

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Komplementäre Rolle der Texturanalyse der  
Computertomographie zur Differenzierung des duktalem  
Pankreasadenokarzinoms von neuroendokrinen  
Pankreas-Tumoren in der portal-venösen  
Kontrastierungsphase**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Baumgartner, Karolin Kristine, geb. Obermiller**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

Tag der Disputation: 31. 07. 2020



## Widmung

Ich möchte diese Arbeit sowohl meinen Kindern und meinen Eltern widmen als auch allen, die den Mut haben ihrer Intuition zu folgen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
1.1 Allgemeine Einführung	10
1.2 Radiomics	10
1.3 PDAC und PNEN	11
1.4 Pankreas	11
1.4.1 Funktion des normalen Pankreas	11
1.4.2 Duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC)	14
1.4.2.1 Allgemeine Informationen	14
1.4.2.2 Risikofaktoren	14
1.4.2.3 Lokalisation	15
1.4.2.4 Tumorgrading	15
1.4.2.5 Symptome	16
1.4.2.6 Histologische Merkmale	17
1.4.2.7 Diagnostik	17
1.4.2.8 Differentialdiagnosen	18
1.4.2.9 Therapie	18
1.4.2.10 Komplikationen	21
1.4.3 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	21
1.4.3.1 Klassifikationen	21
1.4.3.2 Allgemeine Informationen	24
1.4.3.3 Risikofaktoren	25
1.4.3.4 Tumorgrading	26
1.4.3.5 Symptome	28
1.4.3.6 Histologische Merkmale	28
1.4.3.7 Diagnostik	29
1.4.3.8 Bildgebende Diagnostik	30

1.4.3.8.1	Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS)	30
1.4.3.8.2	Computertomographie (CT)	31
1.4.3.8.3	Magnetresonanztomographie (MRT)	31
1.4.3.8.4	Positronenemissionstomographie (PET)	32
1.4.3.9	Differentialdiagnostik	34
1.4.3.10	Therapie	34
1.4.3.11	Komplikationen	40
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>40</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>43</b>
<b>2.1</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>43</b>
<b>2.2</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>43</b>
<b>2.3</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>44</b>
<b>2.4</b>	<b>Verwendete Hilfsmittel</b>	<b>46</b>
<b>2.5</b>	<b>CT-Untersuchungsprotokoll</b>	<b>47</b>
<b>2.6</b>	<b>Computertomographie Texturanalyse (CTTA)</b>	<b>47</b>
<b>2.7</b>	<b>Radiomics-Analyse</b>	<b>51</b>
<b>2.8</b>	<b>Histologie</b>	<b>55</b>
<b>2.9</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>56</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
<b>3.1</b>	<b>Analyse von CT-Texturmerkmalen in PDAC und PNEN</b>	<b>58</b>
<b>3.2</b>	<b>Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Klassifizierung von PDAC vs. PNEN</b>	<b>64</b>

<b>3.3</b>	<b>Untergruppenanalyse von PDAC und PNEN in Abhängigkeit vom histologischen Grading</b>	<b>65</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>67</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ZUSATZTABELLE ZU RADIOMICS ANALAYSE</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG</b>	<b>102</b>
<b>9</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b>	<b>104</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>105</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropic Hormone
<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>CAD</b>	Computer-Aided Diagnosis
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic Antigen
<b>CECT</b>	Contrast-Enhanced Computed Tomography
<b>CT</b>	Computed Tomography
<b>CTTA</b>	Computed Tomography Texture Analysis
<b>DDR</b>	DNA Damage Response
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>ERCP</b>	Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography
<b>EUS</b>	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
<b>FNA</b>	Feinnadelaspirationszytologie
<b>5-FU</b>	Fluorouracil
<b>GLCM</b>	Gray Level Co-Occurrence Matrix
<b>GLDM</b>	Gray Level Dependence Matrix
<b>GLRLM</b>	Gray Level Run Length Matrix
<b>GLSZM</b>	Gray Level Size Zone Matrix
<b>GRH</b>	Growth Hormone–Releasing Hormone
<b>5-HIES</b>	5-Hydroxyindolessigsäure
<b>IMC2</b>	Informational Measure of Correlation 2
<b>MEN</b>	Multiple Endocrine Neoplasia
<b>MIBG</b>	Metaiodobenzylguanidin
<b>MRCP</b>	Magnetic Resonance Cholangiopancreatography
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MSI</b>	Mikrosatelliteninstabilität
<b>NET</b>	Neuroendocrine Tumor
<b>NEN</b>	Neuroendocrine Neoplasien
<b>NGTDM</b>	Neighboring Gray Tone Difference Matrix
<b>NSE</b>	Neuronen-spezifische Enolase
<b>PAS</b>	Periodic Acid–Schiff



<b>PDAC</b>	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>PNEN</b>	Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm
<b>PRRT</b>	Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
<b>PTCD</b>	Perkutane transhepatische Cholangiographie
<b>QIBA</b>	Quantitative Imaging Biomarkers Alliance
<b>ROC-Kurve</b>	Receiver Operating Characteristic-Kurve
<b>SIRT</b>	Selektive Interne Radiotherapie
<b>SPECT</b>	Single-photon Emission Computed Tomography
<b>SRS</b>	Somatostatin Receptor Scintigraphy
<b>SSA</b>	Somatostatin-Analoga
<b>SSTR-PET</b>	Somatostatinrezeptor PET-CT
<b>TACE</b>	Transarterielle Chemo-Embolisation
<b>TAE</b>	Transarterielle Embolisation
<b>TNM</b>	Tumor Node Metastasis
<b>VIP</b>	Vaso-aktives intestinales Polypeptid
<b>VOI</b>	Volume of Interest
<b>WHO</b>	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einführung

Die folgende Dissertation beschäftigt sich mit zwei der häufigsten Neoplasien der Bauchspeicheldrüse (=lat. Pankreas). Da selten Frühsymptome auftreten, zeigen sich die Tumore der Bauchspeicheldrüse meist erst im fortgeschrittenen Stadium. Gepaart mit der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und der häufigen Chemoresistenz (Qian et al., 2019) liegt das Interesse der Medizin in der möglichst frühen Diagnostik dieser Tumoren und der akkuraten Differenzierung der verschiedenen Tumorentitäten (Halbrook and Lyssiotis, 2017). Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung der Diagnostik durch das Hinzufügen einer Bilddatenquantifizierung mittels Radiomics-Analyse zur morphologischen Bildgebung. Heutzutage erfolgt die Diagnostik mit bildgebenden Verfahren und histologischer Befundung. Für die Wahl der Therapieform ist bisher die histologische Tumorsicherung relevant. Diese kann Fehlerquellen unterliegen, benötigt einen gewissen Zeitraum und ist invasiv. Die CTTA (Computed Tomography Texture Analysis) bietet eine Möglichkeit der Diagnostik, welche die histologische Datengewinnung stützen und darüber hinaus noch viele weitere Informationen extrahieren kann.

## 1.2 Radiomics

Dem menschlichen Auge ist es möglich bis zu 900 Grautöne im Leuchtdichtebereich von  $0,5-2000 \text{ cd/m}^2$  wahrzunehmen und zu differenzieren (Kimpe and Tuytschaever, 2007). Diese eindimensionale Betrachtungsweise unterliegt jedoch unterschiedlichen Einflussfaktoren wie Blickwinkelabhängigkeit oder Raumrauschen, welche die Genauigkeit der Wahrnehmung vermindern können (Kimpe and Tuytschaever, 2007). Radiomics führt den Weg der Analyse weiter, wo die Fähigkeiten des menschlichen Sehvermögens enden. Wie später erläutert wird, bietet Radiomics zahlreiche Möglichkeiten, aus einem Bild Informationen zu extrahieren, die um ein Vielfaches die Genauigkeit des visuellen Eindruckes erhöhen.

### **1.3 PDAC und PNEN**

Jede Neoplasie des Pankreas führt seine eigene „Handschrift“. Ziel dieser Arbeit war es, die jeweilige „Handschrift“ zu erkennen, zu differenzieren und zu vergleichen. Dazu wurden die CT-Bilder der zwei häufigsten Tumorentitäten der Bauchspeicheldrüse mit der Radiomics Software ausgewertet und verglichen. Diese beiden Tumorentitäten sind das duktales Adenokarzinom des Pankreas (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma =PDAC) und der Neuroendokrine Tumor des Pankreas (Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm =PNEN). Der Vergleich umfasste 1600 verschiedene (sogenannte „original“ und individuell optimierte) Merkmale, welche später, um eventuelle Redundanzen zu vermeiden, auf ein Maximum von 92 (nur Original-Parameter) reduziert wurden. Diese sogenannten customized Merkmale werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erläutert. Im Ergebnisteil werden sowohl die signifikanten als auch die nicht signifikanten Merkmale aufgeführt und definiert. Der Diskussionsteil wird sich mit der Aussagekraft dieser Features beschäftigen, ihre möglichen Konsequenzen für die Forschung der Bauchspeicheldrüsenneoplasien aufzuführen und auf ihre möglichen Fehlerquellen eingehen.

