildschärfe sowie des Bildrauschens im jeweiligen Rekonstruktionsalgorithmus wurde von drei Radiologen unter Verwendung von Likert-Skalen durchgeführt.

Ergebnisse: Die objektive Bildqualität wies die höchsten Werte in den 40 keV VMI+ Serien auf (SNR: 11.0 ± 4.7 ; CNR: 9.0 ± 4.1) und war somit signifikant besser als die M_0.6 Serie (SNR: 7.5 ± 2.8 ; CNR: 5.5 ± 2.7) und alle VMI Serien (bei allen $P < 0.001$). Bezüglich der subjektiven Bildqualität und der Bildschärfe wurden die 60 keV VMI+ Rekonstruktionen bevorzugt (Median: 5; $P \leq 0.008$). Die subjektive Einschätzung bezüglich der Abgrenzbarkeit der GIST Läsionen erzielte die besten Werte in den 40 keV und 50 keV VMI+ Rekonstruktionen (beide Mediane: 4). Das Bildrauschen wurde in den 90 keV und 100 keV VMI und VMI+ Rekonstruktionen als am geringsten beurteilt (alle Mediane: 5).

Schlussfolgerung: Niedrigenergetische VMI+ Rekonstruktionen erhöhen signifikant das Signal-zu-Rausch Verhältnis sowie das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis verglichen mit den traditionellen VMI Rekonstruktionen und der linear gemischten M_0.6 Bildserie und verbessern sowohl die objektive als auch die subjektive Bildqualität abdomineller DECT Aufnahmen bei Patienten mit GIST signifikant.

1.2 Abstract in English

Purpose: The aim of this study was to evaluate the impact and benefits of a noise-optimized virtual monoenergetic imaging (VMI+) reconstruction technique on quantitative and qualitative image analysis in patients with gastrointestinal stromal tumours (GISTs) at dual-energy computed tomography (DECT) of the abdomen.

Materials and Methods: Forty-five DECT datasets of 21 patients (12 men and 9 women; mean age, 63.4 ± 9.2 years) with GISTs were reconstructed with the standard linearly-blended algorithm (M_0.6), the traditional virtual monoenergetic algorithm (VMI) and the VMI+ algorithm in 10-keV increments from 40 to 100 keV. Attenuation measurements were performed in all three of them in GIST lesions and abdominal metastases to calculate objective signal-to-noise (SNR) and contrast-to-noise ratio (CNR). Five-point scales were used to evaluate subjective overall image quality, lesion delineation, image sharpness, and image noise.

Results: Quantitative image parameters peaked at 40-keV VMI+ series (SNR: 11.0 ± 4.7 ; CNR: 9.0 ± 4.1), significantly superior to linearly-blended (SNR: 7.5 ± 2.8 ; CNR: 5.5 ± 2.7) and all VMI series (all $P < 0.001$). Qualitative image parameters were highest for 60-keV VMI+ reconstructions regarding overall image quality and image sharpness (median, 5; $P \leq 0.008$). Qualitative assessment of lesion delineation peaked in 40-keV and 50-keV VMI+ series (median, 4, respectively). Image noise was superior in 90-keV and 100-keV VMI and VMI+ reconstructions (all medians, 5).

Conclusions: Low-keV VMI+ reconstructions significantly increase SNR and CNR of GISTs and improve quantitative and qualitative image quality of abdominal DECT datasets compared to traditional VMI and standard linearly-blended image series.

2 Einleitung und theoretische Grundlagen

2.1 Hintergrund und Zielsetzung dieser Arbeit

Da die Beurteilung von Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in konventionellen abdominellen CT Untersuchungen oft schwierig ist, war die Intention dieser Studie, den Einfluss des rauschoptimierten VMI+ Rekonstruktionsalgorithmus von Dual-Energy CT (DECT) Datensätzen auf die objektive und subjektive Bildqualität zu evaluieren. Ziel war, dessen Vorteile gegenüber den bislang verwendeten Algorithmen bei DECT Aufnahmen von Patienten mit GIST zu identifizieren. Hierzu wurden die verschiedenen Rekonstruktionsmechanismen der DECT-Bilder nach objektiven wie auch subjektiven Parametern beurteilt. Vor- und Nachteile der Untersuchungsmethoden sollten aufgezeigt werden. Basierend auf den Ergebnissen sollte anschließend eine Empfehlung für zukünftige abdominelle CT-Untersuchungen bei Patienten mit GIST ausgesprochen werden, um diese potentiell früher zu entdecken bzw. im Verlauf detailgenauer beobachten zu können.

2.2 Gastrointestinale Stromatumore

2.2.1 Epidemiologie, Ätiologie, Lokalisation und Symptome

Gastrointestinale Stromatumore stellen den häufigsten mesenchymalen Tumor im Gastrointestinaltrakt (GIT) dar^{1,2}. Bezogen auf alle gastrointestinalen Raumforderungen machen sie hingegen nur 0.1-3 % aus³. Sie entstehen aus den im Plexus myentericus in der Tunica muscularis des Verdauungstraktes gelegenen Cajal-Zellen beziehungsweise deren Vorläufern. Diese üben über Gap Junctions zwischen dem autonomen Nervensystem und der glatten Muskulatur des GITs eine Schrittmacherfunktion für die Darmmotilität und die Peristaltik aus⁴⁻⁷. Durch Mutation können diese Zellen mit myogenen sowie neurogenen Eigenschaften unkontrolliert proliferieren und der Tumor entsteht. In

den meisten Fällen wächst er extraluminal in den submukösen Schichten des GITs⁸⁻¹⁰.

Die Inzidenz von GIST beträgt ca. 1-1.5:100 000 Einwohner pro Jahr, wobei viele GIST bisweilen undiagnostiziert bleiben, die tatsächliche Inzidenz also vermutlich weitaus höher ist¹¹⁻¹³. Aufgrund zunehmend besser entwickelter diagnostischer Verfahren und erhöhter allgemeiner Aufmerksamkeit nimmt die Anzahl der diagnostizierten GIST jedoch jährlich zu¹⁴. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei rund 60 bis 65 Jahren (von 10 bis 100 Jahre), und die Geschlechterverteilung ist nahezu ausgeglichen (minimale männliche Prädominanz; je nach Studie mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von 0.7-1.6)^{1,12,15,16,13,17}. Die überwiegende Mehrzahl der GIST tritt sporadisch durch Mutation auf, Risikofaktoren und konkrete Auslöser wurden bislang nicht beschrieben^{18,19}. Nur sehr selten wird eine hereditäre Prädisposition beobachtet¹⁸. Darunter fallen familiäre GIST mit einer Keimbahnmutation des Gens für den Stammzellfaktor-Rezeptor KIT oder den Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha (PDGFR- α), um GIST im Rahmen der Carney Triade bzw. des Carney-Stratakis-Syndroms oder um GIST im Zusammenhang mit der Neurofibromatose-1 (Morbus von Recklinghausen)^{18,16,20}.

Der Großteil der GIST (70-80%) ist benigne, jedoch besteht stets ein malignes Entartungspotential. GIST variieren von kleinen Läsionen mit benignen Eigenschaften bis hin zu malignen Sarkomen^{21,4,16,15}. Die Primärtumore befinden sich vornehmlich im Magen (50-60%), des Weiteren im Dünndarm (25-35%), Kolon und Rektum (5%), selten auch im Ösophagus (<1%) sowie extragastrointestinal im Mesenterium, Omentum Majus und Retroperitoneum^{4,11,22-24}. Vom Dünndarm ausgehende Tumore zeigen dabei ein aggressiveres Verhalten (maligne Entartung in 40-50%) als die im Magen lokalisierten Läsionen (maligne Entartung in 20-25%)¹⁶.

GIST wachsen für gewöhnlich nicht in die Verdauungsorgane ein, sondern breiten sich von deren Wand exophytisch in den Bauchraum aus. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben GIST oft schon eine beträchtliche Größe²⁵ und rund 50% der Patienten mit malignem GIST bereits Metastasen^{26,27,15,28,29,13,30}. Vor allem die Leber ist Ziel einer Fernmetastasierung, gefolgt vom Peritoneum, selten

sind auch Knochen und/oder die Lunge betroffen; Lymphknoten werden fast nie befallen, mit Ausnahme der pädiatrischen GIST.^{16,29,31,22}

Die bei rund 70% der Betroffenen auftretenden Symptome eines GIST sind sehr unspezifisch, was eine frühe Feststellung der Erkrankung erschwert. Zu ihnen zählen GI-Blutung (25-50%; sowohl Meläna wie auch Hämatemesis werden beschrieben), abdominelle Beschwerden (20-50%), Passage Störung/Obstruktion (10-30%), Eisenmangelanämie als Folge chronischer GI-Blutungen (15%), Bauchumfangszunahme/ palpabler Tumor (8%), Fatigue, Völlegefühl, Gewichtsverlust, und Übelkeit^{32,13,17,33}. Meist führen daher Routineuntersuchungen oder Notfalleingriffe zur Diagnosestellung^{4,11,16,19}. Zudem werden viele GIST erst post mortem entdeckt, was die Hypothese bestärkt, dass die tatsächliche Inzidenz weitaus über der oben genannten liegt und viele kleine GIST subklinisch verlaufen³⁴⁻³⁷.

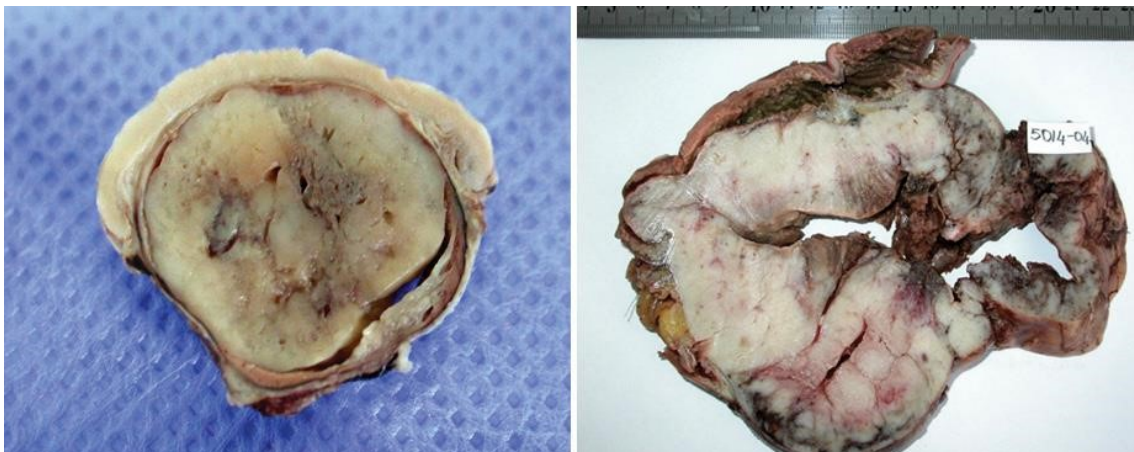


Abbildung 1 Makroskopisches Aussehen eines GIST

Links: 4 cm große solide Raumforderung in der Magenwand, moderates Risiko;
rechts: 18 cm großer hämorrhagisch und nekrotisch durchsetzter GIST in der
Wand des Ileums

(Abbildung aus: *Guler, Beril; Ozyilmaz, Filiz; Tokuc, Burcu; Can, Nuray; Tastekin, Ebru; Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis; Balkan medical journal, 2015, 32 (4) S. 388-396*)

2.2.2 Pathologie

Fälschlicher Weise wurden GIST lange Zeit als andere mesenchymale Tumore muskulären Ursprungs, z.B. Leiomyome, Leiomyblastome, Leiomyosarkome oder als Tumore neuronalen Ursprungs, wie z.B. Neurofibrome oder Schwannome, fehldiagnostiziert^{16,12}.

Die durch die klinische Präsentation gestellte Verdachtsdiagnose eines GIST wird anschließend durch den Pathologen anhand des histologischen Profils des Tumors bestätigt. Zudem sind zur Bestätigung der Diagnose immunhistochemische Verfahren von immer größerer Bedeutung^{10,38}. Außerdem spielt die Mutationsanalyse bei GIST eine wichtige Rolle, da sie prognostisch ausschlaggebend ist³⁹.

1.) Morphologie und Immunhistochemie

Makroskopisch erscheinen GIST meist als scharf umschriebene, singulär wachsende, hellrot bis bräunlich-weiße Raumforderung mit einer Größe von wenigen Millimetern bis 35 cm (durchschnittliche Tumorgöße bei Vorstellung: 5 cm)^{2,25}. Große, fortgeschrittene GIST weisen hierbei oft Zysten, nekrotische Areale oder Einblutungen auf²⁵. Histopathologisch präsentieren sie sich vornehmlich als spindelzellig (70%), epitheloid (20%) oder gemischte Formen (10%)^{40,11,25,10,41,42}. Rein morphologisch können differentialdiagnostisch also auch viele andere Tumore in Betracht gezogen werden, unter anderem Leiomyosarkome, Leiomyome, maligne Melanome etc. für spindelzellige Tumore und neuroendokrine Karzinome, maligne Melanome, Angiosarkome etc. für epitheloide Tumore².

Führendes und spezifischstes immunhistochemisches Merkmal der GIST ist die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase (CD117, ein c-kit Protoonkogen), welche zur Unterscheidung von anderen mesenchymalen oder spindelzelligen Tumoren dient^{25,43,19,44,16,45,5,46}. Rund 95% der GIST zeigen sich für dieses Oberflächenantigen, welches auch auf den Cajal-Zellen vorzufinden ist, positiv^{43,11,5,16}. Andere KIT-positive Tumore umfassen gewisse Sarkome (vor

allem Angiosarkome und das Ewing Sarkom), extramedullär myeloide Tumore, Seminome und den kleinzelligen Lungenkrebs⁴⁷. Des Weiteren sind 60-70%¹⁹ der GIST positiv für das Oberflächen Glykoprotein CD34, welches jedoch auch von Schwannomen und rein glattmuskulären Tumoren exprimiert wird, ergo weniger spezifisch ist^{25,11}. Zuletzt spielt noch der kürzlich entwickelte Antikörper gegen DOG-1 („discovered on GIST-1“), einem Calcium gesteuerten Chlorid-Ionen-Kanal, eine wichtige Rolle, der in 85-95% der KIT-positiven GIST, bzw. in 30-36% der KIT-negativen GIST vorzufinden ist^{25,48,6,49,44}. Die DOG-1 Expression differiert nicht zwischen KIT/ PDGFR- α mutierten GIST (s.u.) und den Wildtyp-GIST (s.u.), weist eine hohe Sensitivität für GIST auf und hilft somit dabei, Tumore, die nicht anhand der KIT Immunhistochemie klassifiziert werden können, einzuordnen²⁵.

Nur rund 5% der GIST sind KIT negativ^{25,8,43,11,50}. Von diesen zeigen sich 40-45% positiv für CD34, 30-40% sind positiv für das glattmuskuläre Aktin (SMA) und 75% sind positiv für die Proteinkinase C-theta (PKC-theta)^{19,50,51}. Um myogene Tumore auszuschließen, eignen sich Desmin und SMA; zur Differenzierung neuronaler Tumore ist S-100 dienlich²⁵. Für mesenchymale gastrointestinale Tumore, auf die oben genannte Parameter nicht zutreffen, sollte zur Abklärung von Differentialdiagnosen also stets auf weitere immunhistochemische Marker (v.a. SMA, S-100 und Desmin) getestet werden²⁵.

2.) Mutationsanalyse

Eine Mutationsanalyse kann die Diagnose vor allem bei KIT/ DOG-1 – negativen Tumoren bestätigen, ist jedoch bislang bei KIT/DOG-1 positiven Fällen nicht obligater Bestandteil der histopathologischen Untersuchung^{25,43}. Da sie einen prädiktiven Wert für die Sensitivität gegenüber einer zielgerichteten medikamentösen Therapie („targeted therapy“) hat und von hoher prognostischer Bedeutung ist, sollte sie jedoch standardmäßig durchgeführt werden^{52-54,43}. Ausgenommen hiervon können unter Umständen < 2 cm non-rektale GIST, da sie meist keine medikamentöse Therapie erfordern⁴³.

Molekulares Kennzeichen der meisten GIST (rund 85%⁵⁵) ist die „gain-of-function“-Mutation der auch auf den Cajal-Zellen nachweisbaren Typ-III Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (75-80%)^{19,12,45,56} oder der KIT-homologen Rezeptor-Tyrosinkinase PDGFR- α (ca. 8%)^{16,57,56,58,59,45,19,60}. Zu den aktivierenden Mutationen gehören in-frame Deletionen, Insertionen und Missense Mutationen⁶¹. Die Mutationen liegen in 95% der Fälle heterozygot vor⁶², selten, nach Verlust des Wildtyp Allels und einer Duplikatur des mutierten Gens, auch in homozygoter Form⁶³. Beide Rezeptoren regulieren nach Aktivierung durch den entsprechenden Liganden über den Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3)/ AKT-Signalpfad, die Mitogen-aktivierte Protein (Map)-Kinase, die Janus Kinase Transkriptionsübermittler und -aktivator (JAK-STAT3)-Signalkaskade das Wachstum bzw. das Überleben der Zelle^{64,65}.

Im Falle von KIT ist am häufigsten (70%) die intrazytoplasmatisch juxtamembranäre Domäne des Stammzelleffektor-Rezeptors betroffen, die durch das Exon 11 des auf Chromosom 4 liegenden⁶⁶ c-kit Gens kodiert wird und normaler Weise eine autoinhibitorische Funktion erfüllt^{67,61,68}. Mehr als 90 Mutationen sind bekannt, die meisten von ihnen sind in-frame Deletionen oder Insertionen, weitaus seltener Missense Mutationen^{69-71,52,72-74,30,75,76}. In mutierter Form ist nun eine Liganden-unabhängige Rezeptor-Dimerisierung und Kinase-Aktivierung möglich, was über die oben genannten Signalkaskaden zu unkontrolliertem Wachstum bzw. Zellteilung führt^{67,16,64,61,19,77-79}. Des Weiteren sind Mutationen in den Exonen 8 bzw. 9 (extrazelluläre Domäne; 10-15%; meist in-frame Insertionen), 13 (Kinase I; 1%) und 17 (Kinase II = Aktivierungsdomäne; 1%) bekannt, die die gleiche Wirkung nach sich ziehen^{12,61}. Die Exon 11 Mutation zeigt ein sehr gutes Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie^{71,80}; Exon 9 Mutationen sind assoziiert mit einer non-gastrischen Lokalisation des Tumors, klinisch-pathologisch aggressiven Eigenschaften und Hyposensitivität gegenüber Imatinib (s. Therapie)¹¹. Überdies sind gewisse Exon 17 Mutationen (z.B. D816V) resistent gegen Imatinib¹¹.

In knapp 8% der GIST ist dagegen der PDGFR- α -Rezeptor entweder in der juxtamembranären Domäne (Exon 12; 1-2% aller GIST), in der Kinase I Domäne (Exon 14; <1% aller GIST) oder wesentlich häufiger im Bereich der Aktivierungsdomäne (Exon 18, hauptsächlich D842V Substitutionsmutation; ca.

5% aller GIST, gastrische Lokalisation) mutiert^{25,11,59–61,19}. Bei letztgenannter besteht eine primäre Resistenz gegenüber allen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (s. Therapie) und sie ist mit einer guten Prognose assoziiert^{11,43,80}. Tumore mit PDGFR- α Mutation verhalten sich überwiegend weniger aggressiv als solche mit c-kit Mutation^{81–83}, kommen vornehmlich bei gastrischen GIST vor und sind häufig mit indolenter klinischer Präsentation assoziiert⁸⁴.

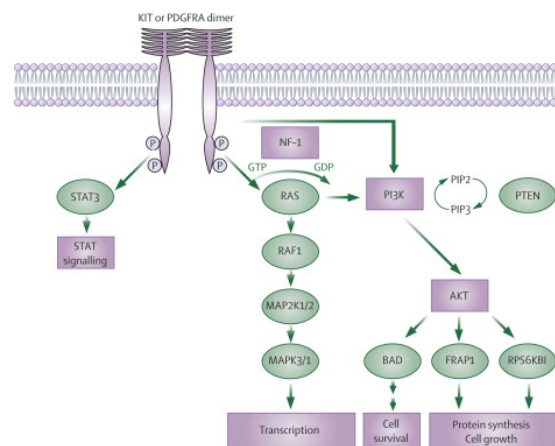
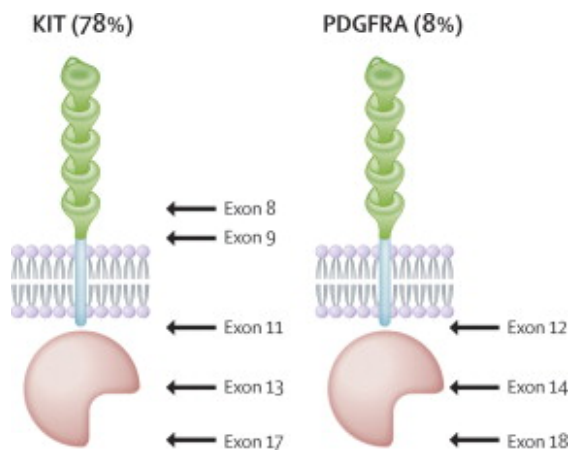


Abbildung 2 Lokalisation und Häufigkeit der c-kit und PDGFR- α Mutationen Abbildung 3 KIT und PDGFR- α Signalwege bei GIST

2 - Lokalisation und Häufigkeit der c-kit und PDGFR- α Mutationen, festgestellt anhand von 1059 GIST, die in Laboratorien von MCN und CLC sequenziert wurden. Mutationsrate insgesamt: 86%

3 – KIT und PDGFR- α Signalwege bei GIST

(Abbildungen aus: Rubin, Brian P.; Heinrich, Michael C.; Corless, Christopher L.; *Gastrointestinal stromal tumour; Lancet (London, England), 2007; 369 (9574) S. 1731–1741*)

Bei den verbleibenden rund 10% aller KIT negativen GIST lässt sich weder eine Mutation des c-kit Gens noch des PDGFR- α -Gens nachweisen, entsprechend einem sogenannten Wildtyp. Hierzu gehören Fälle mit Mutationen in HRAS, NRAS, BRAF, NF-1 oder mit Mutation im Succinat Dehydrogenase Komplex (SDH), welche vor allem im pädiatrischen Bereich und überdies im Rahmen der Carney Triade vorkommt^{84–88}. Histologisch erscheinen diese meist

im Magen auftretenden GIST in sonst ungewöhnlichen Formen: epitheliale, hyperzelluläre Eigenschaften, plexiformes Wachstumsmuster in der Muskularis propria, Invasion der Lymphbahnen und Lymphknoten-Metastasen⁸⁸. Ihnen ist eine Insensitivität gegenüber Imatinib gemein^{11,80}.

Der histopathologische Bericht sollte die histopathologisch bestätigte Diagnose eines GIST beinhalten, den Ursprung des Tumors beschreiben, eine eventuelle (prä-/ intraoperative) Ruptur der Tumorkapsel dokumentieren, das histologische Muster, die Größe in [cm], den Mitoseindex in [Mitosen pro 5 mm²], die Resektionsränder, die immunhistochemischen Ergebnisse (KIT, DOG-1, CD34, Desmin, S-100) beschreiben, die Präsenz pathologischer Nekrosen dokumentieren, eine Risikostratifizierung vorlegen und auf c-kit- bzw. PDGFR- α -Mutationen hinweisen¹¹. Die Diagnose sollte von einem erfahrenen Pathologen in einem Referenzzentrum gestellt bzw. bestätigt werden⁴³. Sofern die geltenden nationalen und internationalen Richtlinien es erlauben, sollten unter Einwilligung des Patienten Gewebeproben gesammelt und eine Tumorbank angelegt werden, sodass bei neuen Erkenntnissen entsprechende Analysen durchgeführt werden können⁴³.

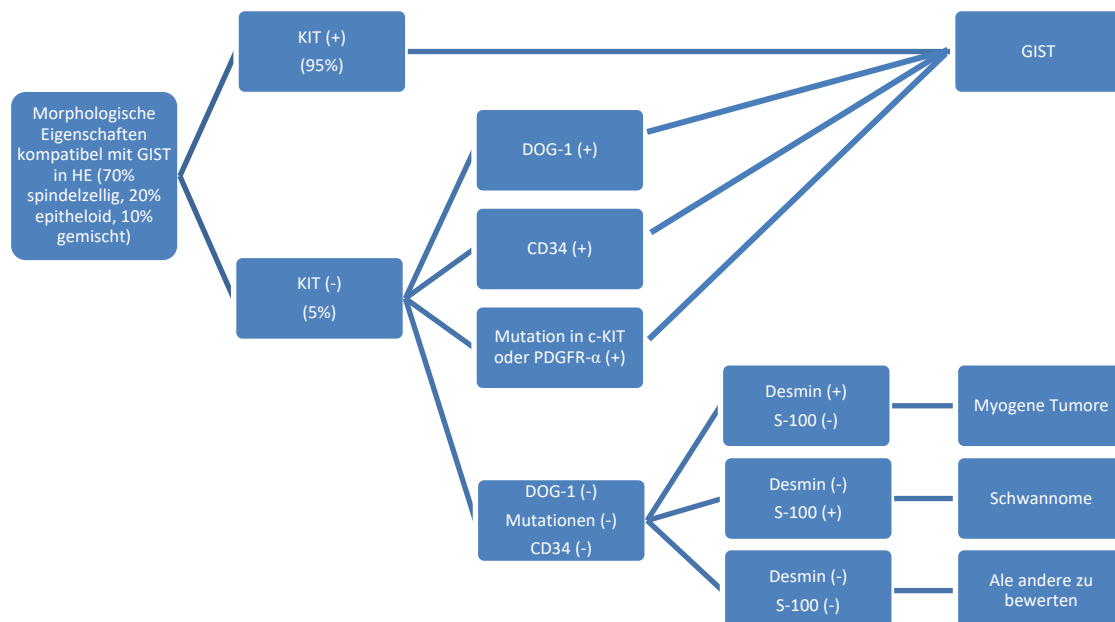


Abbildung 4 Algorithmus für die histopathologische Diagnose gastrointestinaler Stromatumore durch Immunistochemie und Genotypisierung

(Abbildung nachgebildet aus: *Nishida, Toshirou; Blay, Jean-Yves; Hirota, Seiichi; Kitagawa, Yuko; Kang, Yoon-Koo; The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines; Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2016; 19 (1) S. 3-14*)

2.2.3 Diagnosedstellung und weitere Vorgehensweise

Grundsätzlich gehören zu den initialen Schritten immer eine ausführliche Anamnese und Aufarbeitung der Patientengeschichte sowie eine umfassende körperliche Untersuchung inklusive eines großen Blutbildes^{2,10}. Da das Verhalten von GIST sehr variabel ist und die therapeutische Herangehensweise nicht z.B. nur von der Größe des Tumors abhängig gemacht werden sollte, ist eine detailgenaue und exakte Untersuchung und Diagnosedstellung von großer Bedeutung¹⁹.