### **1.4 Pankreas**

#### **1.4.1 Funktion des normalen Pankreas**

Das Pankreas befindet sich im Oberbauch. Es ist ein längliches Organ mit der Größe von 12-15 cm, welches retroperitoneal ungefähr auf der Höhe des Lendenwirbelkörpers 1/2 liegt. Das Organ wird in drei Teile gegliedert: Kopf (Caput pancreatis), Körper (Corpus pancreatis) und Schwanz (Cauda pancreatis). Das Pankreas produziert Enzyme, die für die Verdauung notwendig sind (exokriner Anteil), sowie verschiedene Hormone (endokriner Anteil), die den Zuckerstoffwechsel regulieren. Zum letzteren Teil gehören die Langerhans-Inselzellen, welche sich aus folgenden Zellen zusammensetzen:

**Tabelle 1:** Zum endokrinen Pankreasteil gehören folgende Zelltypen:

Zelltyp	Hormonproduktion	Zielorgan	Wirkung an Zielorgan
Alpha-Zellen	Glukagon	Vor allem Leber	Förderung von Glykogenabbau, Fettsäureabbau, Lipolyse Inhibition von Glykogensynthese, Fettsäuresynthese, Lipogenese
Beta-Zellen	Insulin	Leber, Muskelgewebe, Fettgewebe	Blutzuckersenkung durch Aufnahme der Glucose und Induktion der Glykogensynthese
Delta-Zellen	Somatostatin	Universal	Hemmt Ausschüttung von Somatotropin, Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin, Insulin, Glukagon, etc.
PP-Zellen	Pankreatisches Polypeptid	Magen, Gallenblase	Sättigungsgefühl, Relaxation der Gallenblase, Förderung der Salzsäurebildung im Magen

**Tabelle 2:** Zum exokrinen Pankreasteil gehören folgende Zelltypen:

Zelltyp	Produktion	Wirkung
Acinuszellen	Verdauungsenzyme in Form von Zymogenen (=Proenzyme), Primärsekret	Enzyme: - $\alpha$ -Amylase: spaltet Kohlenhydrate -Lipase: spaltet Fette -Elastase: spaltet Proteine -Desoxy-/Ribonuclease: spaltet DNA/RNA
Pankreas-Sternzellen	Desmin, Vimentin und gliales fibrilläres saures Protein (GFAP)	Vitamin A Speicherung, Bindegewebebildung
Flaches, kubisches Epithel	$\text{HCO}_3^-$ und $\text{H}_2\text{O}$	$-\text{HCO}_3^-$ : Anhebung des Sekundärsekrets auf pH8,2, um den sauren Magensaft abzupuffern
Flaches, zylindrisches Epithel	Mucine	Schutz und Gleitfähigkeit

Anhand dieses Überblickes wird deutlich, welche wesentliche Rolle das Pankreas in verschiedenen Stoffwechselwegen und ihrer Regulation spielt. Je nach betroffenem Areal können verschiedene Pathologien entstehen.

## **1.4.2 Duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC)**

### **1.4.2.1 Allgemeine Informationen**

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas geht vom exokrinen Teil des Pankreas aus. Laut dem Robert-Koch-Institut ergeben sich folgende Zahlen: Die Neuerkrankungen von Pankreaskarzinomen in Deutschland im Jahr 2014 umfassen 17.100 Fälle. Das Pankreaskarzinom tritt vorrangig zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr auf. Die Inzidenzrate hat sich in den letzten Jahren erhöht. Bei der Frau steht das Pankreaskarzinom mit 3,8% an sechster Stelle aller malignen Neuerkrankungen des Jahres 2014 und beim Mann mit 3,4% an zehnter Stelle. Die Rate der Sterbefälle 2014 liegt nahe der Rate der Neuerkrankungen mit 16.615 Fällen. Dies lässt auf eine ungünstige Prognose schließen. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei beiden Geschlechtern circa 8%.

Laut Robert-Koch-Institut weist der Bauchspeicheldrüsenkrebs die niedrigste Überlebensrate aller tumorösen Erkrankungen auf und steht an vierter Stelle aller Krebstodesursachen.

### **1.4.2.2 Risikofaktoren**

Mögliche Risikofaktoren sind Rauchen, Adipositas (BMI>30), häufiger Alkoholkonsum, chronische Pankreatitis, geräucherte / gegrillte Speisen, hohes Lebensalter, Vitamin-D-Mangel und sowie als Sekundärkomplikation eines langjährigen Diabetes mellitus, eines Peutz-Jeghers-Syndrom, einer zystischen Fibrose und einer kongenitalen Pankreatitis (Fogel et al., 2017). Als mögliche Biomarker dieser Erkrankung betrachtet die Forschung folgende Mutationen (Qian et al., 2019):

- die Onkogene KRAS, c-myc, c-fos und c-erbB-2 (Wang and Cui, 2004)
- den sogenannten Brustkrebsgenen PALB2, BRCA1 und BRCA2 (Fogel et al., 2017)
- das Tumorsuppressorgen TP53, p16, DPC4 (Yang et al., 2017)
- MikroRNA, z.B. miR-196a, miR-1246, miR-4644 (Xu et al., 2017)

- Mikrosatelliteninstabilität (MSI) mit einem Defizit bei MLH1, PMS2, MSH2 oder MSH6 (Macherla et al., 2018)
- der EGFR-Signalwege (Fitzgerald et al., 2015)
- Kinase-Inhibitor: CDKN2A4 (Zhan et al., 2018)
- Serine-protease-inhibitor-Kazal-type1 (SPINK1) (Ohmuraya and Yamamura, 2011)
- DDR (DNA Damage Response), z.B. ATM, ATR, ATRX (Russell et al., 2015)
- Serin / Threonin-Kinase 11: STK11 (bekannte Mutation bei Peutz-Jeghers-Syndrom)(Nevozinskaya et al., 2019)
- PRSS1-Gen (Lowenfels et al., 1997)

Somit kann eine genetische Disposition vorliegen, welche in Zukunft die Früherkennung erleichtern könnte. Gewisse Studien geben an, dass bis zu 10% der Tumore erbliche Komponenten haben (Lynch et al., 1996).

#### **1.4.2.3 Lokalisation**

Das Adenokarzinom ist mit 85% die häufigste Variante der Neoplasien der Pankreas (Tomasello et al., 2019). Es geht aus Epithelzellen des Pankreasganges (Ductus pancreaticus) oder den Acinuszellen hervor. Dieser Gang führt Zymogene und Bikarbonat in Richtung Duodenum und durchläuft somit die gesamte Bauchspeicheldrüse. Für die möglichen Therapieoptionen spielt die genaue Lokalisation des Tumors eine wichtige Rolle, wie später erläutert wird (Artinyan et al., 2008). Zu 65% siedelt sich das Adenokarzinom im Kopf der Bauchspeicheldrüse an, 15% betreffen Körper und Schwanz und die restlichen 20% sind unregelmäßig verteilt (Artinyan et al., 2008).

#### **1.4.2.4 Tumorgrading**

Für die Klassifikation des Tumors werden Lage, Größe und Infiltrationen der Nachbargewebe betrachtet.

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation Adenokarzinom Pankreas**

TNM-Klassifikation (AJCC/UICC (Cong et al., 2018))	Definition
T-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT1                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pT1a</li> <li>○ pT1b</li> </ul> </li> <li>• pT2</li> <li>• pT3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor begrenzt auf die Bauchspeicheldrüse                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumorgröße &lt; 2cm</li> <li>○ Tumorgröße &gt; 2cm</li> </ul> </li> <li>• Tumor infiltriert Nachbarorgane, z.B. Duodenum, Gallengang</li> <li>• Direkte Ausdehnung des Tumors in Blutgefäße, Dünndarm, Dickdarm, Milz, Magen</li> </ul>
N-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN0</li> <li>• pN1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Lymphknotenbefall</li> <li>• Lymphknotenbefall</li> </ul>
M-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• pM0</li> <li>• pM1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Metastasen</li> <li>• Fernmetastasen, v.a. Lebermetastasen</li> </ul>

#### 1.4.2.5 Symptome

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zeigt meist keine Frühsymptome. Die ersten Beschwerden äußern sich in Oberbauchschmerzen, welche im Verlauf in ihrer Intensität massiv zunehmen mit Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Rückenschmerzen. Letzteres ist Folge der direkten (per continuitatem) Infiltration des Plexus nervosus coeliacus durch Tumorzellen. Pankreaskopfkarzinome können sich oft als schmerzloser Ikterus äußern. Bei einem langsam



fortschreitenden Karzinom, welches den Ductus choledochus verlegt, kann sich das sogenannte Courvoisier-Zeichen zeigen. Dies umfasst eine prallelastische schmerzlose Gallenblase und einen Ikterus.

Ein paraneoplastisches Syndrom eines PDAC ist das Trousseau-Syndrom, welches rezidivierende Entzündungen oberflächlicher Venen oder rezidivierende Thrombosen beinhaltet.

#### **1.4.2.6 Histologische Merkmale**

Die histologische Einteilung gliedert sich in duktale und acinäre Adenokarzinome. Das duktale Adenokarzinom zeigt sich durch veränderte Gangstrukturen mit ungleichem, mehrschichtigem Epithel, wohingegen sich das acinäre Adenokarzinom durch veränderte Acinuszellen und PAS-positives Zytoplasma auszeichnet.

#### **1.4.2.7 Diagnostik**

Die Diagnostik legt ihren Schwerpunkt auf die medizinische Bildgebung. Die angewendeten Methoden umfassen Abdomensonographie, Endosonographie, Computertomographie (CT), Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) und Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). Bei Verdacht auf ein tumoröses Geschehen des Pankreas findet die CT am häufigsten Anwendung (Chu et al., 2017). In diesem klinischen Kontext wird die CT großzügig eingesetzt, um den diagnostischen Prozess zu beschleunigen. Unterschiedliche CT-Protokolle (ein-, zwei- oder mehrphasig) können verwendet werden. In den meisten Fällen beschränkt man sich zunächst auf die portalvenöse Kontrastierungsphase, die oft den besten Gewebekontrast liefert. Das Tumorgewebe hebt sich dabei hypodens von dem umliegenden Gewebe ab (Chu et al., 2017). Aufgrund der Hypovaskularisation des befallenen Gewebes ist die Kontrastmittelaufnahme verringert. Zusätzlich führt das desmoplastische Wachstum des PDAC zu einer Fibrose (Narbenbildung). Dieser fibroblastische

Umbauungsprozess erschwert ebenfalls die Kontrastmittelaufnahme, weil er mit einer verminderten Durchblutung einhergeht.