Für verdächtige, inzidentell gefundene, asymptomatische ösophageale, gastrale und intestinale Läsionen < 2 cm ist die initiale Standardherangehensweise zunächst eine kontrastmittelgestützte CT Aufnahme des Abdomens und/ oder eine MRT Bildgebung sowie eine endoskopische und endosonographische Untersuchung der entsprechenden Region. Hiermit ist eine Abschätzung der Größe, der genauen Lokalisation der Raumforderung, Beurteilung der Farbe, der Ränder, der darüber liegenden Mukosa, der Homogenität des Tumorparchyms, eventueller zystischer oder nekrotischer Areale und die Darstellung der einzelnen gastrointestinalen Wandschichten möglich^{43,89,19}. Potentielle Differentialdiagnosen zum GIST umfassen andere mesenchymale Tumore (Leiomyome, Leiomyosarkome, Glomustumore, Lipome, Liposarkome, Hämangiome, Neurome, Granularzelltumore), vaskuläre Gebilde (Aneurysmen, Varizen), Zysten, Pseudozysten, Tumore angrenzender Organe sowie extramurale Strukturen⁹⁰⁻⁹⁴. Gegebenenfalls sollte zudem im Rahmen des Staging eine CT-Thorax Untersuchung durchgeführt werden⁸⁰.

Zeigen die untersuchten Läsionen bei der Bildgebung keine suspekten Merkmale auf (Genauerer s. Bildgebung) und sind keine Symptome vorhanden, kann in Abhängigkeit vom Alter, der Lebenserwartung und den Komorbiditäten des Patienten eine konservative Herangehensweise gewählt werden. Hierbei erfolgt eine kurz darauffolgende Revision (nach rund drei Monaten) und anschließend ca. jährliche endoskopische oder endosonographische Kontrollen^{11,95,89,43,96,97,80}. Alternativ kann in partizipativer Entscheidungsfindung eine Biopsieentnahme mit konsekutiver histologischer Untersuchung des gewonnenen Materials unternommen werden⁴³. Eine Exzision ist bei unauffälligem Biopsiebefund nur bei Größenzunahme des Geschwürs bzw. auftretenden Symptomen erforderlich^{43,11}.

Für eine eventuelle Probeentnahme zur histologischen Abklärung der Tumorentität eignet sich vor allem die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie (EUS-FNA)^{2,96,19}. Dabei muss bedacht werden, dass durch sie gewonnene Zyto-Präparate nicht auf Malignität überprüft werden können und in bis zu 33.3% ungeeignetes Biopsiematerial gewonnen wird⁹⁸. Dennoch stellt sie die präziseste und verlässlichste Methode für die Diagnose eines GIST dar¹⁹. Alternativ kann bei durch FNA nicht adäquat biopsierbaren Läsionen und in für sie geeigneten anatomischen Lokalisationen (Ösophagus, Rektum, Magen) die endosonographisch gesteuerte Trucut® Stanzbiopsie verwendet werden, welche mehr Material entnimmt, somit eine immunhistochemische Färbung und präoperative Einschätzung der Malignität erlaubt, jedoch gewisse anatomische Limitationen, technische Hindernisse und mit ihr assoziierte Komplikationen (Mediastinitis, Blutungen und Weitere) mit sich bringt^{19,99}. Bei endoskopisch nicht zugänglichen Läsionen kann eine laparoskopische oder laparotomische Herangehensweise notwendig sein^{100,43}. Wegen des Perforationsrisikos und des geringen zu gewinnenden Biopsie-Materials erwiesen sich die Knopflochbiopsie (Jumbo Biopsie-Zange mit „bite-on-bite“-Technik) und die endoskopisch geführte submuköse Resektion zur Probeentnahme als suboptimal^{101,102}. Eine perkutane Stanzbiopsie sollte wegen des Risikos der Tumorruptur und somit peritonealen Metastasierung möglichst vermieden werden¹⁹. Grundsätzlich sollte die Entscheidung zu einer präoperativen Biopsieentnahme wohl überlegt sein, da GIST oft weich, gut vaskularisiert und fragil sind und die Maßnahme daher zu

Blutungen und Tumorzelldissemination führen kann². Darüber hinaus reicht oft das gewonnene Material nicht für eine eindeutige Diagnosestellung bzw. eben diese ist nicht möglich, wenn nekrotische Areale des Tumors entnommen wurden, wodurch die Indikation des Eingriffs nicht erfüllt wird². Im Falle einer chirurgischen Vorgehensweise ist die postoperative Untersuchung des Exzisionsmaterials also unentbehrlich für die sichere Diagnose eines GIST². Eine Biopsieentnahme wird für zweifelsfrei benigne Läsionen, bei bereits geplanter chirurgischer Entfernung der Läsion und den meisten Tumoren < 2 cm aus oben genannten Gründen nicht empfohlen; mehrere Stanzbiopsien werden nur bei großen Tumormassen mit geplanter multiviszeraler Resektion durchgeführt^{103,100}.

Für histologisch gesicherte, nicht metastasierte GIST < 2 cm im Durchmesser mit Hoch-Risiko Parametern bzw. bei Größenzunahme oder neu auftretenden Symptomen einer ehemals als ungefährlich eingestuftes Läsion hingegen ist die chirurgische Exzision die Methode der Wahl, sofern eine Operation bei dem Patienten möglich ist^{89,43,19}. Jedoch kann unter Abwägung der Vor- und Nachteile auch bei histologisch gesicherten, kleinen low risk GIST zunächst eine konservative Behandlung wie oben beschrieben eingeleitet werden⁴³. Zusätzlich sollte aber in jedem Falle eine sonographische Darstellung der Leber erfolgen, um das Vorhandensein eventueller hepatischer Metastasen zu eruieren².

Rektale Läsionen oder Läsionen im rektovaginalen Raum sollten indes unabhängig von ihrer Größe stets biopsiert bzw. nach Ultraschallbeurteilung direkt exzidiert werden, wegen des hohen Risikos eines GISTs in dieser Region und der hier schwerwiegenderen Folgen einer Operation bei zunehmender Tumorgöße⁴³. Eine wait-and-see Variante sollte hier nur in speziellen Fällen erfolgen⁴³.

Für alle Läsionen ≥ 2 cm sollten ebenfalls initial eine kontrastmittelgestützte thorako-abdomino-pelvine CT Untersuchung, sowie eine Endoskopie \pm Endosonographie durchgeführt werden⁸⁹. Eine Biopsieentnahme unter radiologischer Bildkontrolle, die zugleich bei der Wahl des Zugangsweges für die anschließende Exzision im Falle eines GIST helfen kann, sollte auch hier

in Erwägung gezogen werden⁴³. Alternativ kann in individuellen Fällen auch direkt eine laparoskopische/ laparotomische Entfernung ohne vorherige Biopsieentnahme unternommen werden⁴³.

Wenn sich ein Patient bereits mit Metastasen vorstellt, ist eine Biopsie der Metastase ausreichend für die Diagnosestellung, und es sollte keine Laparotomie zu diagnostischen Zwecken erfolgen⁴³.

Die Präparate sollten anschließend fixiert und an ein Zentrum für Pathologie gesandt werden, wo eine immunhistochemische Untersuchung und Mutationsanalyse für c-kit und PDGFR- α sowie vor einem eventuellen medikamentösen Therapiebeginn eine Genotypisierung erfolgen, welche in zweifelhaften Fällen die Verdachtsdiagnose bestätigen können, einen Vorhersagewert bezüglich der Sensitivität gegenüber einer molekularen zielgerichteten Therapie haben und prognostisch extrem wichtig sind⁸⁹.

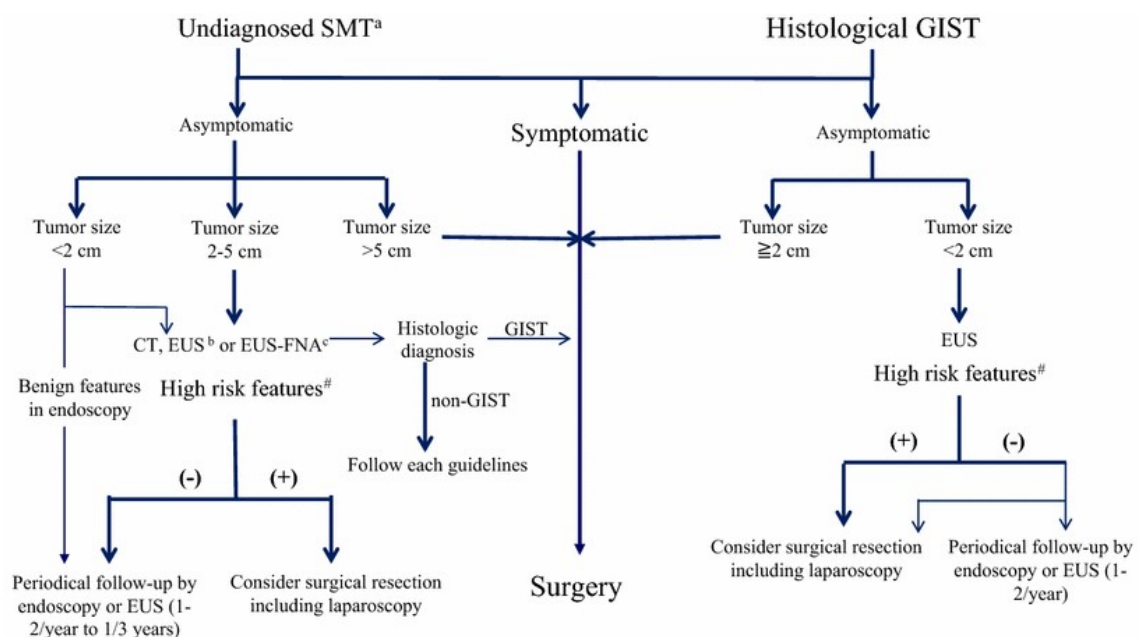


Abbildung 5 Diagnostische und therapeutische Strategien für histologisch nicht diagnostizierte submuköse gastrische Tumore und histologisch gesicherte GIST (Abbildung aus: Nishida, Toshirou; Blay, Jean-Yves; Hirota, Seiichi; Kitagawa, Yuko; Kang, Yoon-Koo; The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines; Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2016; 19 (1) S. 3-14)

2.2.4 Bildgebung von gastrointestinalen Stromatumoren

Die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) des Abdomens und Beckens stellt weiterhin die Standardbildgebungsmethode für das Staging sowie für Folgeuntersuchungen von GIST dar⁴³. Außerdem kommen endoskopische Untersuchungen, sonographische Verfahren (insbesondere Endosonographie), PET-CT- und MRT-Untersuchungen zum Einsatz^{27,2,43}.

Auf CT-Bildern erscheinen kleine GIST meist scharf begrenzt, wachsen vornehmlich intraluminal und weisen eine homogene Dichte auf¹⁰⁴. Große GIST hingegen verhalten sich zumeist konträr hierzu¹⁰⁴. Computertomographisch hinweisende Zeichen aggressiver GIST sind Kalzifikationen, Ulzerationen, Nekrosen, zystische Areale, Fisteln, Metastasen, Aszites sowie Infiltrationen in angrenzende Organe¹⁰⁴. GIST Tumore selber wie auch deren hepatische Metastasen sind hypervaskularisiert, nehmen also viel Kontrastmittel auf und sind daher mit dem VMI Algorithmus besonders gut darstellbar¹⁰⁵. Lebermetastasen vieler anderer Tumore zeigen sich hingegen oft als hypovaskularisierte Strukturen, was eine Unterscheidung möglich macht. Während der Behandlung können bei erfolgreichem Therapieansprechen GIST-Läsionen wie auch Metastasen in computertomographischen Bildern eine abnehmende Tumordichte oder Hypovaskularisation aufweisen¹⁰⁶. Darüber hinaus stellen die Messungen der Tumorgöße und Tumordichte in kontrastmittelgestützten CT Aufnahmen bei GIST Patienten eine reproduzierbare und präzise Methode für die Beurteilung des Therapieansprechens des Tumors dar und wurden daher in Form der Choi Kriterien in den klinischen Alltag aufgenommen¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Als vollständiges Therapieansprechen wird hierbei das Verschwinden aller Läsionen gewertet¹¹⁰. Als partielles Therapieansprechen gilt eine Größenabnahme um $\geq 10\%$ oder eine Dichteabnahme (HU) um $\geq 15\%$ der vorhandenen Läsionen¹¹⁰. Von Progression ist bei einer Größenzunahme um $\geq 10\%$ oder einer Dichtezunahme von $\geq 15\%$ sowie bei neu auftretenden Läsionen zu sprechen¹¹⁰. Bei stabilem Krankheitsverlauf treffen weder die Kriterien für ein Ansprechen noch für einen Progress zu. Zur Verdeutlichung: Eine alleinige Größenzunahme um $\leq 10\%$ bei gleichbleibender Tumordichte darf also nicht fälschlicher Weise als Therapieversagen beurteilt werden oder umgekehrt: ein

gleich großer Tumor mit jedoch um $\geq 15\%$ abnehmender Dichte im Verlauf zeigt ein partielles Therapieansprechen^{107,111}. Auch eine nicht vorhandene Progression, also eine unveränderte Tumorgröße und -dichte nach sechsmonatiger medikamentöser Therapie gilt als Ansprechen auf die Therapie¹¹². Ein weiteres typisches Zeichen des Progresses ist die „nodule within the mass“, also eine hyperdense Zone in einer auf die Therapie ansprechenden Raumforderung¹¹³.

Tabelle 1 Radiologische RECIST und Choi Kriterien für die Beurteilung des Tumoransprechens auf eine medikamentöse Therapie

Response	RECIST Criteria	Choi Criteria
Complete response	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions
	No new lesions	*No new lesions
Partial response	$\geq 30\%$ decrease in the sum of greatest diameters	$\geq 10\%$ decrease in the greatest maximal diameter or a $\geq 15\%$ decrease in tumor attenuation at CT or contrast enhancement in MR imaging
	No new lesions	No new lesions
Stable disease	Does not meet criteria for complete response, partial response, or progressive disease	Does not meet criteria for complete response, partial response, or progressive disease
Progressive disease	$\geq 20\%$ increase in the sum of greatest diameters	$\geq 10\%$ increase in the greatest maximal diameter and does not meet criteria for partial response by using tumor attenuation at CT or contrast enhancement at MR imaging or $\geq 15\%$ increase in tumor attenuation at CT or contrast enhancement at MR imaging and does not meet criteria for partial response by using tumor size
	New lesion	New lesion New intramural nodule or increase in the size of existing intramural nodule

(Tabelle nachgebildet aus: *Silvia Stacchiotti, Paola Collini, Antonella Messina, Carlo Morosi, Marta Barisella, Rossella Bertulli, Claudio Piovesan, Palma Dileo, Valter Torri, Alessandro Gronchi, Paolo Giovanni Casali; High-Grade Soft-Tissue Sarcomas: Tumor Response Assessment—Pilot Study to Assess the Correlation between Radiologic and Pathologic Response by Using RECIST and Choi Criteria; Radiology. 2009 May;251(2):447-56*)

Endoskopisch präsentieren sich GIST meist als Raumforderung mit glatter Oberfläche, intakter darüber liegender Mukosa, teilweise mit Ulzerationen, einer festen Konsistenz bei Kompression und guter Verschieblichkeit¹⁹.

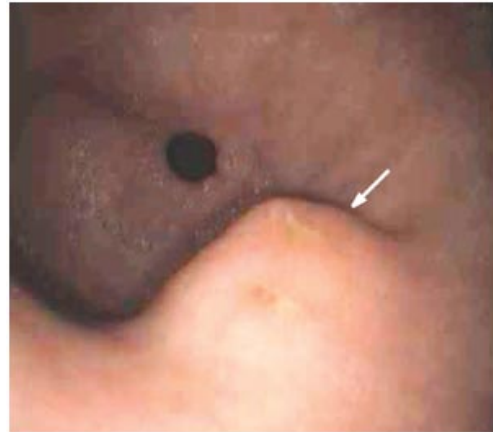


Abbildung 6 Bild einer Ösophagogastrroduodenoskopie: Präsentation eines GIST mit normaler, glatter, intakter darüberliegender Mukosa

(Abbildung aus: *Sepe, Paul S.; Brugge, William R.; A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors; Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2009; 6 (6) S. 363–371*)

Endosonographisch kennzeichnen sie sich als dunkle bzw. echoarme, ovale oder runde Gebilde mit glatter Begrenzung (große und/ oder maligne GIST haben teilweise auch unscharfe Ränder) und gehen von der vierten sonographisch darstellbaren Wandschicht, welche der Muscularis propria entspricht, aus¹⁹. Einige GIST haben ein homogenes Parenchym, andere hingegen ein inhomogenes, mit echogenen Foki, Zysten oder Ulzerationen durchsetztes, was eine Verwechslung mit Leiomyomen zulässt¹⁹. Diese kommen jedoch vornehmlich im Ösophagus vor und nicht im Magen bzw. Dünndarm, wie der Großteil der GIST (s.o.)¹⁹. Laut verschiedener Studien sind endosonographische Hinweise auf Malignität der Läsionen eine große Tumorausdehnung sowie unscharfe Ränder^{114–118}. Des Weiteren wurden Ulzera, Zysten, echogene Foki und Heterogenität des Gewebes als mögliche prädiktive Parameter für Malignität in einigen von ihnen genannt^{19,89}.

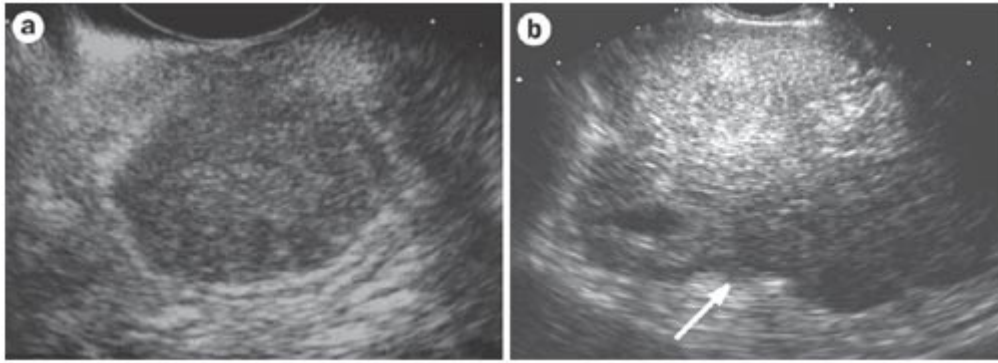


Abbildung 7 Endosonographische Darstellung eines gastrointestinalen Stromatumors

a) Typische Darstellung einer runden, hypoechogenen Raumforderung in der vierten sonographisch darstellbaren Wandschicht b) Hochrisikoeigenschaften einer großen Raumforderung mit unregelmäßiger Begrenzung

(Abbildung aus: Sepe, Paul S.; Brugge, William R.; *A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors; Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2009; 6 (6) S. 363–371*)

Im Rahmen der Positronen-Emissions-Tomographie wird die metabolische Aktivität des Tumors dazu genutzt, das Stadium der Krankheit vor einer OP abzuschätzen und das Ansprechen des Tumors auf eine Imatinib-Therapie auszuwerten^{100,109,119–121,19}. Die anatomische Genauigkeit betreffend, ist es dem CT Gerät zwar unterlegen, jedoch können kleine Metastasen durch die PET-CT besser dargestellt und erkannt werden. Außerdem wurde 2005 in einer Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Aufnahme des Kontrastmittels Fluordesoxyglucose, einem synthetischen Glukose-Analogen, und dem Mitoseindex, nicht aber dem Tumordurchmesser festgestellt¹²². Die Aufnahme von Fluordesoxyglucose könnte also ein Indikator für das maligne Potential der Läsion sein¹²², was jedoch in weiteren Studien geprüft werden muss¹⁹. Zu bedenken gilt es allerdings, dass ein kleiner Prozentteil der GIST gar kein FDG aufnimmt⁴³.

Bei rektalen GIST empfiehlt sich aufgrund der besseren Darstellung der perinealen Region eine MRT-Aufnahme^{100,43}.

2.2.5 Einteilung und Prognostik

Die TNM-Klassifikation wird bei GIST nicht angewandt, da sie einige Limitationen aufweist und wichtige prognostische Faktoren nicht beinhaltet⁴³.

Die drei prognostisch wichtigsten Parameter sind die Mitoserate (Anzahl der Mitosen/ 5 mm²; ehemals HPF = high power field: Der durch ein Mikroskop sichtbare Ausschnitt eines Präparats bei insgesamt 400-facher Vergrößerung. Je nach Konstruktion des Okulars hat er eine Fläche von 0.1 bis 0.4 mm²), die Tumorgröße (in cm) und die Lokalisation des Primärtumors (gastrische Tumore haben eine bessere Prognose als duodenale oder rektale)^{43,123,124,15,125}. Der Mutationsstatus von GIST wurde bislang in keine der Risikostratifizierungssysteme aufgenommen, ist aber natürlich (s.o.) von maßgeblicher prognostischer Bedeutung, und auch die Therapie sollte an ihn angepasst werden^{126–128,43}. Des Weiteren spielt eine eventuelle Ruptur der Tumorkapsel eine wichtige Rolle, und es sollte dokumentiert werden, ob diese bereits vor der OP bestand oder währenddessen auftrat⁴³.

Tabelle 2 Prognose gastrointestinaler Stromatumore

Tumor parameters			Patients with progressive disease during follow-up and characterization of malignant potential, %	
Group	Size, cm	Mitotic rate per 50 HPF	Gastric GISTs	Small intestinal GISTs
1	≤2	≤5	0 Very low if any	0 Very low if any
2	>2 ≤5	≤5	1.9 Low	4.3 Low
3a	>5 ≤10	≤5	3.6 Low	24 Intermediate
3b	>10	≤5	12 Intermediate	52 High
4	≤2	>5	0 Low*	50 High*
5	>2 ≤5	>5	16 Intermediate	73 High
6a	>5 ≤10	>5	55 High	85 High
6b	>10	>5	86 High	90 High

HPF = High power fields; * kennzeichnet Tumorkategorien mit sehr niedrigen Fallzahlen und somit unzureichender Beurteilbarkeit hinsichtlich des malignen Potentials.

Prognose gastrointestinaler Stromatumore auf Grundlage einer Langzeitbeobachtung von 1684 Patienten in Studien des Armed Forces Institute

(Bundeswehr) vor einer Imatinib Therapie. Danach besteht eine signifikant schlechtere Prognose bei GIST des Dünndarms.

(Tabelle nachgebildet aus: *Miettinen, Markku; Lasota, Jerzy; Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis; Archives of pathology & laboratory medicine; 130; 2006; 10; S. 1466-1478*)

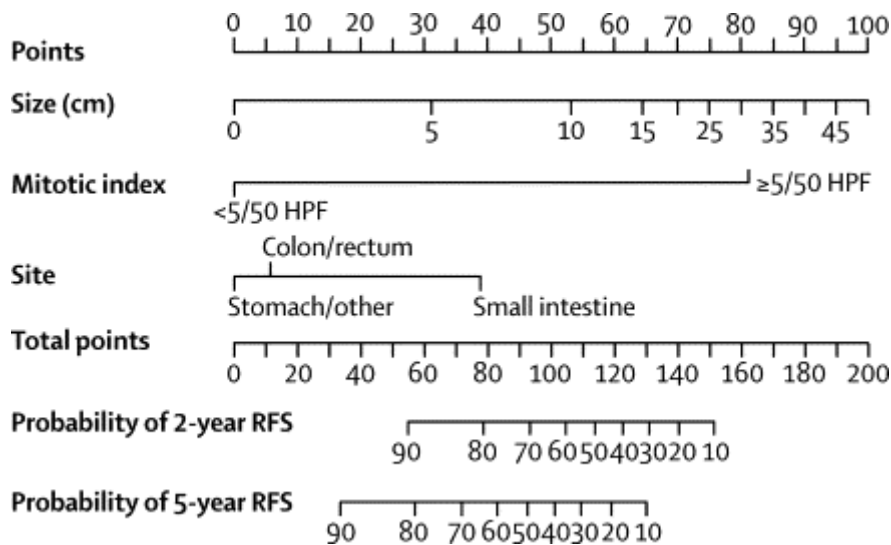


Abbildung 8 Nomogramm zur Vorhersage des 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebens

(Abbildung aus: *Gold, Jason S.; Gonen, Mithat; Gutierrez, Antonio; Broto, Javier Martin; Garcia-del-Muro, Xavier; Smyrk, Thomas C.; Maki, Robert G.; Singer, Samuel; Brennan, Murray F.; Antonescu, Cristina R.; Donohue, John H.; DeMatteo, Ronald P.; Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis; The Lancet. Oncology, 2009; 10 (11) S. 1045–1052*)

Erläuterung: Die Tumorgöße und die Mitoserate sind als non-lineare, kontinuierliche Variablen angegeben.

2.2.6 Therapie

Die Behandlung von GIST sollte stets multidisziplinär in Absprache zwischen Pathologen, Radiologen, Onkologen, Chirurgen und Gastroenterologen in dafür spezialisierten Zentren erfolgen^{43,89,2,129}. Konventionelle zytotoxische Chemotherapie und Radiotherapie zeigen keine Erfolge^{12,2,129–132,61}.

Die chirurgische R0 Resektion des Tumors (= Exzision, dessen Ränder frei von entarteten Zellen sind) stellt weiterhin die einzig kurative Behandlungsstrategie der GIST dar, weshalb die komplette Tumorentfernung mit intakter Pseudokapsel der Goldstandard und stets die initiale Therapieform für resektable, primäre und lokal wachsende GIST ist, sofern das Risiko der operations-bedingten Morbidität und Mortalität annehmbar ist (Heilungsrate nur durch OP: 60%)^{11,12,132,133,43}. Eine prophylaktische Exstirpation der drainierenden Lymphknoten ist nicht erforderlich, da Lymphknotenmetastasen bei GIST äußerst selten auftreten^{11,29,43}. Bei SDH mutierten GIST (s.u.) hingegen sollte die Dissektion suspekter Lymphknoten erwogen werden¹³⁴. Für kleine Tumore (<2-5 cm) kann eine laparoskopische Herangehensweise nach den Prinzipien der onkologischen Chirurgie gewählt werden, bei größeren Ausmaßen des Tumors sollte je nach Lokalisation und entsprechend der individuellen Situation offenchirurgisch (Keilresektion („wedge“), Segmentresektion jeweils mit Sicherheitsabstand oder „en-bloc“-Resektion) operiert werden, da sonst das Risiko der Tumorrupitur und somit Dissemination entarteter Zellen in die Bauchhöhle zu groß ist^{11,135,2,43,80}. In diesem Fall ist adjuvant eine Therapie mit Imatinib auf unbestimmte Zeit durchzuführen⁸⁰. Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko ist postoperativ eine dreijährige adjuvante Therapie mit Imatinib (s.u.) indiziert^{12,100,136}. Bei Patienten mit moderatem Rückfallrisiko kann im Rahmen des shared-decision-making über eine adjuvante Imatinib Therapie diskutiert werden. Eine Mutationsanalyse ist vor Therapiebeginn unerlässlich, um Patienten mit insensitiven Tumoren nicht unnötiger Weise zu behandeln, bzw. in speziellen Fällen die Dosis anzupassen (s.u.)^{52,137,57}. Die Therapie mit Imatinib zielt darauf ab, eventuell übersehene Tumorzellen oder Mikrometastasen zu eliminieren und die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives zu minimieren bzw. bei

Tumorruptur eine Metastasierung des Tumors möglichst zu verhindern und somit das rückfallfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben zu verlängern^{100,136}.

Das Follow-up Schema richtet sich nach dem Rezidivrisiko (nach den NIH/ Armed Forces Institute of Pathology/ modifizierte NIH Kriterien) sowie dem Zeitpunkt und den Umständen der Therapie und ist in den Guidelines bislang nicht einheitlich definiert. Für gewöhnlich sollte ein CT des Abdomens und Beckens erstellt werden, alternativ kann vor allem bei jungen Patienten auch eine MRT Aufnahme angefertigt werden. Bei moderatem Risiko reichen jährliche Aufnahmen für 5 Jahre nach der OP. Bei Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko sollten die Vorteile der frühen Erkennung eines Rezidivs gegen die Strahlenbelastung häufiger CT Aufnahmen abgewogen werden. Das höchste Risiko für einen Rückfall besteht in den ersten Jahren nach der OP, verringert sich durch eine adjuvante Imatinib Therapie und nimmt bei Absetzen dessen drastisch zu. Daher sollte bei Hochrisikopatienten eine engmaschigere Überwachung stattfinden: zunächst nach der OP alle 3-6 Monate; nach Absetzen der adjuvanten Imatinib Therapie alle 3 Monate für zwei Jahre und anschließend alle 6 Monate für fünf Jahre⁸⁰. Hierauf sollten jährliche CT Kontrollen für weitere fünf Jahre folgen⁸⁰. Wenn keine adjuvante Imatinib Therapie eingesetzt wird, sollte in den ersten Jahren postoperativ alle 3-4 Monaten eine Bildgebung angefertigt werden¹¹.

Sollte eine R0-Resektion gravierende funktionelle Folgen nach sich ziehen oder präoperative medikamentöse Behandlungen (s.u.) keine Erfolge zeigen, kann nach dem Prinzip des shared-decision-making vor allem bei low-risk GIST auch eine R1-Resektion durchgeführt werden, welcher eine re-OP, watchful waiting oder eine adjuvante Therapie mit Imatinib folgen sollte^{43,138-140,11}.

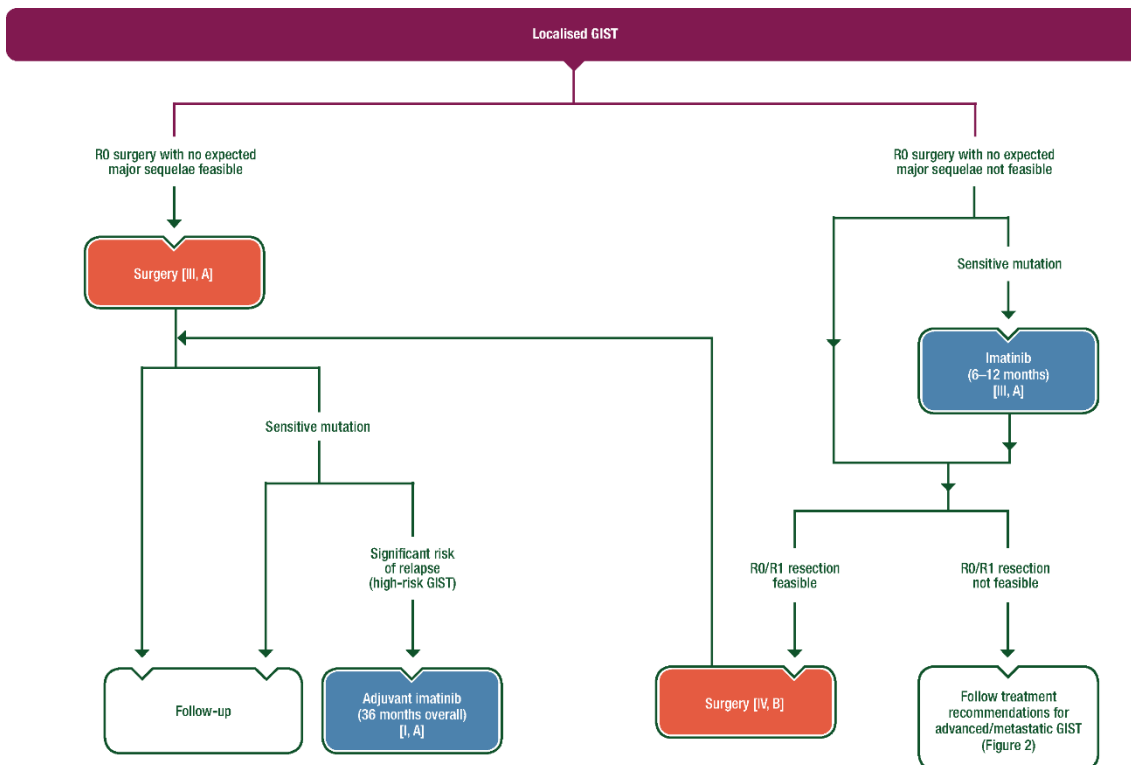


Abbildung 9 Procedere bei lokal wachsendem GIST

(Abbildung aus: *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Casali, P. G.; Abecassis, N.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Boukovinas, I.; Bovee, J. V. M. G.; Brodowicz, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018)

Bei histologisch gesicherten primär inoperablen GIST, metastasierten GIST und Rezidiven hat sich das seit 2001 in Deutschland zugelassene Imatinib (Glivec®, Gleevec®, Novartis, Basel, Schweiz) als Standard-Erstlinientherapie etabliert (=neoadjuvante Therapie)¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Gleiches gilt für Tumore, bei denen durch eine medikamentös induzierte Tumorverkleinerung anschließend eine weitaus weniger radikale Operation ermöglicht werden kann^{145,146}. In 70-80% kann eine orale Imatinib Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern (disease control) mit einem progressionsfreien Überlebenszeitraum („progression-free survival“ = PFS) von 20-24 Monaten und einem Gesamtüberleben („overall survival“ = OS) von 50-55 Monaten^{12,142,144}. Es ist jedoch nicht kurativ, wie eine Progression der Erkrankung bei den meisten

Patienten bei Unterbrechung/ Absetzen der Medikation zeigt und sollte daher auf unbestimmte Zeit und auch bei Ansprechen des Tumors weiter verabreicht werden¹⁴⁷. Als selektiver Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor („targeted therapy“) blockiert es den Signalweg für weitere Zellteilung und Proliferation, indem es mit Adenosintriphosphat (ATP) um die Bindestelle am Rezeptor konkurriert, wodurch die Phosphorylierung der nachgeschalteten Signalmoleküle unterbunden wird^{148,149,129}. Für gewöhnlich wird es mit einer Tagesdosis von 400 mg angesetzt⁴³. Eine chirurgische Maßnahme erfolgt im neoadjuvanten Setting bei maximalem Ansprechen des Tumors auf die Therapie (dies sollte durch Bildgebung, bevorzugt durch eine PET-CT, frühzeitig kontrolliert werden, um eine OP von non-respondern nicht unnötig hinauszuzögern) nach 6-12 Monaten^{43,100}. Obligat ist vor Ansetzen der Medikation eine Mutationsanalyse, um die Sensitivität auf Imatinib zu überprüfen (Intoleranz bzw. primäre Resistenz: 10-15%)^{43,11}. So sind beispielsweise die PDGFR- α Exon 18 Mutation D842V sowie die c-kit Exon 17 Mutation D816V und Wildtyp GIST resistent gegenüber Imatinib, die Exon 9 Mutation von c-kit erfordert eine höhere Dosis von Imatinib (800 mg täglich) für ein adäquates Ansprechen^{57,137,52,150,11}, und es herrscht allgemeiner Konsens, dass bei der Neurofibromatose Typ 1 Imatinib nicht angewendet werden sollte, da hier Insensitivität gegenüber Imatinib besteht⁴³. Wenige Tage vor einer OP kann die Medikation abgesetzt werden⁴³, sollte danach aber weiter eingenommen werden^{147,12,141,151}. Vor Therapiebeginn sollte eine umfassende Einweisung über die Relevanz der Compliance erfolgen und über mögliche Nebenwirkungen sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln aufgeklärt werden⁴³. Ein regelmäßiges Überprüfen des Plasmalevels und das Erfragen eventueller Nebenwirkungen wird empfohlen, um die Medikation richtig einzustellen und die Dosis bei starken, persistierenden unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren bzw. die Therapie ganz abzusetzen⁴³. Des Weiteren sollte der Plasmaspiegel überprüft werden bei a) Patienten mit zusätzlicher Dauermedikation und dem Risiko der Interaktion bzw. bei Patienten mit vorangegangenen Operationen, die zu einer Reduktion des Plasmaspiegels führen könnten, b) gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen und c) Progress unter einer 400 mg Imatinib Therapie, welche dann ggf. gesteigert werden kann¹¹.

Wachsame Monitoring der Tumorantwort durch Bildgebung sollte vor allem zu Beginn der Therapie (innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn) durchgeführt werden^{43,2}. Hierfür eignet sich vor allem das PET-CT⁸⁰. Regelmäßige Follow-up Untersuchungen mit Überprüfung der Tumorgöße und -dichte werden empfohlen, da das Risiko einer weiteren Progression besteht. Explizite Vorgaben bezüglich des Follow-up Schemas gibt es nicht. Es sollte sich vor allem an der Risiko-Einteilung des Tumors bzw. des Patienten orientieren und zur gleichen Zeit die Strahlenbelastung der Follow-up Untersuchungen in die Entscheidung mit einbezogen werden^{43,2}.

Eine sekundäre Resistenz (Resistenz, die sich frühestens nach sechsmonatiger, zunächst erfolgreicher Therapie entwickelt) gegenüber Imatinib tritt am häufigsten nach rund 24 Monaten auf und kommt bei 15-20% der Patienten vor^{152,12}. Sie kann durch sekundäre Mutationen der KIT/ PDGFR- α Rezeptoren entstehen (häufiger tritt sie bei c-kit Exon 11 mutierten GIST auf im Gegensatz zu c-kit Exon 9 mutierten GIST¹¹) oder aber durch chromosomale Veränderungen, pharmakokinetische Variablen und Tumor Differenzierung^{55,12,153}. Auch verschiedene Formen der Resistenzentwicklung können bei einem Patienten gleichzeitig auftreten¹⁵³.

Die Resektion eventueller trotz medikamentöser Therapie verbleibender residualer Tumoranteile scheint mit einer guten Prognose verbunden zu sein, wobei entsprechende dies beweisende randomisiert kontrollierte Studien noch ausstehen^{43,154–156}.

Sollte bei einer Tagesdosis von 400 mg kein stable disease Stadium oder gar ein Progress erkennbar sein, kann die Dosis auf 800 mg pro Tag gesteigert werden (Dosis-Eskalation) mit einer durchschnittlichen Zeit bis zur Progression von 3 Monaten^{143,144,141,11}, wobei die Kriterien des Progresses in der Bildgebung reevaluiert sowie die Compliance der Patienten oder Medikamenten-Interaktionen zuvor als mögliche Ursache dessen ausgeschlossen werden sollten⁴³. Bei nur limitierter Progression (z.B. „nodule within a mass“ = Progressknötchen innerhalb der Raumforderung) kann alternativ zu Sunitinib (s.u) auch eine chirurgische Maßnahme unter Fortführung der Imatinib Therapie eine Behandlungsoption darstellen mit einem PFS von 6-12 Monaten^{43,25,11}.

Im Falle von neuen Metastasen (fast immer hepatisch oder peritoneal) sind individuelle Entscheidungen bezüglich einer Exzision zu treffen, da bislang hierzu keine prospektiven randomisiert kontrollierten Studien vorliegen^{12,43,129,80}.

Im Falle von Krankheitsprogress oder der selten vorkommenden primären Intoleranz von Imatinib sollte zunächst versucht werden, die Nebenwirkungen zu bekämpfen, eine Dosisreduktion ausgetestet und eine Beurteilung des Plasmaspiegels vorgenommen werden⁴³. Bleibt dies erfolglos, ist die Standard Zweitlinientherapie seit 2006 der Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor: Sunitinib (Sutent®; Pfizer, New York, NY) (37.5 mg pro Tag kontinuierlich oder 50 mg täglich für vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause) mit einer Ansprechrate von 10% und einem medianen PFS von 8 Monaten^{157,158,11}. Auch dieses Präparat hemmt die Zellteilung über Blockade der über die Rezeptor-Tyrosinkinase gesteuerten Signalwege; zusätzlich greift es aber auch in weitere für das Zellwachstum wichtige Signalketten ein und geht daher mit wesentlich mehr Nebenwirkungen einher, was eine genauere Überwachung seitens des behandelnden Arztes erfordert¹⁵⁸. Im Gegensatz zu Imatinib zeigen GIST mit c-kit Exon 9 Mutation ein besseres Ansprechen auf die Sunitinib Therapie als solche mit Exon 11 Mutation¹¹³.

Sollte der Tumor auch unter Sunitinib progredient sein oder eine Resistenz gegen die beiden zuletzt genannten Medikamente vorhanden sein, steht Regorafenib, ein weiterer Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor, mit einer Dosis von 160 mg täglich für drei Wochen gefolgt von einer einwöchigen Einnahmepause als Drittlinien Therapie zur Verfügung¹⁵⁹. Die Ansprechrate liegt hier bei 4,5% und das mediane PFS bei 5 Monaten¹¹. Weitere Medikamente sind noch in der Entwicklung¹².

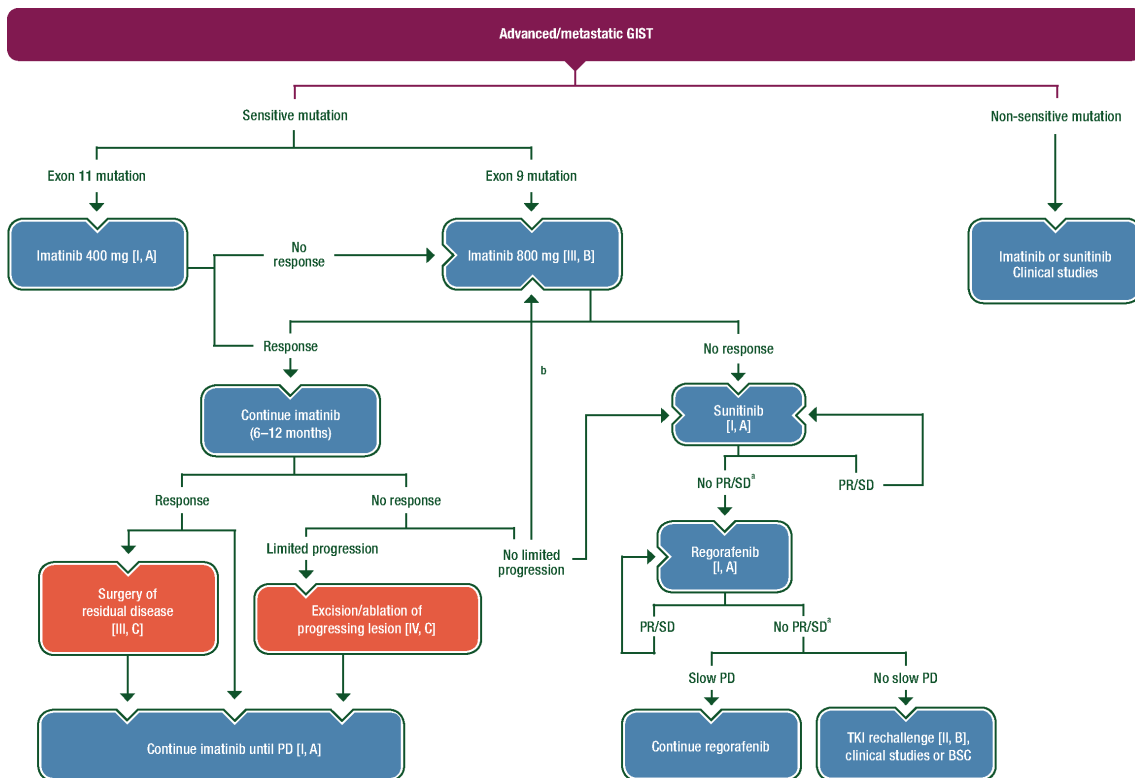


Abbildung 10 Procedere bei fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST

(Abbildung aus: *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Casali, P. G.; Abecassis, N.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Boukovinas, I.; Bovee, J. V. M. G.; Brodowicz, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018)

Patienten mit metastasiertem GIST sollten als Teilnehmer an klinischen Studien und/ oder für neue Therapieansätze in Erwägung gezogen werden⁴³. Sofern alle anderen Optionen ausgeschöpft wurden, kann Imatinib auch bei Krankheitsprogress erneut als Therapeutikum ausprobiert werden („Rechallenge“), da viele Patienten davon profitieren (PFS: 1.8 Monate)^{160,11}. Generell sollte bei Fortschreiten der Erkrankung weiterhin mit einem Rezeptor-Tyrosinkinasen-Inhibitor behandelt werden, um dieses zumindest zu verlangsamen⁴³. Eine Kombination mehrerer Rezeptor-Tyrosinkinasen-Inhibitoren sollte jedoch aufgrund der Gefahr toxischer Wirkungen unterlassen werden⁴³.

2.2.7 Assoziierte Syndrome

Pädiatrische GIST: Pädiatrische GIST sind selten und machen nur rund 1-2% aller GIST aus^{161,162}. Vor allem das weibliche Geschlecht ist betroffen, und die vornehmlich epitheloiden oder spindelzellig-epitheloid gemischten GIST kommen zumeist im Magen vor. Teilweise wachsen sie multizentrisch²⁵, wodurch nach einer operativen Entfernung oft Rezidive entstehen, da nicht alle Herde beseitigt wurden¹⁶³. Demnach werden häufige endoskopische Kontrollen empfohlen. Typischerweise entstehen sie sporadisch, entwickeln sich langsam und sind mit einem längeren Überleben als adulte GIST assoziiert, selbst wenn bereits Metastasen vorhanden sind^{162,161}. Auffällig werden sie häufig durch eine aufgrund schleichender GI-Blutung eintretenden Anämie. Sie sind assoziiert mit Lymphknoten-Metastasen und haben größtenteils keine c-KIT/ PDGFR- α Mutationen (Wildtyp GIST), sondern oftmals Mutationen im Succinat-Dehydrogenase-Komplex (SDH), wodurch sie insensitiv gegenüber Imatinib sind⁸⁸. Zweit- und Drittlinientherapeutika zeigen in vitro bessere Ergebnisse¹⁶⁴.

Neurofibromatose Typ 1/ Morbus von Recklinghausen: Die im Rahmen der Neurofibromatose Typ 1 auftretenden GIST (bei 7% der Betroffenen der Fall¹⁶⁵) sind meist spindelzellige Wildtyp GIST, welche in 60% multizentrisch wachsen, hauptsächlich im Dünndarm auftreten und eine indolente Klinik zeigen. Obwohl sie Wildtyp GIST sind, zeigen sich fast alle immunhistochemisch positiv für die Tyrosinkinase KIT¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Das mediane Alter liegt bei 50 Jahren, und Männer sind etwas häufiger betroffen (60%)¹². Größtenteils handelt es sich um kleine Tumore mit niedrigem Mitoseindex und somit relativ guter Prognose^{167,168,166}. Auch sie sind wie die meisten Wildtyp GIST gegenüber Imatinib insensitiv, wobei noch keine ausreichende Evidenz hierfür besteht¹⁶⁹.

Carney-Stratakis Syndrom: Entsteht aus einer Keimbahn loss-of-function Mutation der SDH Untereinheiten A, B, C und D und setzt sich aus einer Dyade aus einem GIST und Paragangliomen zusammen^{170,171}. Die im Rahmen des Syndroms auftretenden meist gastrisch lokalisierten GIST zeigen epithelial hyperzelluläre Eigenschaften, ein plexiformes Wachstumsmuster in der

Muskularis propria und eine Invasion der Lymphbahnen und somit Lymphknotenbefall⁸⁸.

Carney's Triade Syndrom: Ist charakterisiert durch fast ausschließlich bei jungen Frauen (medianes Alter: 18 Jahre; von 6 bis 53) auftretende epitheloide, KIT-positive gastrische Wildtyp GIST, extra-adrenale Paragangliome und pulmonale Chondrome, welche in jedem Alter auftreten können¹⁷²⁻¹⁷⁴. Häufig kommen Lymphknoten Metastasen vor¹². Meist ist durch eine Keimbahnmutation die Untereinheit B der Succinat Dehydrogenase (SDHB) defekt^{12,43}. Ein adäquates Ansprechen auf eine Imatinib Therapie scheint nicht gegeben zu sein¹⁷³.

Familiäre GIST: Selten entstehen durch Keimbahnmutationen des c-kit oder PDGFR- α Gens mit autosomal-dominanter Vererbung und fast 100% Penetranz in frühem Alter multiple, multifokal wachsende GIST^{12,175}. Histologisch wird eine diffuse Proliferation der Cajal Zellen im Plexus myentericus des GITs beschrieben, die aufgrund der polyklonalen Hyperplasie entsteht¹⁷⁵. GIST hingegen sind monoklonal. Vorgegebene Screening-, Follow-up- und Therapieschemata existieren zum derzeitigen Stand der Wissenschaft nicht^{12,175}. Zusätzliche Erscheinungen umfassen Pigmentmakulae am Perineum, der Axilla, Händen und Füßen sowie Urticaria pigmentosa¹⁹.

2.3 Dual-Energy Computertomographie

Obgleich das Prinzip der Dual-Energy Computertomographie bereits vor knapp 30 Jahren beschrieben wurde¹⁷⁶, fand es erst im Jahre 2006 Einzug in den klinischen Alltag¹⁷⁷. Dual-Source-CT Geräte sind im Gegensatz zu konventionellen Multidetektor-Computertomographen (MDTC) mit zwei Röntgen-Emissionsquellen und entsprechend zwei diesen gegenüberliegenden Detektorfeldern ausgestattet¹⁷⁷. Sie können wie bei der herkömmlichen Computertomographie mit nur einer Röntgenröhre betrieben werden (standardmäßig mit einer Röhrenspannung von 120 kV), oder aber mit zweien (=Dual-Source Computertomographie), an die entweder die gleiche Spannung

oder aber verschieden hohe Spannungen angelegt werden (=Dual-Energy Modus), wie es in dieser Studie der Fall war¹⁷⁷. Die Röntgenanoden sind dabei mit einem Versatz von 90° zueinander in der Gantry angeordnet.