Bei Verlegungen der Gallengänge zeigen sich im CT die Abschnitte davor erweitert und gestaut. Es können sowohl der Ductus choledochus als auch der Ductus Wirsungianus erweitert zur Darstellung kommen (sogenanntes „double duct“ Zeichen), welches das Vorliegen eines Pankreaskopftumors suggeriert.

Im Zuge der weiterführenden Diagnostik können sich bei der Untersuchung des Blutes bei einer Begleitpankreatitis als unspezifische Marker Lipasen und Amylasen erhöht zeigen (Smotkin and Tenner, 2002). Zur Verlaufskontrolle werden die Tumormarker CA 19-9 und CEA (carcinoembryonales Antigen) bestimmt (Zhuge et al., 2018). CA 19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) ist ein Sialyl-Derivat der Lacto-N-Fucopentaose II und ist Bestandteil vieler Schleimhautzellen und Sekretionsprodukten. Mit einer Sensitivität von 70-85% ist dieser Tumormarker zur Therapie- und Verlaufskontrolle geeignet (Boeck et al., 2006).

#### **1.4.2.8 Differentialdiagnosen**

Zu den Differentialdiagnosen zählen Pankreaszysten, intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien, serös-zystische Neoplasien, muzinös-zystische Neoplasien, das Pankreaslipom und Pankreasmastasen. Pankreasmastasen treten häufig bei Lungen- und Nierenzell-Karzinomen auf.

#### **1.4.2.9 Therapie**

Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an der Klassifikation. Die einzige kurative Option stellt die Operation mit einer R0-Resektion dar. Die R0-Resektion bedeutet die vollständige mikroskopische Entfernung des karzinomatösen Gewebes (negative postoperative Mikroskopie). Dies ist selbst bei Infiltration der Nachbarorgane gegebenenfalls möglich. Beim Pankreaskopfkarcinom ist eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (Vadala et al., 1993) die Operationstechnik der Wahl. Ist der Bulbus duodeni

infiltriert, wird eine partielle Duodenopankreatektomie ("Whipple-OP") durchgeführt (Whipple, 1941). Betrifft das Karzinom den Korpus oder den Schwanz, beinhaltet eine Operation eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie (Mittermair, 2013). Stellt sich eine palliative Situation mit einem mechanischen Ikterus dar, wird eine biliodigestive Anastomose (z.B. Hepatico-  
Jejunostomie) bevorzugt.

Eine anschließende adjuvante Chemotherapie besteht regelhaft bei gutem Allgemeinzustand aus 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Protokoll oder bei reduziertem Allgemeinzustand aus Gemcitabin als Monotherapie, Gemcitabin + Capecitabin, 5-Fluorouracil / Folinsäure oder S-1 (ein orales 5-FU Prodrug) (Seufferlein et al., 2013). Liegt schon eine Metastasierung vor kann mit dem FOLFIRINOX-Protokoll behandelt werden oder mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (Springfeld et al., 2019).

Dies beinhaltet Zytostatika der Gruppe Pyrimidin-Antagonisten und/oder Topoisomerase-Hemmer. Folgende Nebenwirkungen können dabei auftreten: Myelosuppression, Erbrechen, Haarausfall, Gonadenschädigung, Mukositis, Ösophagitis usw. Diese Therapie kommt auch nach einer R0-Resektion für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten zum Einsatz. Die palliative Therapie empfiehlt sich bei einem fortgeschrittenen, multifokal metastasierten Pankreaskarzinom mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzlinderung und einer möglichen Lebenszeitverlängerung.

**Tabelle 4:** Varianten der Palliativen Therapie sind:

Therapieindikation	Therapie
Palliative Chemotherapie	in Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität der Erstlinientherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFIRINOX</li> <li>- Gemcitabine + nabPaclitaxel</li> <li>- 5FU/FS+ nanoliposomales Irinotecan</li> <li>- XELOX, FOLFOX, FOLFIRI</li> <li>- Immuntherapie</li> </ul>
Metastasen in Knochen und Gehirn	Strahlentherapie
Schmerzreduktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- systemische Schmerztherapie auf Basis des WHO Stufenschemas</li> <li>- Strahlentherapie</li> <li>- Ganglion coeliacum Blockade (Verödung)</li> </ul>
Kachexie	supplementäre oder parenterale Ernährung
Tumorbedingte Cholestase	ERCP mit Stentimplantat
Komplizierte Verlegung der Zugangswege bei einer Cholestase	Perkutane transhepatische Gallengangsdrainage (PTCD)
Alternative bei Cholestase	Biliodigestive Anastomose
Tumor-bedingte exokrine Pankreasinsuffizienz	Pankreasenzymsubstitution
Alternative bei Passagestörungen des Gastrointestinaltrakt	Gastroenterostomie

Hochpalliative Situation mit der Indikation einer parenteralen Ernährung	Perkutane endoskopische oder radiologische Gastrostomie
Venöse Thrombembolien	medikamentöse Prophylaxe

#### **1.4.2.10 Komplikationen**

Die Komplikationen ergeben sich aus der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Die Metastasierung erfolgt über den Blutweg in die Leber, gefolgt von Lunge und Knochen. Die Infiltration der Nachbargewebe führt zu einer Peritonealkarzinomatose.

Größere Tumore verlegen den Ductus choledochus und können sogar zu einer Magenausgangsstenose führen. Eine weitere Komplikation ist die oben schon erwähnte Pankreasinsuffizienz. Zudem ist das Risiko für eine Verbrauchskoagulopathie erhöht, zumal das Pankreas zu den thrombokinasereichen Organen gehört, und eine Pathologie zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen kann.

#### **1.4.3 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas**

##### **1.4.3.1 Klassifikationen**

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas betreffen den endokrinen Anteil und gliedern sich gewebeabhängig in verschiedene Subtypen.

Die folgende Übersicht zeigt die einzelnen Subtypen mit ihrer Labordiagnostik und den jeweiligen Symptomen (Pape et al., 2000):

**Tabelle 5:** Klassifikation Neuroendokriner Neoplasien der Pankreas

Form	Pathogenese	Diagnostik	Leitsymptome
Insulinom	Insulin-produzierende adenomatös entartete Beta-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basislabor mit Blutzuckertagesprofil, C-Peptid, Proinsulin und Seruminsulin</li> <li>• Oraler Glukosetoleranztest oder Fastentest</li> <li>• Sonografie</li> <li>• CT des Oberbauches</li> <li>• MRT</li> <li>• Gallium<sup>68</sup>-DOTATATE-PET-CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten &lt; 50mg/dl</li> <li>• Heißhunger</li> <li>• Schwitzen</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Palpitationen</li> <li>• Tachykardien</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Sehstörungen</li> <li>• Neuroglykopenien</li> </ul>
Gastrinom	Neoplasie der gastrinproduzierenden Zellen des Gastrointestinaltraktes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrin-Spiegelbestimmung im Serum</li> <li>• Sekretin-Test</li> <li>• Endoskopie</li> <li>• Sonografie</li> <li>• CT</li> <li>• MRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidivierende Ulzera</li> <li>• Reflux</li> <li>• Abdominelle Schmerzen</li> <li>• Diarrhö, Steatorrhöen</li> <li>• Maldigestion</li> </ul>
VIPom (vasoaktives intestinales Polypeptid)	Neoplasie der VIP-produzierenden Zellen der Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VIP-Bestimmung im Serum</li> <li>• Endosonografie</li> <li>• MRT</li> <li>• CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verner-Morrison-Syndrom: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Wässrige Diarrhö</li> <li>-Hypokaliämie</li> <li>-Achlorhydrie/Hypochlorhydrie im Magen</li> </ul> </li> </ul>

Glukagonom	Neoplasie der Alpha-Zellen, funktionell aktiv oder inaktiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukagonnachweis im Serum mittels Radioimmunoassay</li> <li>• Tumormarker: Chromogranin A</li> <li>• Sonografie</li> <li>• CT</li> <li>• MRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktiv: Beschwerden durch Kompression der umliegenden Organe, z.B. Magenausgangstenose</li> <li>• Aktiv: Diabetes mellitus, wandernde nekrotisierende Ekzeme an Gesicht und Akren,</li> <li>• Klinisch manifest oft erst in metastasierten Tumorstadium</li> <li>• Anämie</li> </ul>
Somatostatinom	Neoplasie der Delta-Zellen von Pankreas, Magenanstrum und Darm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somatostatin-nachweis im Serum</li> <li>• Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie</li> <li>• Sonografie</li> <li>• CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatorrhöen</li> <li>• Diarrhöen</li> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
GRHom (GRH = Growth hormone releasing hormone)	Neoplasie der Inselzellen (Thorner et al., 1982)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von GRH im Serum</li> <li>• Nachweis Plasma Insulin-like growth factor 1</li> <li>• Orale Glukosetoleranztest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ektope Akromegalie</li> <li>• Gestörte Glukosetoleranz</li> </ul>
ACTHom (ACTH = Adrenocortikotropes Hormon)	ACTH-produzierendes Hypophysenvorderlappenneoplasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACTH im Serum</li> <li>• Kortisol im 24 h-Sammelurin</li> <li>• Dexamethasontest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ektopes Cushing-Syndrom</li> </ul>

Karzinoid-syndrom	Neoplasie der neuroendokrinen Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis 5-Hydroxyindol-essigsäure im 24h-Sammelurin</li> <li>• Serotonin im Serum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flush</li> <li>• Sekretorische Diarrhöen</li> <li>• Endokardfibrose rechter Vorhof und Ventrikel</li> <li>• Bronchokonstriktion</li> </ul>
-------------------	--------------------------------------	--	---

### 1.4.3.2 Allgemeine Informationen

Pankreatische Neuroendokrine Neoplasien (PNEN) treten mit einer Inzidenz von 0,1-1/100 000 (Oberg, 1996) weltweit auf. Der Anteil aller tumorösen Erkrankungen beläuft sich auf 0,5% (Meeker and Heaphy, 2014) mit zunehmender Tendenz. Diese seltene Erkrankung zeichnet sich durch Tumorzellen aus, welche je nach neuroendokrinem Ausgangsgewebe, verschiedene Peptidhormone und biogene Amine ausschütten kann (Pape et al., 2000). Es treten zu 50% PNEN ohne aktive Sezernierung auf, welche als inaktiv bezeichnet werden und erst durch ihre Raumforderung klinisch manifestiert werden (Farrell et al., 2014). Die NEN (Neuroendokrine Neoplasien) können nicht nur das Pankreas betreffen, sondern finden sich auch im Dünndarm, Blinddarm, dem Rektum, Ileum, Colon und auch extraintestinal in der Lunge. Die Inzidenz der NEN des Pankreas beträgt nur ungefähr 2% (Klöppel et al., 2004). 28,7% der NEN betreffen den Dünndarm, 18,9% den Blinddarm und 12,6% das Rektum (Modlin and Sandor, 1997).