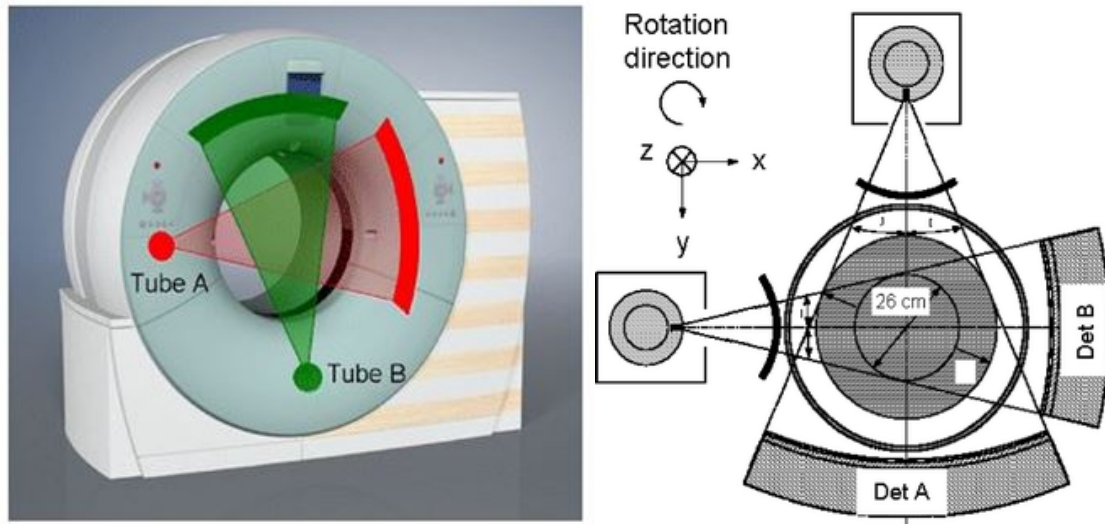


Abbildung 11 Schematische Darstellung eines Dual-Source Computertomographen
Schematische Darstellung eines Dual-Source Computertomographen mit den beiden um 90° versetzten Röntgenröhren und den diesen gegenüberliegenden Detektoren in der CT-Gantry

(Abbildung aus: Flohr TG, McCollough CH, Bruder H et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. Eur Radiol 2006 Feb;16(2):256-68.)

Pro Rotation um den Patienten entstehen also simultan zwei Bild-Datensätze derselben Volumeneinheit (Voxel) mit unterschiedlichen Spannungen. In der klinischen Routine wird meistens eine linear gemischte Bildserie (M_0.6), in der 60% der 90 kV-Daten (Anode 1) mit 40% der 150 kV-Daten (Anode 2) fusioniert werden, rekonstruiert, wodurch eine gewöhnliche CT-Untersuchung mit nur einer Röntgenröhre bei einer Spannung von 120 kV simuliert wird. Des Weiteren gibt es diverse Algorithmen für die Nachbearbeitung der gewonnenen Datensätze, die unten näher erläutert werden. Die DECT ermöglicht somit zum einen eine höhere Bildauflösung, exaktere Darstellung und die Möglichkeit der Gewebedifferenzierung der untersuchten Region^{178,179}, zum anderen eine signifikant höhere zeitliche Auflösung mit bis zu 66 ms (pro Schicht

ist aufgrund des Versatzes der Röntgenröhren nur noch eine Rotation um 90°, nicht 180° nötig), womit die Gesamtdauer des Scanvorganges enorm verkürzt wird^{175,180,181,179}. Praktisch ermöglicht dies scharfe Aufnahmen selbst bewegter Strukturen (z.B. Herz CT^{177,182}) und weniger Bewegungsartefakte auf den Bildern, da die Patienten nur kurz die Luft anhalten müssen, was besonders für zeitkritische Untersuchungen und solche mit akuter Symptomatik relevant und von Vorteil ist. Des Weiteren sind die Bilderfassung in dünneren Schichten und grundsätzlich größere Untersuchungsvolumina möglich. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine DECT Aufnahme keine erhöhte Strahlenexposition im Vergleich zu einem normalen „single-energy“ CT aufweist^{181,183–186}.

Bei der Dual-Energy CT wird, wie oben beschrieben, eine Röntgenröhre mit einer höheren Spannung betrieben (standardmäßig 150 kV), die zweite mit einer niedrigeren (standardmäßig 90 kV). Die Strahlung mit der höheren Energie (Spannung > 100 kV) durchdringt das Gewebe besser und wird weniger absorbiert; die niedrig-energetische Strahlung (Spannungen zwischen 60-100 kV) schlechter, wird also eher vom bestrahlten Gewebe aufgenommen und stellt somit Weichteilgewebe besser dar^{187–189}. Der resultierende CT-Wert, welcher in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben wird, spiegelt wieder, wie hoch die Anreicherung der Strahlungsenergie im untersuchten Gewebe, also deren Abschwächung in der entsprechenden Region, ist.

Im Wesentlichen wird die Wechselwirkung von Materie mit Röntgenstrahlung von zwei Effekten bedingt: dem Photoeffekt und dem Comptoneffekt. Beide Prozesse sind abhängig von der Energie der emittierten Photonen, wobei der Photoeffekt bei niedrigerenergetischer Röntgenstrahlung eine größere Rolle spielt und der Comptoneffekt bei höher energetischer Röntgenstrahlung von größerer Bedeutung ist. Beide Effekte hängen jedoch zudem von der Kernladungszahl der bestrahlten Materie ab. Folglich kann durch die Verwendung zweier verschiedener Röntgenspektren, wie es bei der Dual-Energy Computertomographie der Fall ist, und anhand der genannten physikalischen Gegebenheiten ein Rückschluss auf die Zusammensetzung und somit Art des untersuchten Gewebes gezogen werden^{187,190,191,189,178,192–194}.

Die DECT spielt bislang vor allem bei der CT-Angiographie^{195–198}, insbesondere der koronaren CT-Angiographie^{199–203}, eine wichtige Rolle. Außerdem findet sie Anwendung im onkologischen Bereich^{204–207}, in der Detektion von Rundherden in der Lunge²⁰⁸, der diagnostischen Bildgebung von zerebralen Hämorrhagien²⁰⁹, der Spezifizierung von Gichttophi²¹⁰ sowie bei der Beurteilung und Charakterisierung von Gallenblasen- und Nierensteinen^{211–214}.

Zusätzlich bietet die Dual-Energy CT (DECT) vielfältige Optionen der Bild-Bearbeitung (sog. „postprocessing“), was u.a. eine bessere Beurteilung der GIST Läsionen und Prognose der Patienten bzw. die Planung der weiteren Behandlung ermöglicht. Hierunter fallen z.B. die Erzeugung von Jod-Verteilungskarten als visuelle Unterstützung bei der Suche nach anreichernden Läsionen und ferner die Erstellung von virtuellen Nativbildern, welche verwendet werden, um die Strahlendosis zu reduzieren^{215,216}. Sie entstehen durch die virtuelle Subtraktion des Jodgehalts kontrastverstärkter DECT Bilder²¹⁷. Hierdurch kann also bei gleichbleibender Bildqualität entweder die Strahlendosis reduziert oder auch eine niedrigere Konzentration bzw. Gesamtdosis an Kontrastmittel verabreicht werden, was vor allem für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von Vorteil ist^{218–220}. Durch die Nachbearbeitung der Bilder können den Patienten zudem oft weitere Scans und die damit einhergehende Strahlenbelastung erspart werden, was eine nicht zu unterschlagende Überlegenheit der DECT Untersuchung darstellt²²⁰. Jedoch konnte dieses Phänomen der niedrigenergetischen Bestrahlung bei gleichbleibend gutem Kontrast durch Kontrastmittelverstärkung und somit insgesamt geringerer Strahlendosis bislang nur für relativ schlanke Patienten angewendet und genutzt werden, da die Röhrenspannung der aktuellen Geräte für Patienten größeren Körperumfangs bisher nicht ausreichend ist, um eine adäquate Bildqualität auch bei ihnen gewährleisten zu können²¹⁸.

Eine zusätzliche Form der Bild-Nachbearbeitung bietet die Rekonstruktion virtuell monoenergetischer Bilder (VMI = virtual monoenergetic images) in jedem beliebigen Energielevel zwischen 40-140 keV. Hierbei werden aus den spektralen Informationen der beiden Dual-Energy CT Datensätze energieselektive Bilder berechnet und so virtuell monoenergetische Rekonstruktionen generiert. Die Berechnung energieselektiver Bilder basiert auf

der „Basismaterial-Zerlegung“ (basis material decomposition) von Dual-Energy CT Untersuchungen. Dafür müssen nur zwei Materialien (z.B. Knochen und Weichteilgewebe) des ursprünglichen Bildes bekannt sein. Deren Dichte wird dann in jedem Bildvoxel berechnet. Anschließend werden sie mit dem entsprechenden CT-Zahlenwert pro Dichteeinheit der gewünschten Strahlenenergie multipliziert und schließlich zu einem virtuell monoenergetischen Bild summiert²¹⁸. Die Erstellung solcher virtuell monoenergetischen Bildrekonstruktionen ist eine vielversprechende Methode, um das Jodsignal im Niedrigvoltbereich zu verstärken und somit eine bessere Tumor-Abgrenzbarkeit durch den erhöhten Kontrast zu ermöglichen^{221,218,222,223}.

Hintergrund dessen ist folgendes: Aufgrund der K-Kante von Jod bei 33 keV wird ein Photon mit einer Energie knapp oberhalb der Bindungsenergie eines Elektrons in der K-Schale von Jod mit höherer Wahrscheinlichkeit absorbiert. Somit steigt die Abschwächung von Röntgenstrahlung bei niedrigen Energien im Vergleich zu höheren Energien²²⁴. Allerdings nimmt bei niedriger Röhrenspannung das Bildrauschen zu, wodurch die Beurteilung der Bilder deutlich erschwert ist. Daher wird seit einiger Zeit an einem niedrigerenergetischen Bestrahlungsmodus mit möglichst geringer Strahlenbelastung des Patienten bei jedoch gleichbleibend guter Bildqualität mit geringem Bildrauschen geforscht²²⁴.

Kürzlich wurde in dem Zusammenhang ein rauschoptimierter virtuell monoenergetischer Rekonstruktionsalgorithmus (VMI+) zur Reduktion des Bildrauschens in niedrig-keV Bereichen bei gleicher Kontrastverstärkung vorgestellt. Hierbei wird eine räumlich begrenzte Frequenz-basierte Rekombination des starken Bildsignals bei niedriger Spannung und der überlegenen Bildeigenschaften bezüglich des Rauschens bei mittleren bis hohen Spannungen hergestellt, um das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis zu optimieren. Hierfür werden zunächst niedrigerenergetische Bilder mit dem Vorteil der starken Jod Kontrastverstärkung der untersuchten Region zum angrenzenden Gewebe und Bilder mit dem geringsten Bildrauschen (zumeist bei ca. 70 keV, also höherer angelegter Spannung) angefertigt. Anschließend werden die beiden Bilddaten in je zwei Sätze an Sub-Bildern zerlegt: Die eine Gruppe besteht dabei nur aus niedrigen ortsbasierten Frequenzen und enthält somit vornehmlich Informationen bezüglich des untersuchten Gewebes; die andere enthält die verbliebenen hohen

ortsbasierten Frequenzen. Im nächsten Schritt werden die niedrigen Frequenzen des niedrig-energetischen Bilddatensatzes mit den hohen Frequenzen des höher energetischen Bilddatensatzes miteinander fusioniert, wodurch die Vorteile beider Frequenzen und der daraus entstehenden Bildeigenschaften miteinander kombiniert werden: Es entstehen Bilder mit verstärktem Kontrast und geringerem Bildrauschen²¹⁸.

Dieser Rekonstruktionsalgorithmus zeigte in vorangegangenen Studien vielversprechende Ergebnisse^{225–229}. Allerdings wurde diese Technik im Hinblick auf die Bildqualität von Staging-Aufnahmen und Folgeuntersuchungen bei Patienten mit GIST bislang nicht untersucht.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Patientenselektion

Diese retrospektive Studie wurde am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main durchgeführt. Ein Ethik-Votum wurde bei der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Frankfurt eingeholt und genehmigt (Geschäftsnummer: 298/16). Auf eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme seitens der Patienten konnte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unter Zustimmung der Ethikkommission verzichtet werden.

Insgesamt wurden 21 Patienten, die sich wegen eines histologisch gesicherten GIST in Behandlung befanden, in die Studie eingeschlossen. Darunter befanden sich 12 Männer und 9 Frauen; das mittlere Alter lag bei 63.4 ± 9.2 Jahren mit einer Altersspanne von 35 bis 81 Jahren. Alle Patienten unterzogen sich zwischen August 2014 und Juni 2016 nach entsprechender anamnestischer und laborchemischer Vorbereitung sowie Aufklärung einer klinisch indizierten DECT Aufnahme als Staging-Maßnahme oder zur Verlaufskontrolle am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Frankfurt.

Generelle Ausschlusskriterien für die DECT Aufnahmen waren bekannte Allergien gegen jodhaltiges Kontrastmittel, eine mögliche Schwangerschaft, Minderjährigkeit sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 45 ml/min bzw. Serum Kreatinin > 1.5 mg/dl). Außerdem wurden DECT-Aufnahmen mit massiven Bewegungsartefakten, Kontrastmittel-Paravasaten und Untersuchungen mit Abweichungen von dem gewöhnlichen Kontrastmittel Injektions-Protokoll ausgeschlossen.

3.2 Dual-Energy CT Untersuchungsprotokoll

Alle CT Untersuchungen des Abdomens dieser Studie wurden mit einem Dual-Source-DECT Scanner der dritten Generation mit 2 x 192 Zeilen (SOMATOM® Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) durchgeführt, der seit 2014 am Institut für Radiologie in der Uniklinik Frankfurt in Betrieb ist.

Die Patienten wurden während der Untersuchung auf dem Rücken mit über dem Kopf positionierten Armen gelagert. Die Bilderfassung in kraniokaudaler Richtung von der Zwerchfellkuppel bis zur Symphyse startete automatisch während der portalvenösen Phase 60 Sekunden nach Injektion des Kontrastmittels und bei in Inspiration gehaltenem Atem. Über eine Venenverweilkanüle wurde mit einer Dosierung von 1.2 ml pro Kilogramm Körpergewicht jodhaltiges, nichtionisches Kontrastmittel (Imeron® 400, Bracco, Mailand, Italien) in einer Fließgeschwindigkeit von 3 ml/s in eine periphere Vene des Unterarms injiziert. Es wurde ein Zwei-Phasen Injektionsprotokoll eingehalten, und Bilder sowohl in der arteriellen wie auch in der venösen Phase erstellt. Folgende Einstellungen wurden für den DECT Modus festgelegt: Röntgenanode A wurde mit einer Röhrenspannung von 90 kV und einer Stromstärke von 95 mAs pro Rotation betrieben; Röntgenanode B mit einer Röhrenspannung von 150 kV mit Zinnfilter und einer Stromstärke von 59 mAs pro Rotation. Die übrigen Scanparameter lauteten wie folgt: Die Rotationszeit betrug 0.25 s, der Pitch-Faktor, welcher das Verhältnis von Tischvorschub pro Röhrenrotation zu der gewählten Schichtdicke angibt, wurde auf 0.7 eingestellt, und die Kollimation lag bei 2x192x0.6 mm. Insgesamt wurden aus den DECT-Untersuchungen je drei Bildserien rekonstruiert: Eine Serie mit einer Röhrenspannung von 90 kV, eine weitere mit einer Röhrenspannung von 150 kV und eine gemischte Bildserie (M_0.6), in welcher 60% der 90 kV und 40% der 150 KV-Daten miteinander fusioniert wurden. Alle weiteren Bildserien wurden anschließend manuell erstellt.

Alle Aufnahmen wurden mit aktivierter automatischer Röhrenstrommodulation (CARE Dose 4D, Siemens Healthineers,) durchgeführt, um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten. Der

volumenbezogene kumulative CT Dosisindex ($CTDI_{vol}$) und das Dosisflächenprodukt (DLP) eines jeden Patienten wurden protokolliert, um eine Abschätzung der individuellen DECT Strahlendosis anzufertigen.

3.3 Dual-Energy CT Bildrekonstruktion

Die DECT Rohdaten wurden mithilfe einer multimodalen 3D-Befundungs- und Post-Processing Software (Syngo.via Version VA30A, Siemens Healthineers) mit einem zugehörigen Weichteilkernel (Qr40) und einer iterativen Rekonstruktionstechnik (ADMIRE, Level 3) bearbeitet. Die gemischte Bildserie (M_0.6) wurde automatisiert durch Fusionierung von 60% der niedrig-kV mit 40% der hoch-kV Daten rekonstruiert, um eine herkömmliche monoenergetische Bilderfassung mit 120 kV zu simulieren, die von konventionellen Multidetektor-Computertomographen mit nur einer installierten Röntgenröhre generiert wird^{225,227,230}. Die VMI Serien und die rauschoptimierten VMI+ Serien wurden in 10 keV Intervallen von 40 bis 100 keV erstellt. Für die Berechnung, Rekonstruktion und den Transfer in das Bilderarchiv der virtuell monoenergetischen Bildserien im entsprechenden Energielevel sind jeweils ca. eine Minute manueller Arbeit nötig. Gemäß vorangegangener Studien wurden keine Bilder mit Energieniveaus über 100 keV angefertigt, da die Jod Signalabschwächung hier als zu gering angenommen werden kann²³¹. Alle Bildserien wurden in axialer sowie koronarer Schnittführung, jeweils mit einer Schichtdicke und einem Inkrement von 1,5 mm, rekonstruiert.

3.4 Quantitative Bildanalyse

Die objektive Beurteilung der Bildqualität der Bildserien wurde von mir unter der Aufsicht eines Radiologen mit dreijähriger Erfahrung in der CT Bildgebung, welcher nicht in der nachfolgenden subjektiven Bildinterpretation involviert war, vorgenommen. Hierfür wurden die Signalabschwächung in Hounsfield-Einheiten

(HU) und das Bildrauschen - definiert als die Standardabweichung (SD) von Fett - in GIST Läsionen und Metastasen, wie auch in der den Tumor versorgenden Arterie (um die Vaskularisation des Tumors beurteilen zu können), gemessen. Die zuführenden Arterien umfassten in diesem Patientenkollektiv die A. coeliaca, die A. mesenterica superior, die A. mesenterica inferior und die A. iliaca interna. Im Falle von Lebermetastasen oder peritonealen Metastasen wurden Messungen in der A. hepatica bzw. der A. mesenterica superior angestellt. Für die Bestimmung des jeweiligen HU Wertes wurde eine kreisrunde „region-of-interest“ (ROI) zentral in die Tumorkläsion (100 mm²) platziert. Nekrotische Areale des Tumors oder Parenchym-Inhomogenitäten wurden hierbei möglichst vermieden. Zusätzliche Messungen wurden im Psoasmuskel (250 mm²) und im subkutanen Fettgewebe des unteren Rückens (250 mm²) zur Bestimmung des Bildkontrasts und des Bildrauschens vorgenommen. Die ROI in der jeweiligen den Tumor versorgenden Arterie war je nach Ausmaß ca. 50 mm² groß. Alle genannten Messungen wurden dreifach durchgeführt und anschließend der Mittelwert berechnet, um Datenkonsistenz zu garantieren und Messungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten.

Für die Berechnung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (SNR) und des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses (CNR) wurden folgende Formeln wie auch schon in vorangegangenen Studien verwendet^{227,232,233}:

$$\text{SNR} = \frac{\text{Durchschnittliches CT} - \text{Signal}}{\text{Standardabweichung d. Tumors}} = \frac{\text{HU (lesion)}}{\text{SD (fat)}}$$

$$\begin{aligned} \text{CNR} &= \frac{(\text{CT} - \text{Signal des Tumors}) - (\text{CT} - \text{Signal des Psoasmuskels})}{\text{Bildrauschen}} \\ &= \frac{\text{HU (lesion)} - \text{HU (muscle)}}{\text{SD (fat)}} \end{aligned}$$

3.5 Qualitative Bildanalyse

Alle Bildserien wurden an einem handelsüblichen Befundungsmonitor mit RIS/PACS-System (Centricity 4.2, GE Healthcare, Dornstadt, Germany) beurteilt. Sämtliche Markierungen und ROI-Messungen wurden vor der subjektiven Bewertung entfernt.

Drei Radiologen mit drei bis sechs Jahren Erfahrung in der abdominalen CT-Befundung bewerteten unabhängig voneinander alle DECT Aufnahmen und wurden bezüglich der jeweils verwendeten DECT Bildrekonstruktionstechnik verblindet. Es war ihnen hierbei gestattet, die vorgegebenen Einstellungen zu verändern (Breite, 400 HU; Zentrum, 100 HU), da niedrigerenergetische DECT Rekonstruktionen von abdominalen DECT Aufnahmen zur besseren Darstellung und Kontrastverstärkung oftmals andere Fenstereinstellungen erfordern²³⁴. Die Reihenfolge der verschiedenen Bildserien wurde randomisiert, um eine mögliche Bias zu vermeiden, und in jeder Sitzung wurde nur je eine Bildserie von jedem Patienten bewertet. Zudem lag zwischen den einzelnen Sitzungen jeweils ein Zeitintervall von zwei Wochen, um möglichen Erinnerungsverzerrungen vorzubeugen. Die Gutachter waren davon in Kenntnis gesetzt, dass alle Patienten sich wegen eines durch Biopsie gesicherten GIST in Behandlung befanden. Bewertet wurden die Bildserien mit 5-Punkt Likert-Skalen unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte²²⁶: Allgemeine Bildqualität (1 = schlechte Bildqualität mit erheblichem Bildrauschen, 2 = unzureichend, 3 = ausreichend, 4 = gut, 5 = exzellente Bildqualität mit kaum wahrnehmbarem Bildrauschen), Läsionsabgrenzung (1 = keine sichtbare Abgrenzung, 2 = geringe Abgrenzbarkeit, 3 = ausreichende Abgrenzbarkeit, 4 = gute Abgrenzbarkeit, 5 = perfekte Abgrenzung der Konturen), Bildschärfe (1 = ausgeprägte Unschärfe, 2 = noch deutlich wahrnehmbare Bildunschärfe, 3 = moderate Bildunschärfe, 4 = kaum Bildunschärfe, 5 = keine erkennbare Unschärfe) sowie Bildrauschen (1 = beträchtliches Bildrauschen, 2 = noch deutliches Bildrauschen, 3 = moderates Bildrauschen, 4 = kaum Bildrauschen, 5 = kein Bildrauschen).

Alle Werte der einzelnen Observer wurden in einer Excel Tabelle gesammelt und anschließend ausgewertet.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten wurde mithilfe einer entsprechenden Statistiksoftware (MedCalc Statistical Software Version 16.8; MedCalc Software bvba, Ostende, Belgien) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung dargestellt und analysiert. Ordinal skalierte Variablen wurden als Mediane mit Bezugsintervallen dargestellt. Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde festgelegt, um statistisch signifikante Unterschiede auszumachen. Zur Beurteilung der Normalverteilung der Werte wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Daten, die eine kontinuierliche Normalverteilung aufwiesen, wurden mittels Varianzanalysen (ANOVA) untersucht. Mithilfe der Bonferroni-Korrektur wurde in multiplen Vergleichen die Alpha-Fehler-Kumulierung neutralisiert. Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurden Vergleiche mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt.

Die Beobachterübereinstimmung zwischen den drei Untersuchern hinsichtlich der subjektiven Bildqualität wurde anhand des Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten (intraclass correlation coefficient, ICC) ausgewertet und interpretiert²³⁵. Hierbei wurde folgende Einteilung verwendet:

- ICC: $< 0,20$ = etwas Übereinstimmung
- ICC: $0.21 - 0.40$ = ausreichende Übereinstimmung
- ICC: $0.41 - 0.60$ = mittelmäßige Übereinstimmung
- ICC: $0.61 - 0.80$ = beachtliche Übereinstimmung
- ICC: $0.81 - 1.0$ = (fast) vollkommene Übereinstimmung

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 45 abdominellen DECT Untersuchungen (13 initiale Staging-Untersuchungen und 32 Folgeuntersuchungen) von 21 Patienten mit GIST (Durchschnittsalter 63.4 ± 9.2 Jahre; Altersspanne von 35 bis 81 Jahre) analysiert. Darunter befanden sich 12 Männer (Durchschnittsalter 65.2 ± 7.9 Jahre; Altersspanne von 41 bis 81 Jahre) und 9 Frauen (Durchschnittsalter 61.0 ± 10.2 Jahre; Altersspanne von 35 bis 77 Jahre). Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 26.0 ± 3.3 kg/m², wobei dieser von Werten zwischen 20.7 bis 35.9 kg/m² reichte.

Alle Untersuchungen verliefen komplikationslos, und es gab keine ausgeprägten störenden Bewegungs- oder Metallartefakte auf den Bildern. Der durchschnittliche CTDI aller DECT-Untersuchungen lag bei 9.3 ± 4.4 mGy. Das durchschnittliche DLP der Untersuchungen betrug 341.3 ± 249.5 mGy cm.