Die 5-Jahres-Überlebenschance der NEN beträgt beim Befall des Blinddarmes 86%, beim Befall des Rektums 72,2% und beim Befall des Pankreas lediglich 34% (Pape et al., 2000).

Die PNEN werden weiter in PNET (pankreatischer neuroendokriner Tumor, Def.: Pankreatische Neuroendokrine Neoplasien mit guter Gewebsdifferenzierung) und in PNEC (Pankreatische Neuroendokrine Carcinoma, Def.: Pankreatische Neuroendokrine Neoplasien mit schlechter Gewebsdifferenzierung) eingeteilt (siehe Tabelle 8). PNEC ist eine biologisch separate Entität, die häufiger Alterationen im TP53- oder RB1-Gen zeigt und im Vergleich zu PNET seltener



im Rahmen einer hereditären Erkrankung (z.B. MEN 1) auftritt. Dem PNEC wird per Definitionen Grad 3 (siehe Tabelle 8) zugeteilt.

### **1.4.3.3 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren der NET sind bisher weitgehend unbekannt. Mögliche genetische Dispositionen sind (Oronsky et al., 2017):

- endokrine Neoplasien Typ 1 (MEN 1): Funktionsverlust eines Tumorsuppressorgens MEN 1-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 11 (11q13)
- endokrine Neoplasien Typ 2 (MEN 2): aktivierende Mutation des RET-Protoonkogens auf dem Chromosom 19 (10q11.2)
- von-Hippel-Lindau-Syndrom: Mutation auf der p25/26-Bande auf dem Chromosom 3
- Neurofibromatose
- Tubuläre Sklerose (Bourneville-Pringle)

### 1.4.3.4 Tumorgrading

Die WHO Klassifikation des Neuroendokrinen Tumor des Pankreas erstellt sich wie folgt:

**Tabelle 6:** UICC TNM Klassifikation Neuroendokriner Tumore der Pankreas (Choe et al., 2019)

TNM-Klassifikation	Definition
<b>T-Klassifikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T0</li> <li>• T1</li> <li>• T2</li> <li>• T3</li>   <li>• T4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Primärtumor vorhanden</li> <li>• Tumor begrenzt auf Pankreas &lt;2cm</li> <li>• Tumor begrenzt auf Pankreas &gt;2cm</li> <li>• Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior</li> <li>• Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior</li> </ul>
<b>N-Klassifikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> <li>• N1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine nachweisbare Lymphknotenmetastasen</li> <li>• Regionärer Lymphknotenbefall</li> </ul>
<b>M-Klassifikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M0</li> <li>• M1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Vorliegen von Fernmetastasen</li> <li>• Fernmetastase bestimmt</li> </ul>

Die TNM-Einteilung wird in folgenden Stadien weiter klassifiziert:

**Tabelle 7:** TNM- Stadieneinteilung nach (Wittekind, 2010)

	<b>T-Kategorie</b>	<b>N-Kategorie</b>	<b>M-Kategorie</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I A	T1	N0	M0
Stadium I B	T2	N0	M0
Stadium II A	T3	N0	M0
Stadium II B	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Als histologischer Marker wird zusätzlich der Ki-67-Index bestimmt. Der Ki-67-Index ist ein Proliferationsmarker, der unter Betrachtung der Zeit die Teilungsrate der Zellpopulation darstellt und so die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors beurteilt. Die Bestimmung des Ki-67-Antigens ist präzise und reproduzierbar (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018), jedoch unterscheidet sich die Aussagekraft dieses Markers je nach Alter des Patienten (de Manzoni et al., 1998). Optional kann die Bestimmung des Ki-67-Antigens durch die Mitoserate ergänzt werden.

**Tabelle 8:** Vergleich Nomenklaturen (Kim et al., 2017b)

<b>WHO 1980</b>	<b>WHO 2000/2004</b>	<b>WHO 2010</b>	<b>WHO 2017</b>
Inselzelltumor	Hochdifferenzierter Endokriner Tumor/ Hochdifferenziertes endokrines Karzinom (WDET/WDEC)	NET G1/G2	NET G1/G2/G3 (hochdifferenziertes NEN)
Niedrig differenziertes Karzinom	Niedrig differenziertes endokrines/	NEC (G3), kleinzelliger oder großzelliger Typ	NEC (G3), groß- oder kleinzelliger

	kleinzelliges Karzinom (PDEC)		Typ (niedrig differenziertes NEN)
	Gemischtes exokrinendokrines Karzinom (MEEC)	Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC)	Gemischtes neuroendokrines/ nicht neuroendokrines Neoplasma (MiNEN)
Pseudotumoröse Läsion	Tumorähnliche Läsionen („tumorlike lesions“, TLL)	Hyperplastische und präneoplastische Läsionen	

G1 wird definiert als niedrig maligne und gut differenziert, G2 als mittelgradig maligne und gut differenziert und G3 als hochgradig maligne und schlecht differenziert und zählen somit zu den PNEC.

#### 1.4.3.5 Symptome

Eine inaktive PNEN wird klinisch manifest bei Verlegung von Abflusswegen oder Darmpassagen durch die progressive Raumforderung. Eine aktive PNEN wird allgemein symptomatisch mit Gewichtsverlust, reduziertem Allgemeinzustand, Appetitlosigkeit, Fatigue, Bauchschmerzen und Diarrhoe. Die spezifischen Symptome variieren je nach Befall der Zellreihe. Diese werden in Tabelle 5 näher erläutert.

#### 1.4.3.6 Histologische Merkmale

Die Pathologie beurteilt die Gewebsdifferenzierung und betrachtet gut differenzierte PNEN als monomorphes Zellbild mit reichlichem Zytoplasma. Die Zellverbände können nest-, strang,- oder schichtartig auftreten. Schlecht

differenziert stellt sich das tumoröse Gewebe vor allem kleinzellig und entdifferenziert dar.

### **1.4.3.7 Diagnostik**

#### **1.4.3.7.1. Labordiagnostik**

Für die Diagnostik neuroendokriner Tumore eignet sich der Nachweis verschiedener immunhistochemischer Marker:

- Synaptophysin: Marker von small-dense-core-Vesikeln bei Nervenzellen (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018)
- Chromogranin A: sehr spezifischer Marker für Large-dense-core- Vesikel, Protein lokalisiert in sekretorischen Granula bei chromaffinen und neuroendokrinen Zellen (Yang et al., 2015)
- Chromogranin B: wie Chromogranin A ein in sekretorischen Granula befindliches Protein neuroendokriner Zellen (Huttner et al., 1991)
- Somatostatin-Rezeptor 2A (SSTR2A): G-Protein-gekoppelten Rezeptoren unter anderem beteiligt an der Sekretion von Bauchspeicheldrüsenenzymen
- Neuronen-spezifische Enolase (NSE): In neuroendokrinen Zellen vorkommendes Isoenzym des Glucose-Stoffwechsels (Isgro et al., 2015)
- Protein-Gen-Produkt 9.5 (PGP 9.5): Marker metabolisch aktiver Regionen neuroendokriner Zellen, als Protein Mitglied der Ubiquitin-C-terminalen Hydroxylase-Familie (Campbell et al., 2003)
- Carcinoembryonales Antigen (CEA): Immunglobulinglykoprotein (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018)
- 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES): Serotoninabbauprodukt (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018)
- VMAT1 und VMAT2: vesikuläre Monamintransporter von Nervenzellen (Eissele et al., 1999)

- Weitere Marker (nicht in der Routinediagnostik): SNAP 25, Syntaxin, Synaptobrevin (Pape et al., 2000)

Der Nachweis von Synaptophysin und Chromogranin A findet am meisten Verwendung bei der Diagnostik von NET (Capella et al., 1995). Wobei Synaptophysin eine hohe Sensibilität aufweist mit einer geringen Spezifität. Chromogranin A dagegen mit seiner hohen Spezifität ergänzt die Diagnostik. Die Höhe des Chromogranin A Spiegel korreliert mit dem Tumolvolumen und kann als prognostischer Marker dienen (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018). Jedoch sollte dieser Marker aufgrund seiner schwankenden Sensitivität eher zur Therapieplanung und in Nachbehandlungsschemata als Verlaufskontrolle bei gesicherter Diagnose herangezogen werden.

Erweiternd sollte einmalig die Bestimmung des Serumkalziums, PTH und Prolaktin erfolgen, um eine Korrelation mit einer MEN 1 (Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1) - Erkrankung auszuschließen.

#### **1.4.3.7.2. Spezifische Labordiagnostik**

Diagnostik anhand spezifischer Laborparameter dargestellt in Tabelle 5.

#### **1.4.3.8 Bildgebende Diagnostik**

##### **1.4.3.8.1 Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS)**

Die SRS ist ein bildgebendes Verfahren, welches bei NET Anwendung findet. Es werden Radiopharmaka verwendet, welche sich im Gewebe mit hoher Dichte von Somatostatin-Rezeptoren anreichern. Noch vor wenigen Jahren hat SRS mit <sup>111</sup>In-Pentetreotid (OctreoScan) eine zentrale Rolle bei der funktionellen Beurteilung von NET mit hoher Sensitivität und akzeptabler Spezifität, sowohl für primäre als auch für metastasierte gastroenteropankreatische NET, gespielt.

Eine Gammakamera kann die ausgesendete Gammastrahlung registrieren und so mögliche tumoröse Veränderungen im Gewebe nachweisen (Mikolajczak and Maecke, 2016). Folgende Radioisotope werden verwendet: Radioaktives Jod, Indium, Octreotid, Gallium und <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd. Die Sensitivität variiert je nach Lokalisation des Primärtumors. Befinden sich Primärtumore im Mitteldarm liegt die Sensitivität bei 97% während sie bei Primärtumoren im Vorderdarm nur 47% beträgt (Pape et al., 2000). Probleme mit SPECT (Single-photon emission computed tomography) ergeben sich aus der geringen Auflösung des Systems, die bei kleineren Läsionen und solchen mit niedriger Rezeptordichte oft zu falsch negativen Befunden führt (Krenning et al., 1994).

#### **1.4.3.8.2 Computertomographie (CT)**

Die CT ist ein häufig genutztes Verfahren bei Verdacht auf NET. Man prüft hinsichtlich Größe, Lage, Metastasen, Verkalkungen, Heterogenität, zystische Läsionen und Lymphadenopathien. Oftmals findet sich eine Dilatation des Pankreasganges (Canellas et al., 2017). Stellt sich der Verdacht auf einen NET, werden in der Regel spezielle CT-Protokolle gefahren. Diese bestehen aus mehreren (meisten 1-2 arterielle + portal-venöse) Kontrastmittel-Phasen, um die Detektion stark arterialisierter Tumore zu erhöhen (Boland et al., 1999). Außerdem empfiehlt sich die orale Gabe von negativen Kontrastmitteln (z.B. Wasser, sogenanntes Hydro-CT) in Kombination mit Buscopan (intravenös). Letzteres sorgt für eine Darmrelaxation und somit für eine bessere Lumendistension (Hypotonie) (Boellaard et al., 2013).

#### **1.4.3.8.3 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Anhand der MRT, welche durch die Nutzung des Prinzips der Kernspinresonanz Schnittbilder erzeugt, lassen sich Weichteilgewebe und Strukturen allgemein gut darstellen. Mit 100% Sensitivität und Spezifität können PNEN nachgewiesen werden und mit 70-80% Sensitivität und 98% Spezifität Lebermetastasen (Sahani et al., 2013). Diese Angaben müssen jedoch hinterfragt werden, da MRT-

morphologische Überschneidungen mit anderen soliden Pankreas Tumoren, einschließlich der PDACs, zu erwarten sind. Ein Schwachpunkt liegt in dem geringen Nachweis von Lungenmetastasen, hierbei ist eine dünnsschichtige CT sensibler.

Ein Nachteil der MRT ist, dass es ein zeitaufwendiges Untersuchungsverfahren ist und somit nicht beliebig eingesetzt werden kann.

#### **1.4.3.8.4 Positronenemissionstomographie (PET)**

Bei der PET handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches mittels eines Radiopharmakons durchgeführt wird. Mithilfe eines Photonendetektors wird die  $\beta^+$ -Strahlung erfasst. Bei diesem Verfahren werden radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (DOTATOC, DOTATATE, DOMITATE, DOTA-NOC, etc.) eingesetzt (Chen et al., 2018). In unserer Studie unterzogen sich 18 der 42 Patienten einer  $^{68}\text{Ga}$ -DOMITATE-PET/CT für das initiale Staging, bei dem die Läsionen identifiziert werden konnten, aufgrund von erhöhter Radiotracer-Aufnahme und routinemäßig durchgeführten arteriellen Phase. Mehrere Studien haben die hohe diagnostische Genauigkeit von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE PET/CT in der Diagnostik von primären NETs im Vergleich zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren gezeigt, resultierend in einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 91% für den Nachweis von Primärtumoren (Geijer and Breimer, 2013).  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET/CT zeigte in einer vergleichbaren Studie eine Sensitivität von 78,3% und eine Spezifität von 92,5% für Primärtumore (Krenning et al., 1994). Im Sinne der Entwicklung der radioaktiv markierten Somatostatinanaloga ist die Aussagekraft der SSTR-PET/CT hinsichtlich der Expression der Somatostatin-Rezeptoren wichtig für die Therapieplanung(siehe 1.4.3.10).

In den letzten Jahren hat die SSTR-PET (Somatostatinrezeptor PET-CT) die SRS-Szintigraphie zunehmend verdrängt. Weiterführend findet sich eine signifikant höhere Sensitivität der SSTR-PET/CT mit 94,1 % in der Diagnostik von Knochenmetastasen im Vergleich zu CT oder MRT mit 12,4 % (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018). Aufgrund fehlender Studienlage



ist derzeit noch die Zuverlässigkeit des SSR-PET/CT in der Diagnostik von Insulinomen unklar, da hier teilweise keine Expressionen von Somatostatinrezeptoren auftreten.

Eine weitere Art der CT-Diagnostik ist die Volumenperfusions-CT (VPCT), welche nach intravenöser Kontrastmittelapplikation Perfusionseinschränkungen darstellen kann. Daraufhin können Aussagen bezüglich Blutvolumen, Blutfluss und Permeabilität (k-trans) getroffen werden und somit zu der Differenzierung von PDAC und PNEN beitragen (Grozinger et al., 2014).

#### **1.4.3.8.5. FDG PET/CT**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann durch Einsatz von einer mit radioaktivem Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) markierten stoffwechselaktiven Substanz (z.B.  $^{18}\text{F}$ -Fluoruracil oder  $^{18}\text{F}$ -FDG = Fluordesoxyglucose) die Stoffwechsellage von Gewebe darstellen (Zhang et al., 2018). Indiziert ist dies bei G3 zum initialen Staging und zur Verlaufskontrolle. Ergänzend findet FDG PET/CT zur Planung von Biopsien bei schwierigen Verläufen von G1 und G2 Tumoren Verwendung. Die Methode kann ebenfalls zur Diagnostik eines Rezidivs eingesetzt werden.

#### **1.4.3.8.6. Sonographie**

Die Sonographie kann ergänzend zu CT oder MRT in der Befundstellung herangezogen werden. Eine Endosonographie des Pankreas eignet sich auch zur Detektion von kleinen Herden und des Weiteren zur Verlaufskontrolle. Lebermetastasen lassen sich gut anhand einer abdominellen Sonographie identifizieren, und können somit Befunde anderer bildgebenden Verfahren stützen.

Durch Gabe eines Kontrastmittels (CEUS) lässt sich die Sensibilität zudem erheblich steigern (D'Onofrio et al., 2004).