In den 45 DECT Aufnahmen wurden insgesamt 76 GIST Läsionen und Metastasen gefunden (durchschnittlich 1.7 pro Untersuchung; zwischen 1-5). Vornehmliche Tumorlokalisation stellte der Dünndarm dar (n = 24), gefolgt vom Magen (n = 15) und zuletzt dem Rektum (n = 3) sowie dem Kolon (n= 3). Metastasen konnten in 27 Untersuchungen nachgewiesen werden. In 18 Fällen befanden sich diese in der Leber, hingegen nur in 7 im Peritoneum. Bei zwei Untersuchungen wurden Metastasen in beiden Organen festgestellt. Ein Patient hatte multiple (insgesamt vier) hepatische und peritoneale Metastasen.

4.2 Objektive Bildanalyse

Für die quantitative Bildanalyse wurden alle 76 sichtbaren GIST Läsionen und Metastasen ausgewertet. Hierbei zeigten die 40-keV VMI und VMI+ Bildserien die höchste durchschnittliche Signalabschwächung in GIST Läsionen sowie Metastasen (371.8 ± 162.2 HU bzw. 384.4 ± 153.4 HU; P = 0.140), wobei das

Bildrauschen in den 40-keV VMI+ Rekonstruktionen (88.1 ± 58.4 HU) signifikant niedriger war verglichen mit der 40-keV VMI Rekonstruktion (181.6 ± 13.3 HU; $P < 0.001$). Die durchschnittliche Signalabschwächung der Läsionen in den linear gemischten M_0.6 Bildern betrug 238.9 ± 87.5 HU. Das entsprechende Bildrauschen lag bei 58.6 ± 33.4 HU. Das insgesamt geringste Bildrauschen wiesen die VMI und VMI+ Rekonstruktionen bei 100 keV auf (28.9 ± 11.8 HU bzw. 18.5 ± 11.2).

Die berechneten Werte für das SNR und das CNR in GIST Läsionen sowie Metastasen waren in den 40-keV VMI+ Serien am besten. Das SNR betrug hier 11.0 ± 4.7 , das CNR 9.0 ± 4.1 . Im Vergleich zu der linear gemischten M_0.6 Serie (SNR 7.5 ± 2.8 ; CNR 5.5 ± 2.7), wie auch allen anderen virtuell monoenergetischen Bildrekonstruktionen in den verschiedenen Energieniveaus waren die Werte signifikant höher ($P < 0.001$). Innerhalb der VMI Serien wurden die höchsten SNR und CNR Werte bei 70 keV (SNR 8.9 ± 3.0 , CNR 5.5 ± 2.8) erreicht. Es bestand kein signifikanter Unterschied zu der M_0.6 Bildserie ($P \geq 0.092$), jedoch waren sie signifikant niedriger als die VMI+ Rekonstruktionen zwischen 40-70 keV ($P \leq 0.004$).

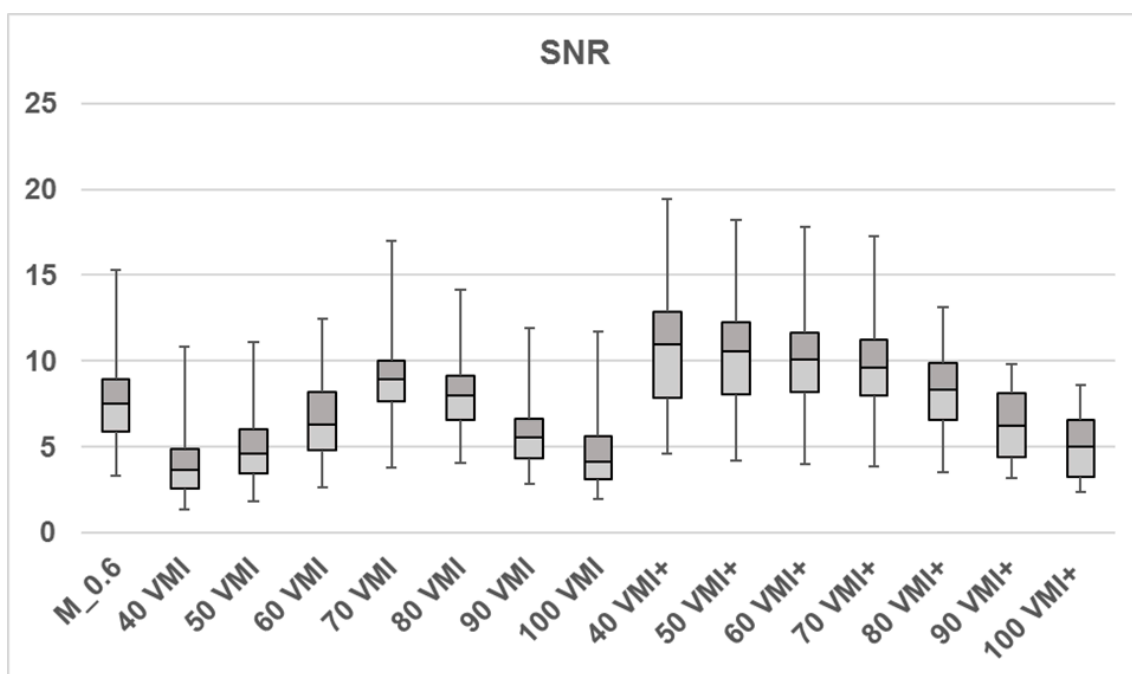


Abbildung 12 Box-Whisker Diagramm zur Veranschaulichung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses

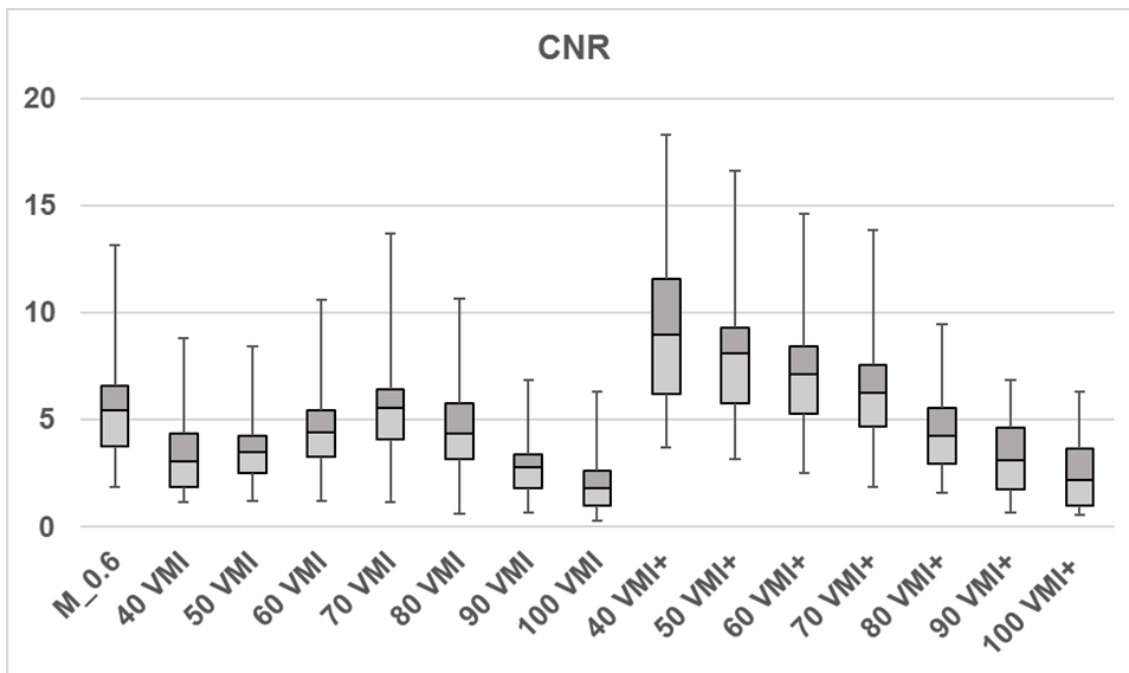


Abbildung 13 Box-Whisker Diagramm zur Veranschaulichung des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses

Erläuterung der Grafiken:

Obige Box-Whisker Diagramme dienen der Veranschaulichung des durchschnittlichen Signal-zu-Rausch Verhältnisses (SNR) sowie des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses (CNR) von GIST Läsionen bzw. Metastasen im Vergleich zwischen der linear gemischten M_0.6 Bildserie, den traditionellen virtuell monoenergetischen VMI Aufnahmen und den rauschoptimierten VMI+ Bildrekonstruktionen bei verschiedenen keV-Niveaus. Die Boxen repräsentieren den Interquartilsabstand von Q1 bis Q3, also den Bereich, in dem 50% der Beobachtungen lagen. Die in der Box verlaufende horizontale Linie zeigt den jeweiligen Median an. Die Whisker markieren die entsprechenden Minimal- bzw. Maximalwerte. Alle VMI bzw. VMI+ Werte sind in keV angegeben.

Demonstriert wird, dass sowohl SNR als auch CNR in den 40 keV VMI+ Serien den anderen Bildserien überlegen waren (SNR, 11.0 ± 4.7 ; CNR, 9.0 ± 4.1) und insgesamt signifikant höher waren verglichen mit allen VMI Rekonstruktionen wie auch der M_0.6 Bildserie ($P < 0.001$).

Die Ergebnisse der quantitativen Bildbeurteilung werden in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3 Gegenüberstellung der quantitativen Bildparameter

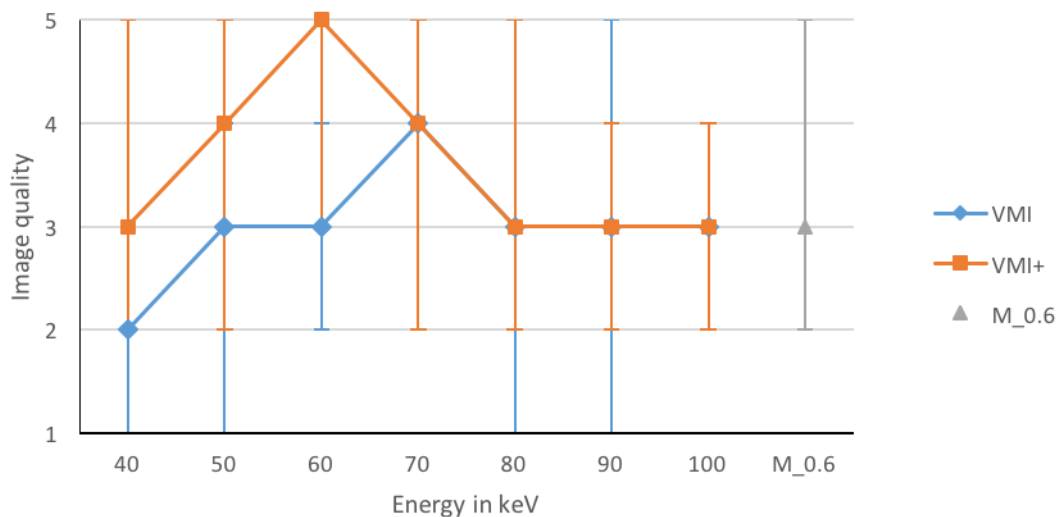
	M_0.6	40 VMI	50 VMI	60 VMI	70 VMI	80 VMI	90 VMI	100 VMI	40 VMI+	50 VMI+	60 VMI+	70 VMI+	80 VMI+	90 VMI+	100 VMI+
Signal- abschwächung															
Arterie (HU)	541.7	*926.8	*615.9	*426.8	*310.2	*235.2	*185.3	*150.8	*930.2	*622.2	*435.5	*320.4	*246.0	*192.7	*157.1
	±72.8	±189.2	±106.9	±58.5	±32.9	±25.3	±27.8	±32.7	±109.9	±73.4	±51.3	±37.7	±29.0	±24.2	±21.8
GIST (HU)	238.9	*371.8	258.9	*190.3	*148.0	*120.9	*102.6	*90.1	*384.4	*269.4	199.4	*156.3	*128.2	*108.8	*95.3
	±58.6	±181.6	±103.7	±57.6	±32.8	±24.0	±24.9	±28.9	±88.1	±59.8	±42.7	±32.2	±25.3	±20.8	±18.5
SNR															
Durchschnitt- liches SNR	12.1	*6.5	*7.8	*10.3	*13.9	11.8.	*7.7	*5.5	*18.8	*17.5	*16.1	*14.7	13.0	*8.7	*6.7
	±3.4	±3.8	±3.5	±3.6	±4.1	±2.9	±2.3	±2.2	±5.7	±7.8	±4.1	±3.5	±2.8	±2.3	±2.1
Arterie SNR	16.1	*9.4	*11.0	*14.3	*18.8	15.6	*9.9	*6.8	*26.6	*24.5	*22.1	*19.8	17.7	*11.1	*8.5
	±3.9	±5.3	±4.7	±4.6	±5.2	±3.4	±2.6	±2.4	±6.7	±11.4	±4.8	±4.0	±3.3	±2.5	±2.0
GIST SNR	7.5	*3.7	*4.6	*6.3	*8.9	8.0	*5.5	*4.2	*11.0	*10.6	*10.1	*9.6	*8.3	*6.2	*5.0
	±2.8	±2.2	±2.3	±2.5	±3.0	±2.4	±2.1	±2.1	±4.7	±4.2	±3.5	±3.1	±2.4	±2.1	±2.1
CNR															
Durchschnitt- liches CNR	10.1	*5.9	*6.7	*8.3	10.5	*8.1	*4.9	*4.1	*16.9	*15.1	*13.2	11.3	9.0	*5.6	*4.7
	±3.2	±3.5	±3.2	±3.3	±3.8	±2.8	±1.9	±1.6	±5.3	±4.6	±3.8	±3.3	±2.5	±2.2	±1.8
Arterie CNR	14.8	*8.7	*9.9	*12.3	*15.4	*11.9	*7.0	*6.4	*24.8	*22.1	*19.2	*16.4	13.7	*8.1	*7.2
	±3.7	±5.0	±4.4	±4.3	±4.9	±3.3	±2.2	±1.8	±6.5	±5.5	±4.5	±3.7	±3.1	±2.5	±1.9
GIST CNR	5.5	*3.0	*3.5	*4.4	5.5	*4.3	*2.8	*1.8	*9.0	*8.1	*7.1	6.2	4.2	*3.1	*2.2
	±2.7	±2.0	±2.0	±2.3	±2.8	±2.3	±1.6	±1.4	±4.1	±3.6	±3.2	±2.9	±2.0	±1.9	±1.7

Erläuterung der Tabelle:

Gegenüberstellung den linear gemischten M_0.6 DECT Aufnahmen, der traditionellen VMI Serien und der rauschoptimierten VMI+ Bildserien bei verschiedenen keV-Niveaus bezüglich der durchschnittlichen Signalabschwächung, des Signal-zu-Rausch Verhältnisses und des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses der GIST Läsionen sowie der zuführenden Arterie. Die mit „*“ gekennzeichneten Werte weisen einen signifikanten Unterschied verglichen mit den M_0.6 Aufnahmen auf.

4.3 Subjektive Bildanalyse

Die Bewertungen hinsichtlich der allgemeinen subjektiven Bildqualität waren bei den 60-keV VMI+ Rekonstruktionen (Median 5; $P \leq 0.008$) am besten (ICC, 0.70; 95% Konfidenzintervall [KI], 0.49–0.86). Die mit dem traditionellen VMI Algorithmus rekonstruierten Bilder erhielten die beste subjektive Beurteilung bezüglich der generellen Bildqualität bei 70-keV, ebenso mit übereinstimmenden Ratings (Median, 4; ICC, 0.61; 95% KI 0.35–0.79). Insgesamt wurden VMI+ Aufnahmen im Energiebereich von 50-keV bis 70-keV und VMI Aufnahmen bei 70-keV bezüglich ihrer allgemeinen subjektiven Bildqualität besser bewertet als die linear gemischten M_0.6 Aufnahmen (Median, 3; $P \leq 0.015$).



A

Abbildung 14 Subjektive Bewertung der generellen Bildqualität

Die subjektive Beurteilung der Abgrenzbarkeit der Läsionen erreichte ihr Optimum in den 40-keV und 50-keV VMI+ Serien (beide Mediane lagen bei 4) mit fast absoluter Interrater-Übereinstimmung in beiden Bildserien (ICC, 0.82; 95% KI, 0.60–0.95; und ICC, 0.84; 95% KI, 0.63–0.97). Die Bewertungen derer lag hiermit deutlich höher als die der M_0.6 Bilder (Median, 3; ICC, 0.68; 95% KI, 0.44–0.80) wie auch die der traditionellen VMI Serien ($P \leq 0.001$). Diese erhielten die besten Bewertungen für die 70, 80, 90 und 100 keV Rekonstruktionen (alle Mediane 3; ICC insgesamt 0.7, 95% KI 0.4–0.81).

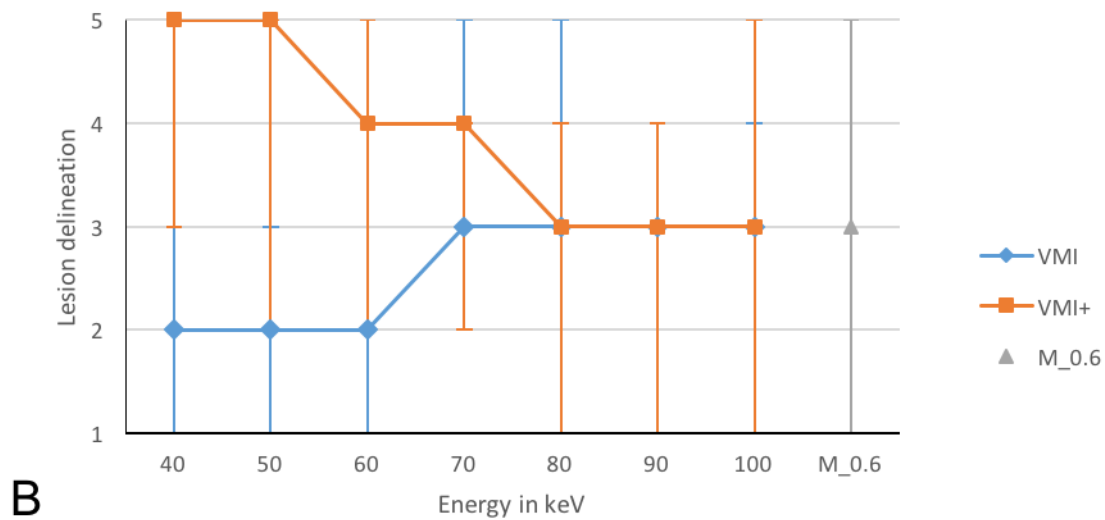


Abbildung 15 Subjektive Bewertung der Läsionsabgrenzung

Bezüglich der subjektiven Bildschärfe wurden die 60-keV VMI+ Serien als qualitativ beste bewertet (Median, 5) mit gut übereinstimmenden Ratings (ICC, 0.63; 95% KI, 0.42–0.79) und signifikantem Unterschied verglichen mit allen anderen Serien ($P \leq 0.023$). Die traditionellen VMI Serien wurden bei 90 keV hinsichtlich der subjektiven Bildschärfe am höchsten geratet (Median, 4; ICC, 0.61; 95% CI, 0.41–0.82).

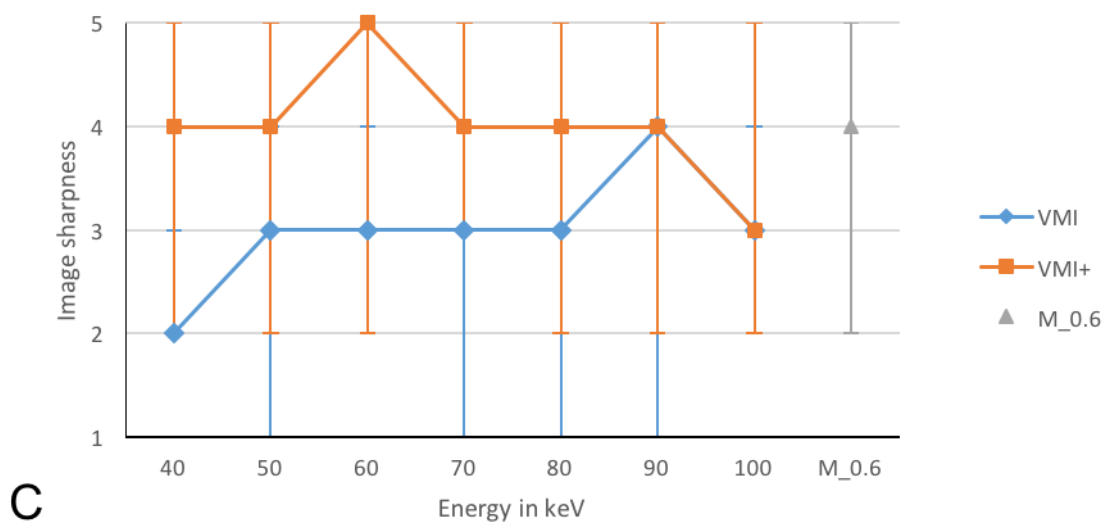


Abbildung 16 Subjektive Bewertung der Bildschärfe

Im Hinblick auf die subjektive Auswertung des Bildrauschens erhielten die bei 40 keV rekonstruierten VMI Serien die niedrigsten Werte (Median, 1; ICC, 0.72; 95% KI 0.41–0.84), was für erhebliches Bildrauschen spricht. Die 40-keV VMI+ Bilder hingegen erzielten deutlich bessere Bewertungen (Median, 3; ICC, 0.56; 95% KI 0.33–0.71). Zwischen den 40-60 keV VMI+ und den M_0.6 Aufnahmen war bezüglich des Bildrauschens kein signifikanter Unterschied feststellbar (Median, 3; $P = 0.180$). Im Einklang mit der quantitativen Bildanalyse stiegen die Ratings bezüglich des Bildrauschens von 40 keV bis 100 keV sowohl in den VMI als auch in den VMI+ Rekonstruktionen an, was einem niedrigeren Rauschen entspricht. Die beste Bewertung, also das subjektiv geringste Bildrauschen, erhielten die 90 keV und 100 keV VMI und VMI+ Serien. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Bildrauschens zwischen den 90-keV und 100keV VMI und VMI+ Serien ($P \geq 0.131$).

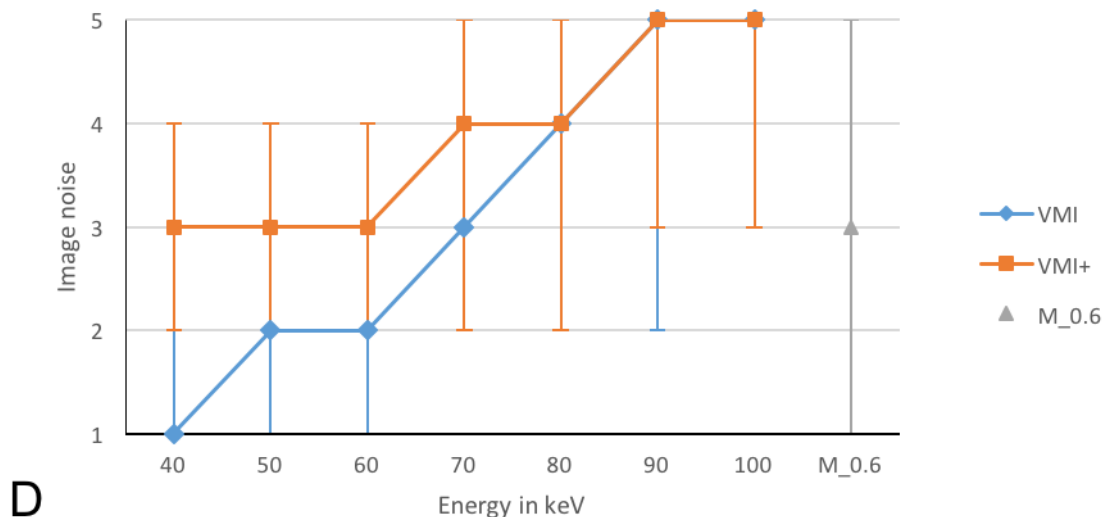


Abbildung 17 Subjektive Bewertung des Bildrauschens

Die Grafiken veranschaulichen die Ergebnisse der subjektiven Bildbewertung hinsichtlich der generellen Bildqualität (A), der Läsionsabgrenzung (B), der Bildschärfe (C) und des Bildrauschens (D).

Die Beurteilung wurde wie oben beschrieben von drei Radiologen anhand von Likert-Skalen vorgenommen. Der gesamt ICC der drei Observer lag bei 0.76 (95% CI, 0.51–0.88), was für eine deutliche Übereinstimmung spricht.