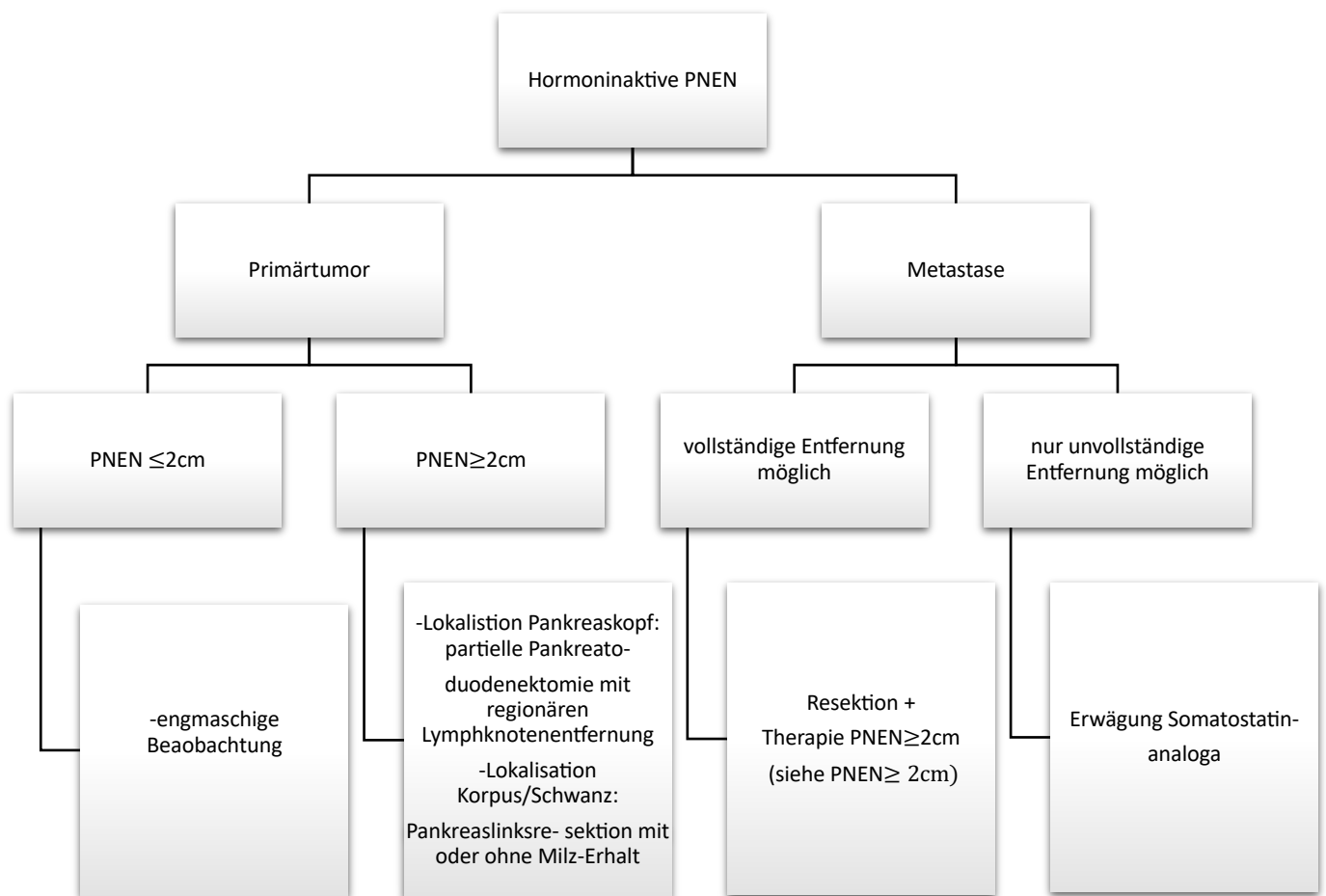
#### **1.4.3.9 Differentialdiagnostik**

Die Differentialdiagnostik unterscheidet sich je nach Entität des neuroendokrinen Pankreastumors. So müssen beim Insulinom andere Ursachen der Hypoglykämie untersucht werden, um zum Beispiel eine Hypoglycaemia factitia auszuschließen. Beim Gastrinom sollte auf begleitende Symptome geachtet werden. Liegt eine Kombination von einem Gastrinom, einer Hypergastrinämie und gastrointestinalen Ulzera vor, spricht man von einem Zollinger-Ellison-Syndrom.

Die PNEN-Symptomatik unterscheidet sich, wie in Tabelle 5 beschrieben, je nach Ausgangsgewebe und Lokalisation. Daraus schließend ergeben sich jeweils unterschiedliche Differentialdiagnosen.

#### **1.4.3.10 Therapie**

Verschiedene Parameter bestimmen die jeweiligen Therapieoptionen. Wichtig ist die TNM-Klassifikation, der Hormonstatus und die Wachstumsdynamik (Kunz, 2015).



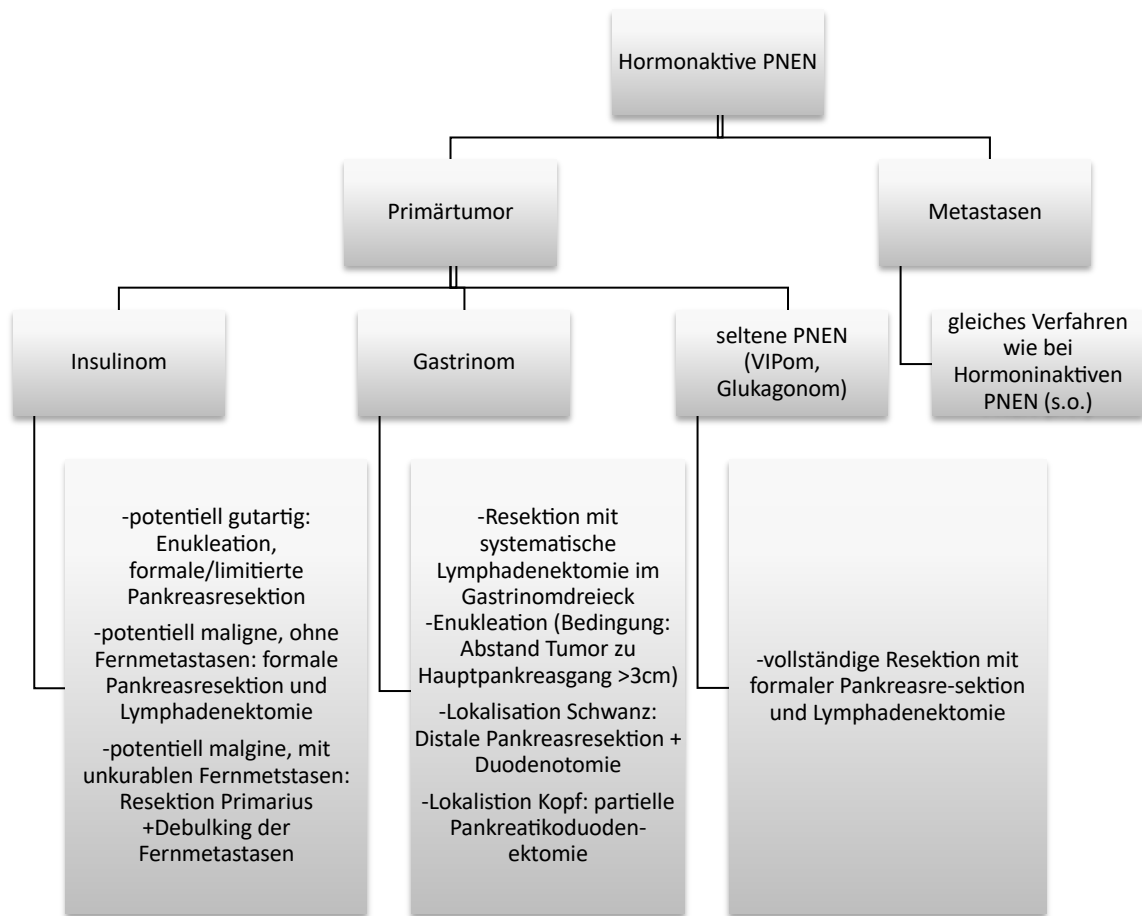
**Abbildung 1:** Therapiealgorithmus bei hormoninaktiven PNEN (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018)

Bei kleinen hormoninaktiven Tumoren kann eine beobachtende Haltung eingenommen werden (Crippa et al., 2014), da diese eine geringe Wachstumsdynamik aufzeigen. Sie sollten aber engmaschig in Intervallen von 6-12 Monaten kontrolliert werden (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018).

In allen anderen Fällen stellt die einzige kurative Option die chirurgische bzw. endoskopische Resektion des Tumors mit dem Ziel der R0-Resektion dar. Ab einer Tumorgöße >2cm mit suspekten Lymphknoten sollte eine partielle Pankreatoduodenektomie mit regionaler Lymphknotenentfernung erfolgen. Die

spezifischen Unterschiede dieser Operation richten sich nach der Lokalisation des Tumors : „Das Ausmaß der Pankreasresektion (formal oder atypisch) sollte von der Größe (</> 2 cm) und Lokalisation (Pankreas- Kopf und Hals versus Pankreas-Korpus und Schwanz; Tiefe im Gewebe; Abstand zum Ductus Wirsungianus) des inaktiven PNEN abhängig gemacht werden.“ (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018). Tumorherde in einer Größenordnung von 2-3 cm können durch eine atypische Resektion, wie z.B. Pankreaskorpusresektion oder Enukleation, entfernt werden.

Beim Vorhandensein von Metastasen, werden abhängig vom Grading verschiedene Therapieoptionen gestellt. Für klar definierte Metastasen in der Leber bei G1 und G2 PNEN ist die Therapie der Wahl eine vollständige Resektion dieser. Berücksichtigt wird der Allgemeinzustand des Patienten und die operationstechnischen Umstände. Liegen multifokale Lebermetastasen vor, kann unter ganz speziellen Einschlusskriterien eine parenchymsparende Operationstechnik erfolgen. Sind die Lebermetastasen nicht klar abgrenzbar und diffus verteilt, müsste eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden (Le Treut et al., 2013). Dieses Protokoll erfolgt in dito bei Metastasen in anderen Regionen, wie zum Beispiel bei Befall des Peritoneums. Ab dem Grad G3 PNEC wird nicht regelhaft zu einer Resektion geraten. Die Therapie verfolgt dann einen palliativen Charakter, und falls eine Resektion erfolgt, geschieht dies bei solitären Metastasen mit dem Ziel der Symptomverbesserung.



**Abbildung 2:** Therapiealgorithmus bei hormonaktiven PNEN (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018)

Befindet sich der Tumor schon in einem fortgeschrittenen Stadium, kann im Sinne einer palliativen Therapie ein Debulking (operative Tumorzellreduktion) durchgeführt werden. Dies dient lediglich der Verlängerung der Lebenszeit und der Reduktion der Schwere der Symptomatik (Shah et al., 2018). Liegen bei einem Insulinom Kontraindikationen für eine Operation vor, kann im Sinne einer Symptomkontrolle Systemtherapie, Chemotherapie oder eine Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) gesteuerte endoskopisch-ablative Therapie durchgeführt werden.

Ist der Tumor weiter fortgeschritten, so dass es Metastasen oder Rezidive gibt, dann erfolgt eine systemische Therapie. Diese orientiert sich an der Hormonaktivität des Tumors (Perri et al., 2019) und sollte interdisziplinär abgesprochen werden. Ziel der Therapie ist die Symptomkontrolle, als antiproliferative Therapie oder zur Behandlung von Metastasen. Basierend auf der Somatostatinrezeptor PET-CT lässt sich bei vermehrter Expression dieser hochaffinen Somatostatin-Rezeptoren auf ihren Zellmembranen eine bestimmte Therapie mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga durchführen.

Somatostatin-Analoga (SSA), z.B. Octreotid, sind die erste Wahl bei hormonaktiven NEN und G1 in der Systemtherapie. Durch ihre wachstumshemmende Wirkung verlängern sie signifikant das progressionsfreie Überleben und vermindern die Anzahl der Fernmetastasen (Caplin et al., 2014). Teilweise findet unter dieser Therapie auch eine partielle Remission, seltener sogar eine komplette Remission, statt (Faiss et al., 1999).

Bei metastasierten/nicht-resektablen, somatostatinrezeptorpositiven PNET G1/G2 mit Ki67-Proliferationsindex  $< 10\%$  wird SSA in der Erstlinien-Therapie eingesetzt. Laut Vija L. et al. eignen sich G1 und G2 PNEN mit hoher Somatostatin-Rezeptoren-Expression für die Therapie mit radioaktiv markiertem Somatostatinanalogon  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (Vija et al., 2019). Im Falle von einem metastasierten PNET G2 mit  $\text{Ki-67} > 10\%$ , G1/G2 mit deutlicher Wachstumsdynamik oder hoher, symptomatischer Tumorlast sollten Somatostatin-Analoga keine Erstlinien-Therapie mehr darstellen, und eine Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al., 2018). Tritt eine Unverträglichkeit auf, kann alternativ Capecitabin/ Temozolomid eingesetzt werden.

Eine Zweitlinien-Therapie stellt die zielgerichtete (Targeted)-Therapie dar, welche auf molekularer Ebene auf das Tumorfortschreiten einwirkt. Hier kommen vor allem Everolimus, welches zu den mTOR-Inhibitoren gehört, und Sunitib, ein Tyrosinkinaseinhibitor, zum Einsatz (Akirov et al., 2019). Eine weitere Therapieoption ist Interferon, welches ebenfalls eine antiproliferative Wirkung zeigt (Detjen et al., 2000).

Eine weitere Option stellt die nuklearmedizinische Therapie dar. Die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) ist eine tumororientierte Strategie, die Strahlung nutzt, um den Tumorzelltod durch Kopplung von Radionukliden an Somatostatin-Analoga, intravenös verabreicht und via Somatostatin-Rezeptoren in die Tumorzellen aufgenommen, zu induzieren (Ito et al., 2016). Typische Radionuklide beinhalten <sup>90</sup>Yttrium und <sup>177</sup>Lutetium. PRRT repräsentiert eine therapeutische Option als zweite oder dritte Linie bei progressiven PNEN mit Somatostatin-Rezeptor-Positivität und homogener Somatostatin-Rezeptor-Expression (Hicks et al., 2017). Eine andere Möglichkeit ist die I-131-MIBG-Therapie, wobei noradrenalinähnliche Metaiodobenzylguanidin (MIBG) an radioaktive Nuklide gekoppelt werden, was durch die selektive Aufnahme der Tumorzellen mittels dem Monoamin-Transporter ebenfalls zum Zelltod führt.

Alternativ sind Interventionell-radiologische Therapien zu überlegen, z.B. lokale Radiofrequenz Ablation, Transarterielle Embolisation (TAE) und Transarterielle Chemo-Embolisation (TACE) oder Radioembolisation (Ito et al., 2012). Für ausgewählte Patienten mit inoperablen Leberfiliae kann eine SIRT (selektive interne Radiotherapie) oder eine Lebertransplantation eine Option darstellen (Moertel et al., 1991).

Die jeweiligen Arten der PNEN zeigen ein entsprechendes Hypersekretions-syndrom. Die Therapie greift in solchen Fällen nicht ätiologisch, sondern versucht die Symptomatik zu lindern. Das Insulinom wird mit Diazoxid behandelt, welches an der  $\beta$ -Zelle supprimierend auf die Insulinproduktion eingreift und stimulierend auf die Glykogenolyse wirkt. Bei dem Gastrinom finden Protonenpumpeninhibitoren, z.B. Omeprazol, Einsatz (Pape et al., 2000). Finden sich im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen werden diese mit Biphosphonaten behandelt.

Es sollte stets eine grundlegend gut gedeckte und begleitete Schmerztherapie anhand des WHO-Stufenschema geleistet sein.

### **1.4.3.11 Komplikationen**

Die häufigste Komplikation bei den PNEN stellt das Rezidiv dar. Die mediane Zeit für das Auftreten eines Rezidivs beträgt ungefähr 19 Monate (Spanne 0,8-236,3 Monate), und das mediane Überleben nach einem Rezidiv wird mit ca. 22,6 Monaten (Spanne 0,4-126,9 Monate) angegeben (Kim et al., 2019). Risikofaktoren für ein Rezidiv sind ein G3 Tumor, Befall von Lymphknoten, Perineuralscheideninfiltration und unvollständige Resektion (Kim et al., 2019).

## **1.5 Zielsetzung**

Die CT-Texturanalyse (CTTA) ist eine seit kurzem entwickelte Bildnachbearbeitungstechnik, die in der Lage ist, spezifische Gewebemerkmale zu identifizieren. Hiermit lassen sich Tumore und andere Gewebearten (z.B. bei Entzündungen) mittels Bilddatenquantifizierung genauer charakterisieren (Lubner et al., 2017, Kumar et al., 2012, Gillies et al., 2016). Die Ergebnisse von CTTA können weiter auf Korrelationen mit anderen nicht-bildbasierten Patientendaten (Labor, Genetik, etc.) getestet werden, um eine individuellere Herangehensweise an diese Patienten und ihre Krankheiten zu ermöglichen. Somit können wertvolle Informationen geliefert werden, welche in der Lage sind, die Prognose zu differenzieren und um die am besten geeignete Therapie zu suchen (personalisierte Medizin) (Vaidya et al., 2019, Lambin et al., 2017, Liu et al., 2019, Rizzo et al., 2018, Unno et al., 2019).

Die CT ist aufgrund ihrer hervorragenden räumlichen Auflösung, ihres Gewebekontrasts und ihrer Verfügbarkeit die am häufigsten verwendete Bildgebungstechnik, sowohl für onkologische als auch für nicht-onkologische Fragestellungen. Die Hauptziele der Bildgebung sind die Erkennung und Abgrenzung von Tumoren, die Beurteilung von Gefäßinvasionen und die Fernaussaat. Aber auch die primär nicht-invasive Differenzierung von anderen Neoplasien (Pankreastumoren) ist wichtig. Unter den weniger häufigen soliden Pankreas-Tumoren (z.B. Metastasen, Acinozyten-Karzinom, Papillar- und solider Tumor, Adenom, Hamartom, etc.) spielen die neuroendokrinen Tumore aufgrund ihrer zum Teil überlappenden Bildgebungsbefunde zur PDAC und verschiedener



Behandlungsmöglichkeiten eine immer wichtigere Rolle (Coakley et al., 2012, Raman et al., 2012). Während sich PDAC im Vergleich zum angrenzenden Pankreasgewebe in der portalvenösen Enhancement-Phase hypo- oder isodens darstellen, werden PNEN in der Regel als hyperdens erwartet (Raman et al., 2012). Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Entitäten erfordert grundsätzlich ein mehrphasiges Untersuchungsprotokoll. PNEN werden aufgrund ihrer frühen und hohen Vaskularisierung am besten in den arteriellen Phasen detektiert. PDAC induzieren desmoplastische Reaktionen, wodurch sie meist eine späte relative Dichtezunahme erfahren. Viele PDAC- und PNEN-Patienten durchlaufen häufig zunächst eine portalvenöse CT zur Detektion der Ursache der Cholestase und anderer unspezifischer Symptome. Wobei die Tumore oftmals zufällig erkannt werden. In der portalvenösen Enhancement-Phase können bis zu 42% der PDACs gegenüber dem normalen Pankreasgewebe isodens erscheinen. Bei den PNENs kann in der portalvenösen Enhancement-Phase das Kontrastmittel bereits abgeklungen sein, so dass die Unterscheidung zwischen den beiden Entitäten je nach verwendetem Untersuchungsprotokoll (z.B. Kontrastmittelvolumen, Fluss, Verzögerungszeit, etc.) eine Herausforderung darstellt (Bluemke et al., 1995). Darüber hinaus können PNENs auch unterschiedliche Schwächungswerte in der portalvenösen Enhancement-Phase aufzeigen, welche gut mit der intratumoralen mikrovaskulären Dichte, der Menge an Tumorstroma, der Tumorgöße und der Tumordifferenzierung korrelieren (Kim et al., 2017a, Takumi et al., 2015). Daher bestehen in dieser Enhancement-Phase erhebliche Überschneidungen in der mittleren Strahlenabsorption von PDAC und PNEN. Weiterhin ist der Kontrast zwischen dem Tumor und dem nicht involvierten angrenzenden Pankreasgewebe abhängig vom Patientenalter, sowie von der Größe und Konsistenz der Bauchspeicheldrüse (Tabuchi et al., 1999).

Frühere Berichte haben sich bereits mit der Frage der Quantifizierung von Bilddaten bei PNENs und PDACs unter Verwendung texturaler Merkmale befasst (Choi et al., 2018, D'Onofrio et al., 2019, Guo et al., 2019a, Mori et al., 2019). Sie betonten vor allem die Rolle der Texturanalyse bei der Vorhersage der Tumorklassifikation.

In dieser aktuellen retrospektiven Auswertung von 95 Patienten mit primärer Diagnose von PDAC und PNEN haben wir uns zum Ziel gesetzt, CTTA-basierte bildgebende Fingerabdrücke zur Differenzierung dieser beiden Tumorentitäten in der portalvenösen Enhancement-Phase unter Nutzung 92 repräsentativer Merkmalen aller statistischen (1., 2. und höheren) Klassen zu definieren.