Tabelle 4 Gegenüberstellung der Ergebnisse der qualitativen Bildauswertung

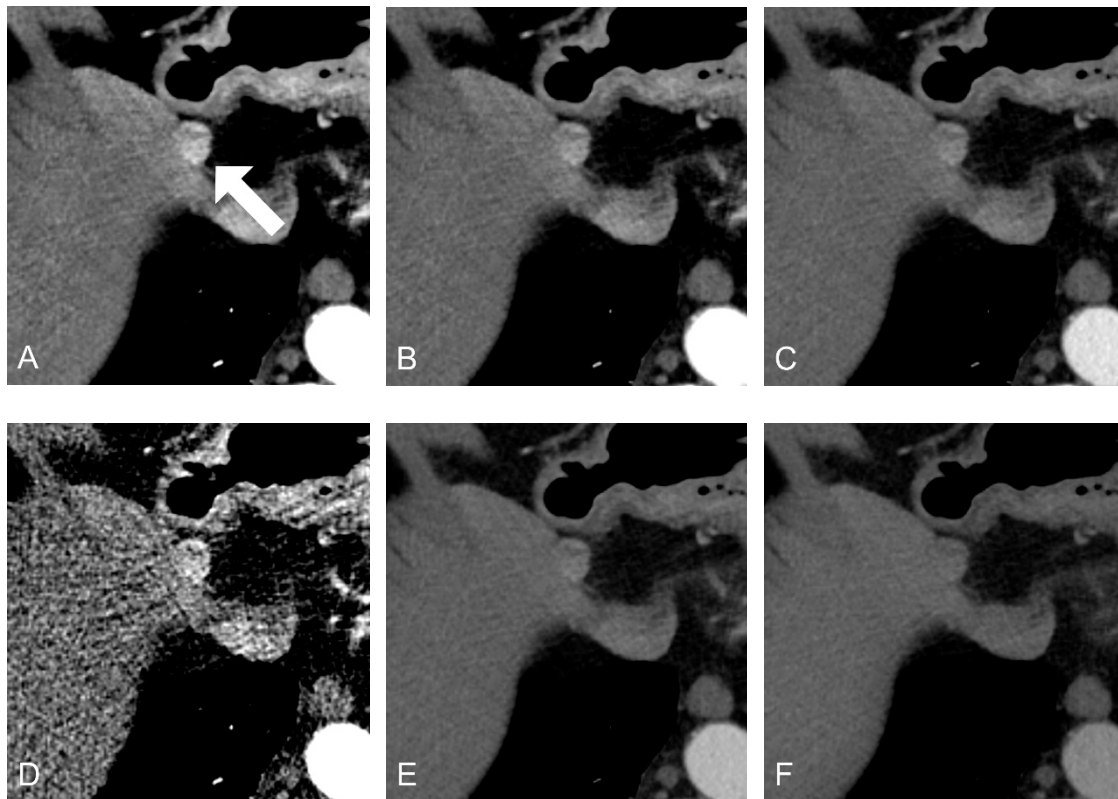
	M_0.6	40 VMI	50 VMI	60 VMI	70 VMI	80 VMI	90 VMI	100 VMI	40 VMI+	50 VMI+	60 VMI+	70 VMI+	80 VMI+	90 VMI+	100 VMI+
Bildqualität	3 (2-5)	2 (1-3)	3 (1-4)	3 (2-4)	4 (2-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (2-4)	3 (2-5)	4 (2-5)	5 (3-5)	4 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)
Läsionsabgrenzung	3 (1-5)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-4)	3 (2-5)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	5 (3-5)	5 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-5)
Bildschärfe	4 (2-5)	2 (1-3)	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	3 (1-5)	4 (1-5)	3 (2-4)	4 (2-5)	4 (2-5)	5 (3-5)	4 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-5)	3 (2-5)
Bildrauschen	3 (1-5)	1 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (2-5)	4 (2-5)	5 (2-5)	5 (3-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-5)	4 (2-5)	5 (3-5)	5 (3-5)

Erläuterung der Tabelle:

Alle Werte sind als Median der Resultate der Bewertungen der drei Observer mit dem jeweiligen Bewertungsbereich in Klammern angegeben. Es werden die generelle Bildqualität, die Läsionsabgrenzung, die Bildschärfe sowie das Bildrauschen zwischen den unterschiedlichen Rekonstruktionsmechanismen, nämlich dem linear gemischten M_0.6 DECT Modus, den traditionellen VMI Serien und den rauschoptimierten VMI+ Serien der DECT Datensätze von Patienten mit GIST verglichen. Obgleich die allgemeine Bildqualität in den 60 keV VMI+ Serien als am besten bewertet wurde, präferierten die Observer bezüglich der Läsionsabgrenzung die 40 keV und 50 keV VMI+ Serien aufgrund der stärkeren Signalabschwächung bei gleichzeitig akzeptablem Bildrauschen.

Nachfolgend Beispiele der einzelnen Rekonstruktionstechniken:

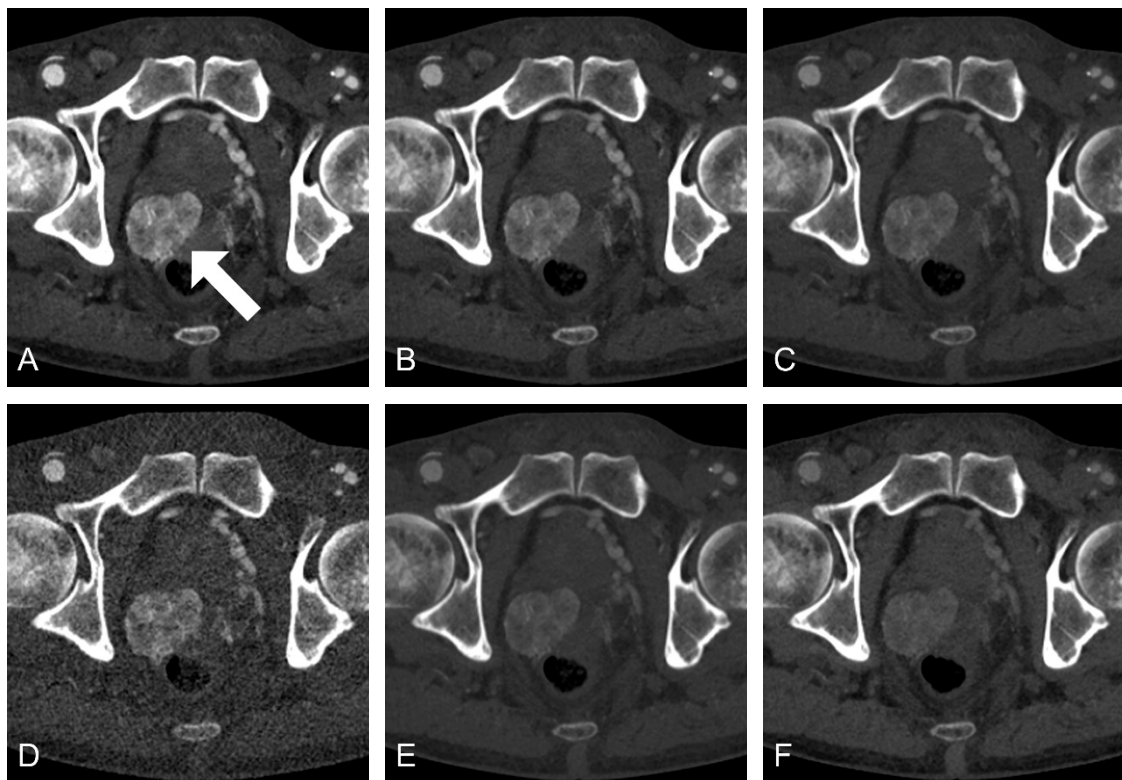
Tabelle 5 Bildbeispiele der verschiedenen Rekonstruktionstechniken 1



Zu sehen sind sechs verschiedene Bildrekonstruktionen der DECT Untersuchung einer 52-jährigen weiblichen Patientin mit hepatischen Metastasen eines histologisch gesicherten GIST (Pfeil). Die Bilder wurden mit dem rauschoptimierten VMI+ Algorithmus bei (A) 40 keV, (B) 50 keV und (C) 60 keV rekonstruiert. Sie alle weisen weniger Bildrauschen auf als (D), eine bei 40 keV rekonstruierte traditionelle VMI Aufnahme, was für ein besseres SNR und CNR steht. Abbildung (E) zeigt eine bei 70 keV rekonstruierte traditionelle VMI Aufnahme, welche unter diesen am besten bewertet wurde. Zum Vergleich ist auch die linear-gemischte M_0.6 Aufnahme (F) abgebildet.

Die Bildeinstellungen lauteten wie folgt: Breite, 600 HU; Zentrum, 150 HU.

Tabelle 6 Bildbeispiele der verschiedenen Rekonstruktionstechniken 2



Zu sehen sind DECT Aufnahmen eines 54-jährigen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem primären GIST im Rektum (Pfeil). Die Bilder wurden mit dem rauschoptimierten VMI+ Algorithmus bei (A) 40 keV, (B) 50 keV und (C) 60 keV rekonstruiert, welche die generelle Bildqualität betreffend als am besten bewertet wurden. Als Aufnahmen mit dem höchsten Bildrauschen wurden die 40 keV VMI Serien (D) beurteilt. Die besten objektiven und subjektiven Werte erzielten die VMI Aufnahmen bei 70 keV (E). Zum Vergleich ist auch die linear gemischte M_{0.6} Aufnahme (F) abgebildet.

Die Bildeinstellungen lauteten wie folgt: Breite, 900 HU; Zentrum, 300 HU.

5 Diskussion

5.1 Monoenergetische Rekonstruktionen

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob der neue, rauschoptimierte VMI+ Rekonstruktionsalgorithmus bei DECT Aufnahmen von gastrointestinalen Stromatumoren den bislang verwendeten Algorithmen überlegen ist. Hierfür galt es zu zeigen, dass die VMI+ Rekonstruktion abdomineller DECT Aufnahmen die Bildqualität verbessert.

Zusammenfassend demonstrieren unsere Ergebnisse, dass der rauschoptimierte VMI+ Algorithmus die subjektive wie auch die objektive Bildqualität abdomineller DECT Aufnahmen von Patienten mit GIST signifikant verbessert verglichen mit den linear gemischten M_0.6 Bildserien und den traditionellen VMI Rekonstruktionen. Ausgehend von der Analyse der erhobenen Daten empfehlen wir ein Energielevel von 60 keV für die VMI+ Bildrekonstruktion abdomineller DECT Aufnahmen mit entsprechender Fragestellung.

Die grundsätzlichen Vorteile der Dual-Energy bzw. Dual-Source Computertomographie sind, neben der verbesserten Bildqualität, die rasche und zugleich großvolumige Datengewinnung, welche die Bildgebung selbst bewegter Strukturen erlaubt oder beispielsweise Kindern und älteren Patienten die Untersuchung enorm erleichtern kann. Zudem ist eine extrem dünnschichtige Bildakquirierung und somit detailgenaue Aufnahme der entsprechenden Region möglich²³⁶.

Dabei haben vorangegangene Studien gezeigt, dass die Dual-Source CT Geräte der dritten Generation bei abdominellen CT Untersuchungen keine höhere Strahlenbelastung im Vergleich zur standardmäßigen single-energy Computertomographie verursachen¹⁸¹, obwohl zwei Röntgenröhren mit verschiedener Röhrenspannung die Untersuchungsregion durchleuchten. DECT Geräte der zweiten Generation hingegen führen verglichen mit single-energy Geräten bei abdominellen Untersuchungen zu einer minimal, jedoch signifikant höheren Strahlenbelastung von 1 mSv¹⁸⁵. Einige Studien konnten sogar

beweisen, dass die Strahlendosis für den Patienten bei Verwendung eines DECT Gerätes der dritten Generation gesenkt werden kann¹⁸¹. Mögliche Gründe hierfür sind zum einen die aktuellere Technik der Geräte, die den Einsatz niedrigerer Röhrenspannungen erlaubt, ohne Einbußen in den Bildeigenschaften zu verursachen¹⁸¹. Des Weiteren sind die DECT Geräte der dritten Generation mit Stellar Detektoren ausgestattet, die gegenüber der Elektroneneinstrahlung sensitiver sind, und somit nicht nur das Signal-zu-Rausch Verhältnis und die Bildqualität verbessern, sondern auch die Dosiseffizienz deutlich optimieren²³⁷. Zuletzt ist der in den Geräten eingebaute Zinnfilter zu erwähnen, der den Patienten vor klinisch nicht relevanter niedrigenergetischer Strahlung abschirmt und so die effektive Strahlendosis deutlich reduziert²³⁶. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die effektive Strahlendosis direkt mit dem BMI der Patienten korreliert und somit auch mit den neuen Geräten nicht für alle Patienten die gleiche Strahlenreduktion erreicht werden kann¹⁸¹. Um ein Bild mit akzeptablem Bildrauschen bei stark adipösen Patienten zu erhalten, sind nämlich weitaus höhere Bestrahlungsenergien nötig, was konsekutiv zu einer für sie erhöhten Strahlenbelastung führt (diese wird zwar weniger von den Organen, sondern vornehmlich vom subkutanen Fettgewebe absorbiert, dennoch darf sie nicht unterschlagen werden)^{238,186}. Außerdem ist eine absolut präzise Positionierung dieser Patienten im Dual-Energy Feld des CT Gerätes nötig, um die betreffende Region erfassen zu können^{236,238}. Hier empfehlen sich also unter Umständen eher SECT-Aufnahmen²³⁸.

In der klinischen Praxis hat die Dual-Energy Computertomographie infolge der enorm schnellen und umfangreichen Bilddatengewinnung Einzug in die Routine gefunden, sich vor allem aber aufgrund der mannigfaltigen Optionen der Bildnachbearbeitung etabliert. Hierunter fallen die Verbesserung der Bildqualität durch diverse Nachbearbeitungsalgorithmen^{225,222}, die Erstellung virtuell nativer Bilder^{239,240,178} sowie virtuell monoenergetischer Bilder, die Verstärkung des Jodkontrastes des untersuchten Gewebes und die Anfertigung von Jod-Verteilungskarten^{241,242}, die Reduktion von Metallartefakten²⁴³ sowie die Möglichkeit der Gewebecharakterisierung durch Analyse der beiden in unterschiedlichen Strahlungsenergien gewonnenen Informationen bezüglich der Signalabschwächung der Materialien^{244,245}. So können beispielsweise zwei

Materialien unterschiedlicher Dichte (intravaskuläres Jod und eine kalzifizierte intravaskuläre Plaque) bei einer bestimmten Bestrahlungsenergie die gleichen HU Werte aufweisen und somit nicht voneinander unterschieden werden. Erstellt man nun jedoch zwei Bilder der entsprechenden Region in unterschiedlichen, möglichst weit auseinander liegenden Energieniveaus - wie es bei der DECT der Fall ist -, differieren die HU Werte voneinander, und eine Gewebecharakterisierung wird möglich²⁴³. Ein weiterer praxisrelevanter Vorteil der DECT ist die Option der Dosis- oder Konzentrationsreduktion des benötigten Kontrastmittels, weil der Kontrast virtuell verstärkt werden kann. Vor allem für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann dies einen erheblichen Vorteil der DECT Untersuchung darstellen und zudem die Rate der Kontrastmittel induzierten Nephropathien deutlich senken²⁴⁶. Als Nachteil sollten an dieser Stelle jedoch die enormen Anschaffungskosten eines DECT Gerätes genannt werden, die deutlich über dem eines vergleichbaren SECT Gerätes liegen. Außerdem ist, wie oben angeschnitten, eine exakte Positionierung der Patienten im Erfassungsfeld des jeweiligen DECT Gerätes nötig, um die betreffende Region komplett im Dual-Energy Modus zu durchleuchten und zu befunden²⁴³.

Da bei der DECT zwei Datensätze der untersuchten Region in unterschiedlichen Energieniveaus akquiriert werden, gibt es eine Vielzahl von Modi zur Rekombination und Nachbearbeitung der gewonnenen Bildinformationen und somit zur Verbesserung der Bildqualität²⁴⁷. Der in dieser Studie verwendete linear-gemischte Algorithmus (M_0.6) wird automatisch mit 60% des niedrigen-keV Spektrums und 40% des hohen-keV Spektrums generiert, um eine 120 kV Aufnahme mit nur einer Röntgenröhre zu simulieren^{227,230}. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis der linear gemischten Rekonstruktionen ist hierbei monoenergetisch gewonnenen Aufnahmen überlegen, wobei neben der Reduktion des Rauschens auch die Signalstärke und somit Abgrenzbarkeit der Läsionen „gemittelt“ und dadurch reduziert wird²⁴⁸. Andere Formen der linearen Mischung mit verschiedenen Gewichtungsfaktoren (M_0.5, bei der 50% der niedrigerenergetisch gewonnenen Informationen mit 50% der höher energetischen Bildinformationen fusioniert werden und M_0.3, bei der 30 % der z.B. 80 kV-Daten mit 70 % der 140 kV-Daten gemischt werden) sind

zwar möglich, haben sich jedoch in vorangegangenen Studien weitestgehend als gleichwertig (M_0.5) bzw. unterlegen (M_0.3) erwiesen^{230,195,249}.

Zudem gibt es nicht lineare Formen der Rekombination der gewonnenen Informationen, bei denen die Bilddaten nicht konstant nach gegebenem Gewichtungsfaktor miteinander fusioniert werden, sondern in Form einer binären Mischung, einer sog. „slope“ Mischung, einer gaußverteilten Mischung oder einer modifizierten sigmoidalen Mischung, wobei zuletzt genannte den anderen überlegen zu sein scheint^{249,248,250,247}. Durch sie kann eine eventuelle Überlagerung von einem guten Kontrastverhältnis im Niedrigvoltbereich durch starkes Bildrauschen umgangen werden. Dies ist oft bei rein linearem Mischen der Bilddaten der Fall, wodurch insgesamt eine schlechte Bildqualität entsteht²⁴⁸. Zur Verdeutlichung: Bilddaten von Voxel mit niedrigen Abschwächungswerten (Muskel, homogene Organe,...) werden bevorzugt aus dem hochenergetischen Bereich bezogen, um das Bildrauschen gering zu halten, wohingegen Bilddaten von Voxel mit hohen Abschwächungswerten aus den niedrigenergetischen Datensätzen bezogen werden, um größtmöglichen Bildkontrast zu erhalten. Nicht-lineare Mischung der gewonnenen Bilddaten, bei denen Breite und Zentrum je nach Anforderung und Material moduliert werden können, bieten also die Möglichkeit, die jeweils optimale Kombination der zwei gewonnen Datensätze für das durchstrahlte Gewebe festzulegen und ein möglichst kontrastreiches, rauscharmes Bild zu erstellen^{230,248,250}. Jedoch müssen sie manuell und für jede Aufnahme individualisiert erstellt werden, was einen großen Zeitaufwand bedeutet²⁴⁹. Zudem unterscheiden sie sich je nach Observer²⁴⁹.

In dieser Studie fokussierten wir uns auf die Analyse und Bewertung rauschoptimierter virtuell monoenergetischer Bildrekonstruktionen aus den gewonnenen abdominellen DECT Datensätzen von Patienten mit GIST. Virtuell monoenergetische Bilder können aus den beiden verschieden-energetischen Datensätzen in jedem beliebigen Energielevel rekonstruiert werden. Gleiches gilt für den rauschoptimierten VMI+ Algorithmus. Die Berechnung energiewahlender Bilder basiert auf der Möglichkeit der Materialdifferenzierung von DECT Datensätzen. Dafür müssen nur zwei Gewebearten des durchstrahlten Objektes vorhanden/ bekannt sein, wie z. B. Weichteilgewebe und Knochen. Die Dichte der beiden Gewebe wird nun für jeden einzelnen Bildpixel mittels der

Materialdifferenzierung berechnet. Anschließend werden sie mit den entsprechenden tabellarisch vorgegebenen CT-Zahlenwerten für das gewünschte Energielevel multipliziert und schließlich zu einem virtuell monoenergetischen Bild zusammengefügt. Andere Materialien werden in die sogenannten Basismaterial-Bilder mit einkalkuliert²¹⁸. Deren CT-Zahlenwerte entsprechen unter Umständen also nicht der tatsächlichen Signalabschwächung des jeweiligen Materials bei der vorgegebenen Strahlungsenergie²⁵¹. Durch die Rekonstruktion in verschiedenen Energie Leveln können diverse Bildeigenschaften moduliert und daraus die entsprechenden Rückschlüsse gezogen werden.

Bei niedrigenergetischer Strahlung zeigen sich wie oben beschrieben Materialien hoher Dichte (z.B. Jod) als sehr hell, haben also eine starke Signalabschwächung und weisen einen hohen Kontrast im Vergleich zu dem umliegenden Weichteilgewebe auf. Die gut vaskularisierten GIST und deren Metastasen lassen sich also mit VMI Rekonstruktionen von DECT Untersuchungen sehr gut darstellen. Die Erstellung virtuell monoenergetischer Bilder aus DECT Aufnahmen bietet in dieser Hinsicht auch eine gute Alternative zu niedrigenergetisch angefertigten kontrastmittelverstärkten SECT Bildern. Gleichzeitig gehen diese niedrigenergetischen Bilder jedoch ausgelöst durch z.B. Materialien hoher Dichte oder Metall mit einem starken Bildrauschen und Bildartefakten einher. Bei Rekonstruktionen in hohen Energieniveaus hingegen ist das Bildrauschen deutlich geringer ausgeprägt, jedoch ist hier eine wesentlich schlechtere Kontrastierung zu verzeichnen. Bei den traditionellen VMI Serien kann besagter Benefit des verstärkten Jod-Kontrasts im Niedrigvolt Bereich aufgrund des starken Bildrauschens nicht voll genutzt werden²¹⁸. Der rauschoptimierte VMI+ Algorithmus kombiniert nun genau diese beiden Vorteile miteinander: Erhöhter Kontrast und starke Signalabschwächung im niedrigenergetischen keV-Bereich, ohne jedoch Einbußen in der Bildqualität im Sinne von Bildrauschen zu haben, indem die Bildinformationen hierzu auch aus dem hochenergetischen Bereich miteinbezogen werden. Ergo können Bilder mit weniger Kontrastmittel und niedrigerer Strahlendosis mit gutem Bildkontrast und zugleich optimierter Bildqualität erstellt werden²¹⁸. Für Metallartefakte im Konkreten gibt es zusätzlich zu den genannten VMI und VMI+

Rekonstruktionsalgorithmen zur Verbesserung der Visualisierung des umliegenden Weichteilgewebes spezielle Programme, die den Metallanteil der Bilder subtrahieren und somit eine genauere Beurteilung der entsprechenden Region zulassen²⁴³.

Eingesetzt wurden die Dual-Energy Computertomographie bzw. die VMI+ Rekonstruktionen bislang vor allem für die Darstellung von Gefäßen (Aorta^{227,229,233,252,253,232,233}, Aneurysma Darstellung²⁵⁴, Beurteilung von Stents bzw. der Durchblutung und In-Stent Stenosen^{255,256}, Pulmonalis Angiographie²⁵⁷, Karotis Stenose^{258,259}, Lungenembolie²⁶⁰, Koronarangiographie bzw. Myokardperfusion^{261–263}, Angiographie der unteren Extremität²⁶⁴) genutzt^{233,229,264,265}, für die Bestimmung der Knochendichte^{266,267} bzw. der Beurteilung von Knochenödemen^{268,269}, das Auffinden intrakranieller Blutungen²⁷⁰, die Beurteilung und Einteilung von Leberläsionen^{271,239,234} und diverse weitere onkologischen Fragestellungen (Bronchialkarzinom²²⁸, HCC²⁷², Pankreaskarzinom^{273,274}, Lymphome vs. Lymphknoten Metastasen²⁷⁵)²²⁵. Auch bei der problematischen Einschätzung der Pseudoanreicherung von Nierenzysten hat sich der virtuell monoenergetische Rekonstruktionsalgorithmus im klinischen Alltag durchgesetzt. Durch den oben beschriebenen Mechanismus (zwei Bilder in verschiedenen Energieniveaus werden angefertigt; die unterschiedliche Signalabschwächung der Läsion in den beiden Aufnahmen erlaubt nun Rückschlüsse auf deren Zusammensetzung) kann eine Charakterisierung des Gewebes vorgenommen und somit die Diagnostik bezüglich potentiell maligner Raumforderungen der Niere versus simpler Zysten erleichtert werden. Den Patienten können hierdurch weitere bildgebende Verfahren inklusive der dadurch resultierenden Strahlenbelastung oder lange, von Ungewissheit geprägte Phasen bis zu einer Folgeuntersuchung bzw. potentiell unnötige interventionelle Eingriffe zu diagnostischen Zwecken erspart werden^{276,277}.

In der klinischen Routine wird die DECT bereits bei der Gicht Diagnostik²⁷⁸, der Analyse von Gallenblasen²¹⁷- und Nierensteinen²⁷⁹, der Unterscheidung aktiver intrazerebraler Blutungen und Raumforderungen von bestehenden Einblutungen²⁷⁰, der Beurteilung von Myokard- sowie Lungenperfusion²⁸⁰ und der Visualisierung von Knochenmark verwendet ^{236,178}.

Sudarski et al. haben in einer vorausgegangenen Studie bereits demonstriert, dass die traditionellen VMI Rekonstruktionen bei 70 keV eine äquivalente objektive Bildqualität und bessere subjektive Bildqualität verglichen mit den polyenergetischen Bildern von hepatischen Metastasen bei GIST Patienten bereitstellen²²². Jedoch wurde die Auswirkung des neuen VMI+ Algorithmus bislang bei Patienten mit GIST noch nicht untersucht, obwohl die Visualisierung und somit Diagnostik von GIST Läsionen vom verbesserten Bildkontrast bei vermindertem Bildrauschen vermutlich sehr profitieren würde.

Die objektive Bildanalyse dieser Studie ergab, dass die Signalabschwächung der GIST Läsionen und Metastasen in den VMI und VMI+ Bildrekonstruktionen bei 40 keV signifikant höher war verglichen mit allen anderen virtuell monoenergetischen Rekonstruktionen und der linear-gemischten M_0.6 Bildserie. Die traditionellen VMI Serien wiesen die höchsten quantitativen Bildparameter bei 70 keV auf, was sich mit vorangegangenen Studien deckt^{222,281}. Verglichen mit dem VMI+ Algorithmus zeigten die traditionellen VMI Bildserien jedoch ein stärkeres Bildrauschen in den niedrigerenergetischen Rekonstruktionen auf, was in einer schlechteren Bildqualität resultierte. Auch diese Erhebungen stimmen mit zuvor durchgeführten Studien überein, die nachwiesen, dass der VMI+ Algorithmus das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis in niedrigeren keV-Niveaus verbessert und das optimale Kontrast-zu-Rausch Verhältnis bei 40 keV erreicht^{218,273}.

In der subjektiven Bildanalyse unserer Studie wurden die VMI+ Bildrekonstruktionen hingegen bei 60 keV bezüglich der allgemeinen Bildqualität und der Bildschärfe präferiert. Daraus lässt sich ableiten, dass die objektiv stärkste Signalabschwächung der GIST Läsionen bei 40 keV nicht automatisch auch subjektiv zu dem besten Bildeindruck führt. Dies könnte eventuell daran liegen, dass die Betrachter monoenergetische und somit Bilder mit geringerer Signalabschwächung und weniger Rauschen gewohnt sind. In einigen weiteren Studien wurde aber ebenso eine Differenz zwischen der objektiven und der subjektiven Bildbeurteilung festgestellt^{225,226,228,282}. Bei Kopf- und Halstumoren beispielsweise wurden die VMI+ Rekonstruktionen bei 60 keV subjektiv bevorzugt; objektiv zeigten auch hier die 40 keV Rekonstruktionen die besten Ergebnisse²⁸³. Für vaskuläre DECT Untersuchungen hingegen wurden die bei 70

bzw. 80 keV rekonstruierten VMI+ Bilder für die Beurteilung des Stent Lumens präferiert; hier erzielten ebenso die bei 40 keV rekonstruierten Bilder objektiv die besten Werte²⁶⁴. Für die Detektion abdomineller Endoleckagen nach endovaskulärer Aortenreparatur (EVAR) erwiesen sich die bei 40 keV rekonstruierten VMI+ Bilder subjektiv wie auch objektiv als am geeignetsten²⁵⁴. Weiterhin bleibt also das optimale Energieniveau für VMI+ Rekonstruktionen bezüglich der diagnostischen Genauigkeit zu ermitteln und hängt zudem, wie es scheint, von der zu untersuchenden Region bzw. der Fragestellung ab.

Ausgehend von unseren Ergebnissen empfehlen wir jedoch für die Bildrekonstruktion abdomineller DECT Aufnahmen von Patienten mit GIST in der klinischen Praxis die Verwendung des VMI+ Algorithmus bei 60 keV anstatt der linear gemischten M_0.6 Bildserie oder anderer virtuell monoenergetischer Rekonstruktionen in verschiedenen Energieniveaus. Die 60 keV VMI+ Rekonstruktionen scheinen eine gute Kombination eines erhöhten Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses und eines niedrigen Bildrauschens darzustellen. Nichtsdestoweniger müssen die optimalen VMI+ keV Einstellungen auch in diesem Fall in weiteren Studien reevaluiert werden, ebenso wie der Einfluss der VMI+ Technik auf die diagnostische Genauigkeit.

5.2 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sollten stets im Kontext des Studiendesigns und den daraus bedingten Limitationen interpretiert werden: Zum einen haben wir die VMI und VMI+ Serien nur mit der linear gemischten M_0.6 Serie verglichen, welche als Standard des von uns verwendeten DECT Systems voreingestellt war. Andere linear gemischte Rekonstruktionen mit unterschiedlichen Gewichtungsfaktoren wie M_0.3 oder M_0.5 wurden von uns in dieser Studie nicht untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Unterschiede der Signalabschwächung zwischen den linear gemischten M_0.5 und M_0.6 Bildserien gering ausgeprägt sind. Außerdem haben diese beiden Serien in vorangegangenen Studien bessere Ergebnisse bezüglich der Bildqualität

geliefert als die linear gemischten M_0.3 Rekonstruktionen^{230,195}. Zum anderen waren alle Beurteiler davon in Kenntnis gesetzt, dass nur Patienten mit GIST in der Studie inkludiert waren, was womöglich ihre Bewertungen vor allem hinsichtlich der Tumorabgrenzung und der Signalabschwächung der Läsion aufgrund der größeren diagnostischen Sicherheit beeinflusst haben könnte. Auch das retrospektive Studiendesign war den Radiologen bekannt, was ebenso einen Einfluss auf deren Sicherheit bei der Bildbeurteilung gehabt haben könnte. Der Einfluss der rauschoptimierten VMI+ Rekonstruktionen auf die diagnostische Genauigkeit wurde demnach in dieser Studie nicht explizit analysiert. Anzunehmen ist bei den erzielten Ergebnissen jedoch eine deutliche Verbesserung derer, was in weiteren Studien nachgewiesen werden sollte. Des Weiteren wurden die Aufnahmen nur in einem Energiebereich von 40 bis 100 keV rekonstruiert. Potentiell nützliche Ergebnisse bezüglich der Detektion und Diagnostik von GIST in höheren Energieniveaus fehlen demnach in dieser Studie. Wie oben beschrieben, ist die Signalabschwächung von Jod im höher energetischen Bereich jedoch als so gering anzusehen, dass der Nutzen fraglich ist. Außerdem basierte die Evidenz neuer GIST-Metastasen ausschließlich auf der Auswertung vorangegangener und nachfolgender CT Staging- oder Kontrolluntersuchungen. Alle Patienten hatten aber mindestens eine durch Biopsie histologisch gesicherte GIST Läsion. Zuletzt war das Patientenkollektiv der Studie mit nur 21 Teilnehmern relativ klein, weshalb auch hierfür weitere Studien durchgeführt werden sollten, um die festgestellten Ergebnisse zu bestätigen. Wie oben erwähnt, spielt zudem der Körperumfang der Patienten für die Validität der DECT Vorteile eine entscheidende Rolle. Der durchschnittliche BMI der inkludierten Patienten betrug in dieser Studie $26.0 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ und war somit vornehmlich im normalgewichtigen Bereich angeordnet. Auf Patienten höheren BMIs können die Ergebnisse dieser Studie also vermutlich nicht ohne Einschränkungen übertragen werden. Für die Zukunft, und damit eine weitere Limitation nennend, ist zu bedenken, dass die beschriebene neue VMI+ Technik eine keV-gekoppelte Neudefinition der bekannten CT-Grenzwerte erfordert, um zu evaluieren, ob Läsionen Jod aufnehmen, ggf. also maligne entartet sind oder nicht. Diese sollte in weiteren Studien untersucht und erstellt werden²¹⁸.

5.3 Fazit

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss rauschoptimierter monoenergetischer Bildrekonstruktionen von DECT Datensätzen bei Patienten mit GIST im Hinblick auf die objektive und subjektive Bildqualität untersucht. Hierfür wurden diese VMI+ Rekonstruktionen mit der linear gemischten M_0.6 Serie sowie den traditionellen virtuell monoenergetischen Bildserien (VMI) in unterschiedlichen Energieniveaus verglichen.

Dabei wiesen die bei 40 keV rekonstruierten VMI+ Bilder objektiv eine deutlich höhere Signalabschwächung des Tumors und ein wesentlich besseres Kontrast-zu-Rausch Verhältnis auf. Des Weiteren wurden die VMI+ Rekonstruktionen bei 40 keV und 50 keV subjektiv als am geeignetsten erachtet, um die Abgrenzbarkeit von GIST Tumoren zum umgebenden Gewebe zu beurteilen, wohingegen die 60-keV VMI+ Serien die höchste Bewertung hinsichtlich der allgemeinen Bildqualität erhielten.

Demnach zeigen die von uns erhobenen Daten, dass VMI+ Rekonstruktionen gegenüber der linear gemischten M_0.6 Serie und den traditionellen VMI Bildrekonstruktionen sowie für die Beurteilung von GIST Läsionen und Metastasen zu bevorzugen sind. Laut den Auswertungen der Studienergebnisse sind hierfür die bei 60 keV rekonstruierten Aufnahmen subjektiv am besten geeignet, wobei die 40 keV VMI+ Rekonstruktionen in speziellen Fällen, nämlich bei schwer abgrenzbaren und sich nicht deutlich vom umgebenden Gewebe abhebenden Strukturen, die zu präferierenden sein können. Außerdem empfehlen wir anhand der gewonnenen Informationen, die VMI+ Bilder routinemäßig bei abdominalen DECT Aufnahmen zu rekonstruieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46. doi:10.1016/j.canep.2015.10.031.
2. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.
3. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30(10):1213-1220.
4. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013;382(9896):973-983. doi:10.1016/S0140-6736(13)60106-3.
5. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-1269.
6. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol.* 2000;15(4):1293-1301.
7. Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn.* 1998;211(1):60-71. doi:10.1002/(SICI)1097-0177(199801)211:1<60:AID-AJA6>3.0.CO;2-5.
8. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243(6):738-45; discussion 745-7. doi:10.1097/01.sla.0000219739.11758.27.
9. Pelandre GL, Djahjah MC, Gasparetto EL, Nacif MS, Marchiori E, Mello ELRd. Tomographic findings of gastric gastrointestinal stromal tumor and correlation with the mitotic index. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(4):244-250. doi:10.1590/S0004-28032013000400002.

10. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-465.
11. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):3-14. doi:10.1007/s10120-015-0526-8.
12. Bachet J-B, Emile J-F. Diagnostic criteria, specific mutations, and genetic predisposition in gastrointestinal stromal tumors. *Appl Clin Genet.* 2010;3:85-101. doi:10.2147/TACG.S7191.
13. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103(4):821-829. doi:10.1002/cncr.20862.
14. Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS.* 2006;114(3):192-200. doi:10.1111/j.1600-0463.2006.apm_261.x.
15. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1466-1478. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1466:GSTROM]2.0.CO;2.
17. Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, Jonasson JG, Magnusson MK, Gislason HG. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci.* 2007;52(9):2249-2253. doi:10.1007/s10620-006-9248-4.
18. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14:15. doi:10.1186/s13053-016-0055-4.
19. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(6):363-371. doi:10.1038/nrgastro.2009.43.

20. Agarwal R, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):1. doi:10.1016/j.hoc.2008.12.003.
21. Burkill GJC, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226(2):527-532. doi:10.1148/radiol.2262011880.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1-12.
23. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(9):1109-1118.
24. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13(5):577-585. doi:10.1038/modpathol.3880099.
25. Koo D-H, Ryu M-H, Kim K-M, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat.* 2016. doi:10.4143/crt.2016.187.
26. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2003;23(2):283. doi:10.1148/rg.232025146.
27. Constantin VD, Socea B, Popa F, et al. A histopathological and immunohistochemical approach of surgical emergencies of GIST. An interdisciplinary study. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(2 Suppl):619-627.
28. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg.* 2003;92(3):195-199.
29. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58.
30. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal

- stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112(3):608-615.
doi:10.1002/cncr.23199.
31. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1996;13(4):297-313.
32. Acin-Gandara D, Pereira-Perez F, Castano-Pascual A, Duran-Poveda M, Antequera-Perez A, Miliani-Molina C. Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis and treatment. *Cir Cir*. 2012;80(1):44-51.
33. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230. doi:10.1186/1471-2407-7-230.
34. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu T-T. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1629-1635.
doi:10.1097/PAS.0b013e31806ab2c3.
35. Agaimy A, Wunsch PH, Dirnhofer S, Bihl MP, Terracciano LM, Tornillo L. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):867-873.
doi:10.1097/PAS.0b013e31815c0417.
36. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):113-120.
doi:10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0.
37. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*. 2006;37(12):1527-1535. doi:10.1016/j.humpath.2006.07.002.
38. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):165-170. doi:10.1043/1543-2165-134.2.165.
39. Guler B, Ozyilmaz F, Tokuc B, Can N, Tastekin E. Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis. *Balkan Med J*. 2015;32(4):388-396.
doi:10.5152/balkanmedj.2015.15912.

40. Lee SJ, Hwang CS, Kim A, Kim K, Choi KU. Gastrointestinal tract spindle cell tumors with interstitial cells of Cajal: Prevalence excluding gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Lett*. 2016;12(2):1287-1292. doi:10.3892/ol.2016.4758.
41. Yantiss RK, Rosenberg AE, Selig MK, Nielsen GP. Gastrointestinal stromal tumors: an ultrastructural study. *Int J Surg Pathol*. 2002;10(2):101-113.
42. Dong Q, McKee G, Pitman M, Geisinger K, Tambouret R. Epithelioid variant of gastrointestinal stromal tumor: Diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2003;29(2):55-60. doi:10.1002/dc.10293.
43. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii21-6. doi:10.1093/annonc/mdu255.
44. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2010;57(2):259-270. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03624.x.
45. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-580.
46. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol*. 1998;11(8):728-734.
47. Dow N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):111-119.
48. Miettinen M, Wang Z-F, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(9):1401-1408. doi:10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a.
49. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CDM. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437-446. doi:10.1097/PAS.0b013e318186b158.
50. Kang G-H, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC- θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2011;24(6):866-875. doi:10.1038/modpathol.2011.11.

51. Kim K-M, Kang DW, Moon WS, et al. PKC θ expression in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol*. 2006;19(11):1480-1486. doi:10.1038/modpathol.3800673.
52. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-1103. doi:10.1016/j.ejca.2006.01.030.
53. Kang HJ, Ryu M-H, Kim K-M, et al. Imatinib efficacy by tumor genotype in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The Korean GIST Study Group (KGSG) study. *Acta Oncol*. 2012;51(4):528-536. doi:10.3109/0284186X.2011.636753.
54. Gao J, Dang Y, Sun N, Li J, Shen L. C-KIT mutations were closely associated with the response to Imatinib in Chinese advanced gastrointestinal stromal tumor patients. *Med Oncol*. 2012;29(5):3039-3045. doi:10.1007/s12032-012-0308-7.
55. Saponara M, Urbini M, Astolfi A, et al. Molecular characterization of metastatic exon 11 mutant gastrointestinal stromal tumors (GIST) beyond KIT/PDGFR α genotype evaluated by next generation sequencing (NGS). *Oncotarget*. 2015;6(39):42243-42257. doi:10.18632/oncotarget.6278.
56. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000;156(3):791-795. doi:10.1016/S0002-9440(10)64946-2.
57. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4342-4349. doi:10.1200/JCO.2003.04.190.
58. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000;8(1):5-10.
59. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708-710. doi:10.1126/science.1079666.

60. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(3):660-667.
61. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-1741. doi:10.1016/S0140-6736(07)60780-6.
62. Emile J-F, Theou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):597-605.
63. Lasota J, vel Dobosz AJ, Wasag B, et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest*. 2007;87(10):1029-1041. doi:10.1038/labinvest.3700628.
64. Blume-Jensen P, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Zsebo KM, Westermark B, Heldin CH. Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *EMBO J*. 1991;10(13):4121-4128.
65. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-3825. doi:10.1200/JCO.2004.05.140.
66. Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 6:vi136-40. doi:10.1093/annonc/mdm243.
67. Yan W, Zhang A, Powell MJ. Genetic alteration and mutation profiling of circulating cell-free tumor DNA (cfDNA) for diagnosis and targeted therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):68. doi:10.1186/s40880-016-0131-1.
68. Mol CD, Dougan DR, Schneider TR, et al. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *J Biol Chem*. 2004;279(30):31655-31663. doi:10.1074/jbc.M403319200.
69. Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest*. 1998;78(12):1633-1636.
70. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999;59(17):4297-4300.

71. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):689-695. doi:10.1016/j.ejca.2003.11.025.
72. Penzel R, Aulmann S, Moock M, Schwarzbach M, Rieker RJ, Mechtersheimer G. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):634-639. doi:10.1136/jcp.2004.021766.
73. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6190-6198. doi:10.1200/JCO.2005.19.554.
74. Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S, et al. Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J Mol Diagn*. 2004;6(3):197-204.
75. Emile J-F, Tabone-Eglinger S, Theou-Anton N, Lemoine A. Prognostic value of KIT exon 11 deletions in GISTs. *Gastroenterology*. 2006;131(3):976-7; author reply 977-8. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.042.
76. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1573-1581. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.043.
77. Chan PM, Ilangumaran S, La Rose J, Chakrabarty A, Rottapel R. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol*. 2003;23(9):3067-3078.
78. Kitayama H, Kanakura Y, Furitsu T, et al. Constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase confer factor-independent growth and tumorigenicity of factor-dependent hematopoietic cell lines. *Blood*. 1995;85(3):790-798.

79. Roskoski R, JR. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(3):1307-1315. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.150.
80. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018. doi:10.1093/annonc/mdy095.
81. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest*. 2006;86(1):94-100. doi:10.1038/labinvest.3700360.
82. J L, al e. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146165>. Accessed October 25, 2016.
83. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*. 2004;84(7):874-883. doi:10.1038/labinvest.3700122.
84. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865-878. doi:10.1038/nrc3143.
85. Oudijk L, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2013;26(3):456-463. doi:10.1038/modpathol.2012.186.
86. Miranda C, Nucifora M, Molinari F, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1769-1776. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2230.
87. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(1):314-318. doi:10.1073/pnas.1009199108.
88. Miettinen M, Wang Z-F, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(11):1712-1721. doi:10.1097/PAS.0b013e3182260752.

89. Mehren M von, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(6):758-786.
90. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(2):202-208.
91. Motoo Y, Okai T, Ohta H, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy*. 1994;26(2):239-242. doi:10.1055/s-2007-1008951.
92. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, et al. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(4):371-377.
93. Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15(3):455-66, viii. doi:10.1016/j.giec.2005.04.001.
94. Rosch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(7):856-862.
95. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):1-8. doi:10.1016/j.gie.2015.03.1967.
96. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2217-2228. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.033.
97. Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology*. 2004;126(1):301-307.
98. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(5):539-543. doi:10.1097/MOG.0b013e32829fb39f.
99. Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(3):417-426. doi:10.1016/j.gie.2005.04.044.
100. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment

- and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 2:ii35-8.
doi:10.1093/annonc/mdn080.
101. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(1):29-34. doi:10.1016/j.gie.2006.02.027.
102. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):68-72. doi:10.1067/mge.2003.34.
103. Dumonceau J-M, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2011;43(10):897-912. doi:10.1055/s-0030-1256754.
104. Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1669-1678. doi:10.1007/s00330-002-1803-6.
105. Cai P-Q, Lv X-F, Tian L, et al. CT Characterization of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):988-993. doi:10.2214/AJR.14.12870.
106. Mabile M, Vanel D, Albiter M, et al. Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol*. 2009;69(2):204-208. doi:10.1016/j.ejrad.2008.10.009.
107. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1760-1764. doi:10.1200/JCO.2006.07.3411.
108. Choi H, Charnsangavej C, Castro Faria S de, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1619-1628. doi:10.2214/ajr.183.6.01831619.
109. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib

- mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-1759. doi:10.1200/JCO.2006.07.3049.
110. Liu K, Li G, Fan C, Zhou C, Li J. Adapted Choi response criteria for prediction of clinical outcome in locally advanced gastric cancer patients following preoperative chemotherapy. *Acta Radiol*. 2012;53(2):127-134. doi:10.1258/ar.2011.110273.
111. S S, al e. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment-pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by usi... - PubMed - NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=High-Grade+Soft-Tissue+Sarcomas%3A+Tumor+Response+Assessment%E2%80%94Pilot+Study+to+Assess+the+Correlation+between+Radiologic+and+Pathologic+R+esponse+by+Using+RECIST+and+Choi+Criteria>. Accessed July 11, 2018.
112. Le Cesne A, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3969-3974. doi:10.1200/JCO.2008.21.3330.
113. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, van den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology*. 2005;235(3):892-898. doi:10.1148/radiol.2353040332.
114. Chak A, Canto MI, Rosch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):468-473.
115. Jeon SW, Park YD, Chung YJ, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosonographic differentiation in relation to histological risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2069-2075. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04767.x.
116. Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, Azar RR, Early DS. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound. *Dig Dis Sci*. 2009;54(6):1265-1269. doi:10.1007/s10620-008-0484-7.

117. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):290-297.
118. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut.* 2000;46(1):88-92.
119. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med.* 2004;45(1):17-21.
120. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kuhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging.* 2006;31(1):25-35. doi:10.1007/s00261-005-0031-3.
121. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer.* 2003;39(14):2012-2020.
122. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg.* 2005;29(11):1429-1435. doi:10.1007/s00268-005-0045-6.
123. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
124. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(1):37-43. doi:10.1067/mge.2002.120323.
125. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-489.
126. Gomes AL, Bardales RH, Milanezi F, Reis RM, Schmitt F. Molecular analysis of c-Kit and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(1):89-96. doi:10.1309/M1EC8JE9ACAMJACU.
127. Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors

- using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer*. 2001;93(4):269-275.
128. Willmore-Payne C, Layfield LJ, Holden JA. c-KIT mutation analysis for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in fine needle aspiration specimens. *Cancer*. 2005;105(3):165-170. doi:10.1002/cncr.21064.
129. Demetri GD, Mehren M von, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-480. doi:10.1056/NEJMoa020461.
130. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):605-612.
131. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2002;7(6):531-538.
132. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16(4):566-578. doi:10.1093/annonc/mdi127.
133. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045-1052. doi:10.1016/S1470-2045(09)70242-6.
134. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):298-302. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1002.
135. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol*. 2005;90(3):195-207; discussion 207. doi:10.1002/jso.20230.

136. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854-1859. doi:10.1002/bjs.7222.
137. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360-5367. doi:10.1200/JCO.2008.17.4284.
138. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272. doi:10.1001/jama.2012.347.
139. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-1104. doi:10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
140. Gronchi A, Judson I, Nishida T, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1103-1106. doi:10.1016/j.ejca.2009.02.009.
141. Blanke CD, Demetri GD, Mehren M von, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):620-625. doi:10.1200/JCO.2007.13.4403.
142. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626-632. doi:10.1200/JCO.2007.13.4452.
143. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib

- dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1751-1757. doi:10.1016/j.ejca.2005.04.034.
144. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-1134. doi:10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
145. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99(1):42-47. doi:10.1002/jso.21160.
146. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):412-419. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.020.
147. Blay J-Y, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1107-1113. doi:10.1200/JCO.2006.09.0183.
148. Croom KF and Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/12600228>. Accessed November 13, 2016.
149. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(1):139-145.
150. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1247-1253. doi:10.1200/JCO.2009.24.2099.
151. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):942-949. doi:10.1016/S1470-2045(10)70222-9.

152. Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, et al. Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (Review). *Oncol Rep*. 2009;21(6):1359-1366.
153. Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216(1):64-74. doi:10.1002/path.2382.
154. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2325-2331. doi:10.1200/JCO.2005.05.3439.
155. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1074-1080. doi:10.1245/s10434-011-2190-5.
156. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol*. 2010;21(2):403-408. doi:10.1093/annonc/mdp310.
157. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-1338. doi:10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
158. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1959-1968. doi:10.1016/j.ejca.2009.02.011.
159. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302. doi:10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
160. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3

- trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1175-1182. doi:10.1016/S1470-2045(13)70453-4.
161. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1373-1381.
162. Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):179-187.
163. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):15-34, vii. doi:10.1016/j.hoc.2008.11.005.
164. Agaram NP, LaQuaglia MP, Ustun B, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3204-3215. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1984.
165. Zoller ME, Rembeck B, Oden A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997;79(11):2125-2131.
166. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom L-G. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1170-1176.
167. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-96.
168. Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):755-763.
169. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet.* 2006;15(6):1015-1023. doi:10.1093/hmg/ddl016.

170. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(1):79-88. doi:10.1038/sj.ejhg.5201904.
171. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol.* 2011;24(1):147-151. doi:10.1038/modpathol.2010.185.
172. Horenstein MG, Hitchcock TA, Tucker JA. Dual CD117 expression in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and paraganglioma of Carney triad: a case report. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(1):87-92.
173. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, JR, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(1):53-64. doi:10.1097/PAS.0b013e3181c20f4f.
174. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(6):543-552. doi:10.4065/74.6.543.
175. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet.* 1998;19(4):323-324. doi:10.1038/1209.
176. Kalender WA, Perman WH, Vetter JR, Klotz E. Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus. I. Phantom studies. *Med Phys.* 1986;13(3):334-339. doi:10.1118/1.595958.
177. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol.* 2006;16(2):256-268. doi:10.1007/s00330-005-2919-2.
178. Johnson TRC, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1510-1517. doi:10.1007/s00330-006-0517-6.

179. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) — Onkopedia.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumore-gist/@@view/html/index.html>. Accessed October 18, 2016.
180. SOMATOM Force. <https://www.healthcare.siemens.de/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force/technical-specifications>. Accessed November 11, 2016.
181. Wichmann JL, Hardie AD, Schoepf UJ, et al. Single- and dual-energy CT of the abdomen: comparison of radiation dose and image quality of 2nd and 3rd generation dual-source CT. *Eur Radiol*. 2016. doi:10.1007/s00330-016-4383-6.
182. Achenbach S, Ropers U, Kuettner A, et al. Randomized comparison of 64-slice single- and dual-source computed tomography coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):177-186. doi:10.1016/j.jcmg.2007.11.006.
183. Megibow AJ, Sahani D. Best practice: implementation and use of abdominal dual-energy CT in routine patient care. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5 Suppl):S71-7. doi:10.2214/AJR.12.9074.
184. Purysko AS, Primak AN, Baker ME, et al. Comparison of radiation dose and image quality from single-energy and dual-energy CT examinations in the same patients screened for hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2014;69(12):e538-44. doi:10.1016/j.crad.2014.08.021.
185. Cecco CN de, Darnell A, Macias N, et al. Second-generation dual-energy computed tomography of the abdomen: radiation dose comparison with 64- and 128-row single-energy acquisition. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(4):543-546. doi:10.1097/RCT.0b013e318291f6a0.
186. Jepperson MA, Cernigliaro JG, Ibrahim E-SH, Morin RL, Haley WE, Thiel DD. In vivo comparison of radiation exposure of dual-energy CT versus low-dose CT versus standard CT for imaging urinary calculi. *J Endourol*. 2015;29(2):141-146. doi:10.1089/end.2014.0026.
187. Rehr, Booth, Bridges, Zabinsky. X-ray-absorption fine structure in embedded atoms. *Phys Rev B Condens Matter*. 1994;49(17):12347-12350.
188. Kelcz F, Joseph PM, Hilal SK. Noise considerations in dual energy CT scanning. *Med Phys*. 1979;6(5):418-425. doi:10.1118/1.594520.

189. Hofer M. *CT-Kursbuch: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg*. 9., aktualisierte Auflage, revidierte Ausgabe. Düsseldorf: Didamed Verlag; 2016.
190. Millar RH. Experimental X-ray attenuation coefficients at low photon energies for substances of medical importance. *Phys Med Biol*. 1975;20(6):974-979.
191. X-Ray Mass Attenuation Coefficients. <https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients>. Updated November 15, 2016. Accessed November 15, 2016.
192. Avrin DE, Macovski A, Zatz LE. Clinical application of Compton and photo-electric reconstruction in computed tomography: preliminary results. *Invest Radiol*. 1978;13(3):217-222.
193. Graser A, Johnson TRC, Chandarana H, Macari M. Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen. *Eur Radiol*. 2009;19(1):13-23. doi:10.1007/s00330-008-1122-7.
194. Alvarez RE, Macovski A. Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography. *Phys Med Biol*. 1976;21(5):733-744.
195. Behrendt FF, Schmidt B, Plumhans C, et al. Image fusion in dual energy computed tomography: effect on contrast enhancement, signal-to-noise ratio and image quality in computed tomography angiography. *Invest Radiol*. 2009;44(1):1-6. doi:10.1097/RLI.0b013e31818c3d4b.
196. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TRC. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol*. 2008;68(3):369-374. doi:10.1016/j.ejrad.2008.07.031.
197. Bauer RW, Frellesen C, Renker M, et al. Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism - correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome. *Eur Radiol*. 2011;21(9):1914-1921. doi:10.1007/s00330-011-2135-1.
198. Kerl JM, Lehnert T, Schell B, et al. Intravenous contrast material administration at high-pitch dual-source CT pulmonary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2887-2891. doi:10.1016/j.ejrad.2011.09.018.
199. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and

- myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2414-2424. doi:10.1007/s00330-008-1022-x.
200. Achenbach S, Anders K, Kalender WA. Dual-source cardiac computed tomography: image quality and dose considerations. *Eur Radiol.* 2008;18(6):1188-1198. doi:10.1007/s00330-008-0883-3.
201. Johnson TRC, Nikolaou K, Wintersperger BJ, et al. Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1409-1415. doi:10.1007/s00330-006-0298-y.
202. Leber AW, Johnson T, Becker A, et al. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2354-2360. doi:10.1093/eurheartj/ehm294.
203. Ropers U, Ropers D, Pflederer T, et al. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2393-2398. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.017.
204. Latchaw RE, Payne JT, Gold LH. Effective atomic number and electron density as measured with a computed tomography scanner: computation and correlation with brain tumor histology. *J Comput Assist Tomogr.* 1978;2(2):199-208.
205. Constantinou C, Harrington JC, DeWerd LA. An electron density calibration phantom for CT-based treatment planning computers. *Med Phys.* 1992;19(2):325-327. doi:10.1118/1.596862.
206. Thomas SJ. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol.* 1999;72(860):781-786. doi:10.1259/bjr.72.860.10624344.
207. Townsend DW. Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol.* 2008;53(4):R1-R39. doi:10.1088/0031-9155/53/4/R01.
208. Bhalla M, Shepard JA, Nakamura K, Kazerooni EA. Dual kV CT to detect calcification in solitary pulmonary nodule. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19(1):44-47.
209. Russell LB, Fike JR, Cann CE, Susskind C. Dual energy CT scanning for analysis of brain damage due to X-irradiation. *Ann Biomed Eng.* 1984;12(1):15-28.

210. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, Hou DJ, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1072-1078. doi:10.2214/AJR.09.2428.
211. Bauer RW, Schulz JR, Zedler B, Graf TG, Vogl TJ. Compound analysis of gallstones using dual energy computed tomography--results in a phantom model. *Eur J Radiol*. 2010;75(1):80. doi:10.1016/j.ejrad.2009.08.004.
212. Graser A, Johnson TRC, Bader M, et al. Dual energy CT characterization of urinary calculi: initial in vitro and clinical experience. *Invest Radiol*. 2008;43(2):112-119. doi:10.1097/RLI.0b013e318157a144.
213. Grosjean R, Sauer B, Guerra RM, et al. Characterization of human renal stones with MDCT: advantage of dual energy and limitations due to respiratory motion. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):720-728. doi:10.2214/AJR.07.2466.
214. Matlaga BR, Kawamoto S, Fishman E. Dual source computed tomography: a novel technique to determine stone composition. *Urology*. 2008;72(5):1164-1168. doi:10.1016/j.urology.2008.03.051.
215. Apfaltrer P, Meyer M, Meier C, et al. Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response? *Invest Radiol*. 2012;47(1):65-70. doi:10.1097/RLI.0b013e31823003d2.
216. Heye T, Nelson RC, Ho LM, Marin D, Boll DT. Dual-energy CT applications in the abdomen. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5 Suppl):70. doi:10.2214/AJR.12.9196.
217. Lee HA, Lee YH, Yoon K-H, Bang D-H, Park DE. Comparison of Virtual Unenhanced Images Derived From Dual-Energy CT With True Unenhanced Images in Evaluation of Gallstone Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(1):74-80. doi:10.2214/AJR.15.14570.
218. Grant KL, Flohr TG, Krauss B, Sedlmair M, Thomas C, Schmidt B. Assessment of an advanced image-based technique to calculate virtual monoenergetic computed tomographic images from a dual-energy examination to improve contrast-to-noise ratio in examinations using iodinated contrast media. *Invest Radiol*. 2014;49(9):586-592. doi:10.1097/RLI.0000000000000060.

219. Martin SS, Wichmann JL, Pfeifer S, et al. Impact of noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography on image quality in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;97:1-7. doi:10.1016/j.ejrad.2017.10.008.
220. Graser A, Johnson TRC, Hecht EM, et al. Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology.* 2009;252(2):433-440. doi:10.1148/radiol.2522080557.
221. Schabel C, Bongers M, Sedlmair M, et al. Assessment of the hepatic veins in poor contrast conditions using dual energy CT: evaluation of a novel monoenergetic extrapolation software algorithm. *Rofo.* 2014;186(6):591-597. doi:10.1055/s-0034-1366423.
222. Sudarski S, Apfaltrer P, Nance JW, JR, et al. Objective and subjective image quality of liver parenchyma and hepatic metastases with virtual monoenergetic dual-source dual-energy CT reconstructions: an analysis in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Acad Radiol.* 2014;21(4):514-522. doi:10.1016/j.acra.2014.01.001.
223. Viteri-Ramírez G, García-Lallana A, Simón-Yarza I, et al. Low radiation and low-contrast dose pulmonary CT angiography: Comparison of 80 kVp/60 ml and 100 kVp/80 ml protocols. *Clin Radiol.* 2012;67(9):833-839. doi:10.1016/j.crad.2011.11.016.
224. McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J. Strategies for reducing radiation dose in CT. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(1):27-40. doi:10.1016/j.rcl.2008.10.006.
225. Albrecht MH, Scholtz J-E, Kraft J, et al. Assessment of an Advanced Monoenergetic Reconstruction Technique in Dual-Energy Computed Tomography of Head and Neck Cancer. *Eur Radiol.* 2015;25(8):2493-2501. doi:10.1007/s00330-015-3627-1.
226. Wichmann JL, Noske E-M, Kraft J, et al. Virtual monoenergetic dual-energy computed tomography: optimization of kiloelectron volt settings in head and neck cancer. *Invest Radiol.* 2014;49(11):735-741. doi:10.1097/RLI.000000000000077.
227. Albrecht MH, Scholtz J-E, Husers K, et al. Advanced image-based virtual monoenergetic dual-energy CT angiography of the abdomen: optimization of

- kiloelectron volt settings to improve image contrast. *Eur Radiol.* 2016;26(6):1863-1870. doi:10.1007/s00330-015-3970-2.
228. Frellesen C, Kaup M, Wichmann JL, et al. Noise-optimized advanced image-based virtual monoenergetic imaging for improved visualization of lung cancer: Comparison with traditional virtual monoenergetic imaging. *Eur J Radiol.* 2016;85(3):665-672. doi:10.1016/j.ejrad.2015.12.022.
229. Albrecht MH, Trommer J, Wichmann JL, et al. Comprehensive Comparison of Virtual Monoenergetic and Linearly Blended Reconstruction Techniques in Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography Angiography of the Thorax and Abdomen. *Invest Radiol.* 2016;51(9):582-590. doi:10.1097/RLI.0000000000000272.
230. Kim KS, Lee JM, Kim SH, et al. Image fusion in dual energy computed tomography for detection of hypervascular liver hepatocellular carcinoma: phantom and preliminary studies. *Invest Radiol.* 2010;45(3):149-157. doi:10.1097/RLI.0b013e3181d32119.
231. Sudarski S, Apfaltrer P, Nance JW, JR, et al. Optimization of keV-settings in abdominal and lower extremity dual-source dual-energy CT angiography determined with virtual monoenergetic imaging. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):81. doi:10.1016/j.ejrad.2013.04.040.
232. Martin SS, Albrecht MH, Wichmann JL, et al. Value of a noise-optimized virtual monoenergetic reconstruction technique in dual-energy CT for planning of transcatheter aortic valve replacement. *Eur Radiol.* 2016. doi:10.1007/s00330-016-4422-3.
233. Beeres M, Trommer J, Frellesen C, et al. Evaluation of different keV-settings in dual-energy CT angiography of the aorta using advanced image-based virtual monoenergetic imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(1):137-144. doi:10.1007/s10554-015-0728-5.
234. Cecco CN de, Caruso D, Schoepf UJ, et al. Optimization of window settings for virtual monoenergetic imaging in dual-energy CT of the liver: A multi-reader evaluation of standard monoenergetic and advanced imaged-based monoenergetic datasets. *Eur J Radiol.* 2016;85(4):695-699. doi:10.1016/j.ejrad.2016.01.007.
235. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420-428.

236. SOMATOM Force. <https://www.healthcare.siemens.de/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force>. Updated July 30, 2018. Accessed July 30, 2018.
237. The Stellar detector. <https://www.healthcare.siemens.de/computed-tomography/technologies-innovations/stellar-detector>. Updated July 16, 2018. Accessed July 30, 2018.
238. Husarik DB, Gordic S, Desbiolles L, et al. Advanced virtual monoenergetic computed tomography of hyperattenuating and hypoattenuating liver lesions: ex-vivo and patient experience in various body sizes. *Invest Radiol*. 2015;50(10):695-702. doi:10.1097/RLI.000000000000171.
239. Cecco CN de, Muscogiuri G, Schoepf UJ, et al. Virtual unenhanced imaging of the liver with third-generation dual-source dual-energy CT and advanced modeled iterative reconstruction. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1257-1264. doi:10.1016/j.ejrad.2016.04.012.
240. Marin D, Boll DT, Mileto A, Nelson RC. State of the art: dual-energy CT of the abdomen. *Radiology*. 2014;271(2):327-342. doi:10.1148/radiol.14131480.
241. Jiang C, Yang P, Lei J, et al. The Application of Iodine Quantitative Information Obtained by Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography on Chemoradiotherapy Effect Monitoring for Cervical Cancer: A Preliminary Study. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(5):737-745. doi:10.1097/RCT.0000000000000603.
242. Rizzo S, Radice D, Femia M, et al. Metastatic and non-metastatic lymph nodes: quantification and different distribution of iodine uptake assessed by dual-energy CT. *Eur Radiol*. 2018;28(2):760-769. doi:10.1007/s00330-017-5015-5.
243. Patel BN, Marin D. Strategies to Improve Image Quality on Dual-Energy Computed Tomography. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(4):641-647. doi:10.1016/j.rcl.2018.03.006.
244. Boll DT, Patil NA, Paulson EK, et al. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: improved characterization of renal stone composition--pilot study. *Radiology*. 2009;250(3):813-820. doi:10.1148/radiol.2503080545.

245. Liguori C, Frauenfelder G, Massaroni C, et al. Emerging clinical applications of computed tomography. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8:265-278. doi:10.2147/MDER.S70630.
246. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, et al. Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation*. 2015;132(20):1931-1936. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672.
247. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. 1973. *Br J Radiol*. 1995;68(815):H166-72.
248. Holmes DR3, Fletcher JG, Apel A, et al. Evaluation of non-linear blending in dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol*. 2008;68(3):409-413. doi:10.1016/j.ejrad.2008.09.017.
249. Martin SS, Vogl TJ, Wichmann JL. Dual-Energy CT Post-processing Applications. *Curr Radiol Rep*. 2015;3(9):347. doi:10.1007/s40134-015-0115-y.
250. Scholtz J-E, Hüsters K, Kaup M, et al. Non-linear image blending improves visualization of head and neck primary squamous cell carcinoma compared to linear blending in dual-energy CT. *Clin Radiol*. 2015;70(2):168-175. doi:10.1016/j.crad.2014.10.018.
251. Yu L, Leng S, McCollough CH. Dual-energy CT-based monochromatic imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5 Suppl):S9-S15. doi:10.2214/AJR.12.9121.
252. Martin SS, Wichmann JL, Scholtz J-E, et al. Noise-Optimized Virtual Monoenergetic Dual-Energy CT Improves Diagnostic Accuracy for the Detection of Active Arterial Bleeding of the Abdomen. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(9):1257-1266. doi:10.1016/j.jvir.2017.06.011.
253. Caruso D, Parinella AH, Schoepf UJ, et al. Optimization of window settings for standard and advanced virtual monoenergetic imaging in abdominal dual-energy CT angiography. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(3):772-780. doi:10.1007/s00261-016-0963-9.
254. Martin SS, Wichmann JL, Weyer H, et al. Endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair: Improved detection with noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy CT. *Eur J Radiol*. 2017;94:125-132. doi:10.1016/j.ejrad.2017.06.017.

255. Mangold S, Cecco CN de, Schoepf UJ, et al. A noise-optimized virtual monochromatic reconstruction algorithm improves stent visualization and diagnostic accuracy for detection of in-stent re-stenosis in lower extremity run-off CT angiography. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4380-4389. doi:10.1007/s00330-016-4304-8.
256. Mangold S, Cannaó PM, Schoepf UJ, et al. Impact of an advanced image-based monoenergetic reconstruction algorithm on coronary stent visualization using third generation dual-source dual-energy CT: a phantom study. *Eur Radiol*. 2016;26(6):1871-1878. doi:10.1007/s00330-015-3997-4.
257. D'Angelo T, Bucher AM, Lenga L, et al. Optimisation of window settings for traditional and noise-optimised virtual monoenergetic imaging in dual-energy computed tomography pulmonary angiography. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1393-1401. doi:10.1007/s00330-017-5059-6.
258. Leithner D, Wichmann JL, Mahmoudi S, et al. Diagnostic yield of 90-kVp low-tube-voltage carotid and intracerebral CT-angiography: effects on radiation dose, image quality and diagnostic performance for the detection of carotid stenosis. *Br J Radiol*. 2018;91(1086):20170927. doi:10.1259/bjr.20170927.
259. Leithner D, Mahmoudi S, Wichmann JL, et al. Evaluation of virtual monoenergetic imaging algorithms for dual-energy carotid and intracerebral CT angiography: Effects on image quality, artefacts and diagnostic performance for the detection of stenosis. *Eur J Radiol*. 2018;99:111-117. doi:10.1016/j.ejrad.2017.12.024.
260. Leithner D, Gruber-Rouh T, Beeres M, et al. 90-kVp low-tube-voltage CT pulmonary angiography in combination with advanced modeled iterative reconstruction algorithm: effects on radiation dose, image quality and diagnostic accuracy for the detection of pulmonary embolism. *Br J Radiol*. 2018:20180269. doi:10.1259/bjr.20180269.
261. Wichmann JL, Hu X, Engler A, et al. Dose levels and image quality of second-generation 128-slice dual-source coronary CT angiography in clinical routine. *Radiol Med*. 2015;120(12):1112-1121. doi:10.1007/s11547-015-0546-9.
262. Cannaò PM, Schoepf UJ, Muscogiuri G, et al. Technical prerequisites and imaging protocols for dynamic and dual energy myocardial perfusion

- imaging. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2401-2410.
doi:10.1016/j.ejrad.2015.02.010.
263. Wichmann JL, Arbaciauskaite R, Kerl JM, et al. Evaluation of monoenergetic late iodine enhancement dual-energy computed tomography for imaging of chronic myocardial infarction. *Eur Radiol*. 2014;24(6):1211-1218. doi:10.1007/s00330-014-3126-9.
264. Wichmann JL, Gillott MR, Cecco CN de, et al. Dual-Energy Computed Tomography Angiography of the Lower Extremity Runoff: Impact of Noise-Optimized Virtual Monochromatic Imaging on Image Quality and Diagnostic Accuracy. *Invest Radiol*. 2016;51(2):139-146.
doi:10.1097/RLI.0000000000000216.
265. Weiss J, Notohamiprodjo M, Bongers M, et al. Effect of Noise-Optimized Monoenergetic Postprocessing on Diagnostic Accuracy for Detecting Incidental Pulmonary Embolism in Portal-Venous Phase Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2017;52(3):142-147.
doi:10.1097/RLI.0000000000000319.
266. Booz C, Hofmann PC, Sedlmair M, et al. Evaluation of bone mineral density of the lumbar spine using a novel phantomless dual-energy CT post-processing algorithm in comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol Exp*. 2017;1(1):11. doi:10.1186/s41747-017-0017-2.
267. Wichmann JL, Booz C, Wesarg S, et al. Dual-energy CT-based phantomless in vivo three-dimensional bone mineral density assessment of the lumbar spine. *Radiology*. 2014;271(3):778-784.
doi:10.1148/radiol.13131952.
268. Frellesen C, Azadegan M, Martin SS, et al. Dual-Energy Computed Tomography-Based Display of Bone Marrow Edema in Incidental Vertebral Compression Fractures: Diagnostic Accuracy and Characterization in Oncological Patients Undergoing Routine Staging Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2018;53(7):409-416. doi:10.1097/RLI.0000000000000458.
269. Kaup M, Wichmann JL, Scholtz J-E, et al. Dual-Energy CT-based Display of Bone Marrow Edema in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: Impact on Diagnostic Accuracy of Radiologists with Varying Levels of Experience in Correlation to MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(2):510-519.
doi:10.1148/radiol.2016150472.

270. Scholtz J-E, Wichmann JL, Bennett DW, et al. Detecting Intracranial Hemorrhage Using Automatic Tube Current Modulation With Advanced Modeled Iterative Reconstruction in Unenhanced Head Single- and Dual-Energy Dual-Source CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5):1089-1096. doi:10.2214/AJR.16.17171.
271. Cecco CN de, Caruso D, Schoepf UJ, et al. A noise-optimized virtual monoenergetic reconstruction algorithm improves the diagnostic accuracy of late hepatic arterial phase dual-energy CT for the detection of hypervascular liver lesions. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3393-3404. doi:10.1007/s00330-018-5313-6.
272. Kaltenbach B, Wichmann JL, Pfeifer S, et al. Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT. *Eur J Radiol.* 2018;105:20-24. doi:10.1016/j.ejrad.2018.05.019.
273. Frellesen C, Fessler F, Hardie AD, et al. Dual-energy CT of the pancreas: improved carcinoma-to-pancreas contrast with a noise-optimized monoenergetic reconstruction algorithm. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2052-2058. doi:10.1016/j.ejrad.2015.07.020.
274. Hardie AD, Picard MM, Camp ER, et al. Application of an Advanced Image-Based Virtual Monoenergetic Reconstruction of Dual Source Dual-Energy CT Data at Low keV Increases Image Quality for Routine Pancreas Imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(5):716-720. doi:10.1097/RCT.0000000000000276.
275. Martin SS, Czwikla R, Wichmann JL, et al. Dual-energy CT-based iodine quantification to differentiate abdominal malignant lymphoma from lymph node metastasis. *Eur J Radiol.* 2018;105:255-260. doi:10.1016/j.ejrad.2018.06.017.
276. Mileto A, Nelson RC, Samei E, et al. Impact of dual-energy multi-detector row CT with virtual monochromatic imaging on renal cyst pseudoenhancement: in vitro and in vivo study. *Radiology.* 2014;272(3):767-776. doi:10.1148/radiol.14132856.
277. Jung DC, Oh YT, Kim MD, Park M. Usefulness of the virtual monochromatic image in dual-energy spectral CT for decreasing renal cyst

- pseudoenhancement: a phantom study. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(6):1316-1319. doi:10.2214/AJR.12.8660.
278. Johnson TRC, Weckbach S, Kellner H, Reiser MF, Becker CR. Clinical image: Dual-energy computed tomographic molecular imaging of gout. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2809. doi:10.1002/art.22803.
279. Primak AN, Fletcher JG, Vrtiska TJ, et al. Noninvasive differentiation of uric acid versus non-uric acid kidney stones using dual-energy CT. *Acad Radiol.* 2007;14(12):1441-1447. doi:10.1016/j.acra.2007.09.016.
280. Nagayama H, Sueyoshi E, Hayashida T, Ashizawa K, Sakamoto I, Uetani M. Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in pulmonary embolism before and after treatment: preliminary results. *Clin Imaging.* 2013;37(3):493-497. doi:10.1016/j.clinimag.2012.08.007.
281. Yamada Y, Jinzaki M, Tanami Y, Abe T, Kuribayashi S. Virtual monochromatic spectral imaging for the evaluation of hypovascular hepatic metastases: the optimal monochromatic level with fast kilovoltage switching dual-energy computed tomography. *Invest Radiol.* 2012;47(5):292-298. doi:10.1097/RLI.0b013e318240a874.
282. Wichmann JL, Hu X, Kerl JM, et al. 70 kVp computed tomography pulmonary angiography: potential for reduction of iodine load and radiation dose. *J Thorac Imaging.* 2015;30(1):69-76. doi:10.1097/RTI.0000000000000124.
283. Scholtz J-E, Kaup M, Kraft J, et al. Objective and subjective image quality of primary and recurrent squamous cell carcinoma on head and neck low-tube-voltage 80-kVp computed tomography. *Neuroradiology.* 2015;57(6):645-651. doi:10.1007/s00234-015-1512-x.

**Evaluation der virtuell monoenergetischen Dual-Energy
Computertomographie bei Patienten mit gastrointestinalen
Stromatumoren**

**Evaluation of the noise-optimized virtual monoenergetic dual-
energy computed tomography in patients with gastrointestinal
stromal tumors**

Teile dieser Arbeit wurden publiziert in:

Parts of this thesis were published in:

Martin SS, Pfeifer S, Wichmann JL, Albrecht MH, Leithner D, Lenga L, Scholtz JE, Vogl TJ, Bodelle B.

Noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography:
optimization of kiloelectron volt settings in patients with gastrointestinal stromal
tumors.

Abdom Radiol (NY). 2017 Mar;42(3):718-726. doi: 10.1007/s00261-016-1011-5
PMID: 27999889

7 Eigene Veröffentlichungen

Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT.

Kaltenbach B, Wichmann JL, Pfeifer S, Albrecht MH, Booz C, Lenga L, Hammerstingl R, D'Angelo T, Vogl TJ, Martin SS.

Eur J Radiol. 2018 Aug; 105:20-24. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.019. Epub 2018 May 19. PMID: 30017280

Impact of noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography on image quality in patients with renal cell carcinoma.

Martin SS, Wichmann JL, Pfeifer S, Leithner D, Lenga L, Reynolds MA, D'Angelo T, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Vogl TJ, Albrecht MH.

Eur J Radiol. 2017 Dec; 97:1-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.10.000 Epub 2017 Oct 6. PMID: 29153358

Noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography: optimization of kiloelectron volt settings in patients with gastrointestinal stromal tumors.

Martin SS, Pfeifer S, Wichmann JL, Albrecht MH, Leithner D, Lenga L, Scholtz JE, Vogl TJ, Bodelle B.

Abdom Radiol (NY). 2017 Mar; 42(3):718-726. doi: 10.1007/s00261-016-1011-5 PMID: 27999889

8 Schriftliche Erklärung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation der virtuell monoenergetischen Dual-Energy Computertomographie bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren

an dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Boris Bodelle mit Unterstützung von Dr. Simon S. Martin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Martin SS, Pfeifer S, Wichmann JL, Albrecht MH, Leithner D, Lenga L, Scholtz JE, Vogl TJ, Bodelle B.

Noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography:
optimization of kiloelectron volt settings in patients with gastrointestinal stromal
tumors.

Abdom Radiol (NY). 2017 Mar;42(3):718-726. doi: 10.1007/s00261-016-1011-5
PMID: 27999889

(Ort, Datum)

(Unterschrift)