## **2 Material und Methoden**

In dieser Arbeit wurden 95 Patienten retrospektiv analysiert. Diese wurden aus einem Kollektiv von insgesamt 174 Patienten ausgewählt. Dieses Kollektiv war anhand einer Patientenaktensuche in unserer Einrichtung mit dem festgesetzten Zeitraum von 09/2008 bis 8/2018 entnommen worden. Die Liste enthielt ursprünglich 174 Patienten, wobei 95 Patienten PDAC und 79 Patienten PNEN diagnostiziert waren. Unsere institutionelle Ethikkommission hat die retrospektive Datenauswertung genehmigt und diese Studie unter der Nummer 140/2019BO2 registriert. Die Auswertung der Liste erfolgte nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien.

### **2.1 Einschlusskriterien**

Zu Beginn sollte die entsprechende Diagnose gestellt worden sein. Es mussten ein histologisch gesicherter Tumor und standardisierte CT- Untersuchungsprotokolle einschließlich portalvenöser Perfusionsphase vorliegen. Auf diesen Bildern musste der Tumor von seinem umliegenden physiologischen Gewebe gut abgegrenzt erkennbar sein. Zudem sollten zur guten Tumorerkennung die Schichtdicken 1-3mm betragen.

### **2.2 Ausschlusskriterien**

Ein Patient wurde aus der Liste genommen, wenn es keine klar gestellte Diagnose mit histologisch gesichertem Tumor gab. Ein diffuser und nicht klar abgrenzbarer Tumor wurde nicht vermessen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine inadäquate CT-Bildgebung, z.B. bei zu kurzer oder zu langer Delay-Zeit, unterschiedlicher Kontrastmittelmenge, falscher Rekonstruktionskernel oder fehlenden Dünnschichten.

Die Phase der Erfassung war ein weiteres Kriterium. Neuroendokrine Tumore sind stark vaskularisiert und somit gut darstellbar in der arteriellen Phase (Huh et al., 2018). Dem entgegen stellt sich das Adenokarzinom des Pankreas in einer späten (Äquilibrium) Postkontrastphase klarer da. Dies liegt begründet in dem fibrotischen Umbau im Tumor und dadurch bedingten narbigen Verwachsungen

(Irie et al., 1997). Für die Vergleichbarkeit der beiden Messungen wurde die Portalvenösephase verwendet.

Infolge der angewandten Kriterien wurde die ursprüngliche Liste der geführten 174 Patienten auf 95 Patienten reduziert.

### 2.3 Patientenkollektiv



**Abbildung 3:** Patientenkollektiv

Für die Patienten mit PDAC und PNEN wurde jeweils eine Excel Tabelle erstellt. In dieser Tabelle konnte man einen Überblick gewinnen über die folgenden verschiedenen Gesichtspunkte:

**Tabelle 9:** Übersicht gefragte Parameter des Patientenkollektiv

Kategorie	Unterkategorie
Patienteninformationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Name</li> <li>Geburtsdatum</li> </ul>
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datum der Erstdiagnose</li> <li>Diagnose und Histologie</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorstaging zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</li> </ul>
Erste Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum der ersten Bildgebung</li> <li>• Art der ersten Bildgebung</li> <li>• Beurteilung der ersten Bildgebung</li> </ul>
Therapie	
Erste Bildgebung nach Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum der ersten Bildgebung nach Beginn der Therapie</li> <li>• Art der ersten Bildgebung nach Beginn der Therapie</li> <li>• Beurteilung der ersten Bildgebung nach Beginn der Therapie</li> </ul>
Bemerkungen	

Anhand dieser Gesichtspunkte konnte eine Übersicht über den Beginn und Verlauf der Krankengeschichte gestaltet werden. Diese Tabelle war eine relevante Bezugsquelle für die weitere Arbeit.

## 2.4 Verwendete Hilfsmittel

**Tabelle 10:** Übersicht verwendete Computerprogramme

Computerprogramme	Erscheinungsjahr	Copyright
Microsoft Office Excel Professional Plus Version 14.0.7232.5000 (32-Bit)	2010	Microsoft Corporation
Microsoft Office Word Professional Plus Version 14.0.7232.5000 (32-Bit)	2010	Microsoft Corporation
Centricity PACS Radiology RA1000 Workstation	1998 - 2013	General Electric Company
RadCentre	1996 - 2019	i-SOLUTIONS Healthineers GmbH
Syngo.via Version VB30_AHF03	2009-2018	Siemens Healthcare GmbH
Radiomics	2009 - 2018	Siemens Healthineers GmbH
SPSS Version 22		IBM Corporation

## 2.5 CT-Untersuchungsprotokoll

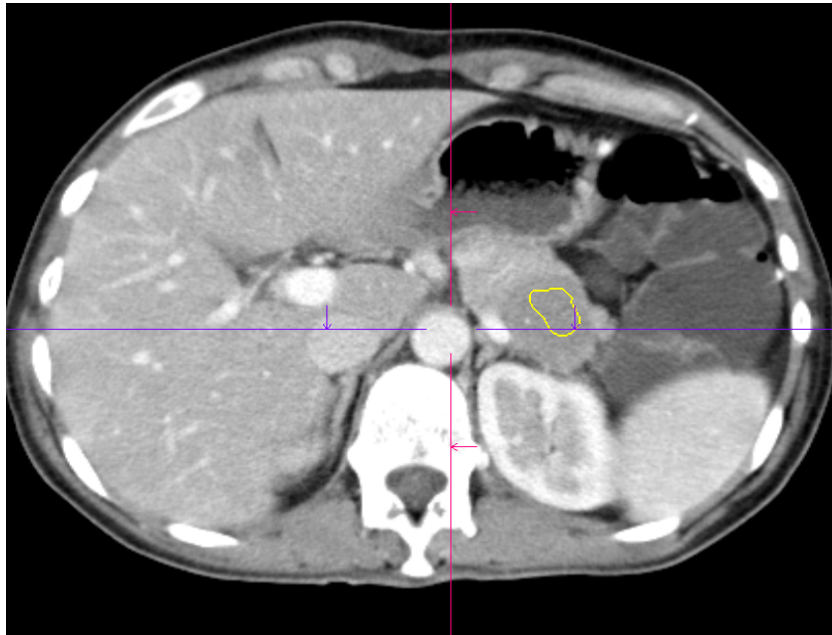
**Tabelle 11:** Festgelegtes Untersuchungsprotokoll

Kontrastmittelverstärkte CT in der portalvenösen Enhancement-Phase (60-70s Zeitverzögerung), mit 128-256 Zeilen-(MDCT)-Scannern (SOMATOM Definition AS + oder SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthineers)
Rückenlage
Portalvenösen Enhancement-Phase (60-70s Zeitverzögerung)
Dünnschicht-Bilddatenerfassung (1-3 mm Schichtdicke)
Weicher Rekonstruktionskernel
Filter Back Projektion
120 kV Röhrenspannung
200-250 mAs Röhrenstrom
Jodkontrastmittel (Ultravist®-370, Iopromid, Bayer Vital, PZN:03049610, 03049745, 03049857, 07388935), welches gewichtsangepasst intravenös mit einer Rate von 2 ml/s. verabreicht wurde, und daran anschließend 30ml Kochsalzlösung nachgespritzt.

## 2.6 Computertomographie Texturanalyse (CTTA)

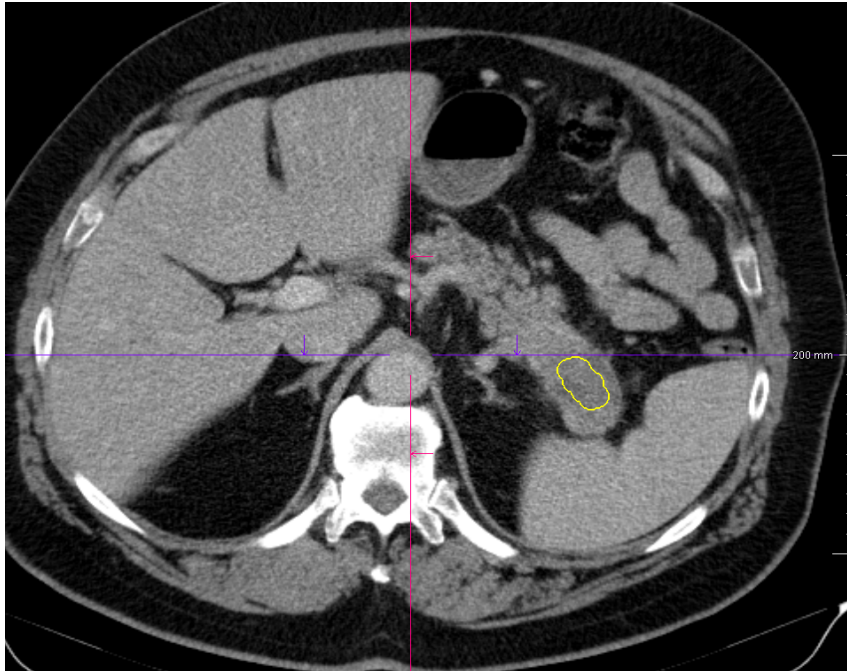
Eingangs wurde anhand eines ausgewählten transversalen CT-Bildes das sogenannte Interessensvolumen (Volume of Interest =VOI) innerhalb des tumorösen Gewebe ohne benachbarte unbeteiligte Strukturen freihändig festgelegt. Der Querschnittsdurchmesser sollte dabei größtmöglich gewählt werden. Für eine möglichst qualitativ hohe Analyse sollten in dem VOI keine Nekrosen, Verkalkungen, Blutgefäße usw. beinhaltet sein. Dies hätte zu einer Beeinflussung der Werte der Analyse führen können. So wurde für das exakte Definieren des VOI die Hilfe eines leitenden Radiologen mit 25 Jahren Erfahrung

in der abdominalen und onkologischen Bildgebung zu Rate gezogen. Das Ziel war die Vergleichbarkeit der Dateisätze zu gewährleisten. Diese festgelegten VOI wurden nun der Radiomics-Analyse unterzogen (Abb. 4a-b und Abb. 5a-b).

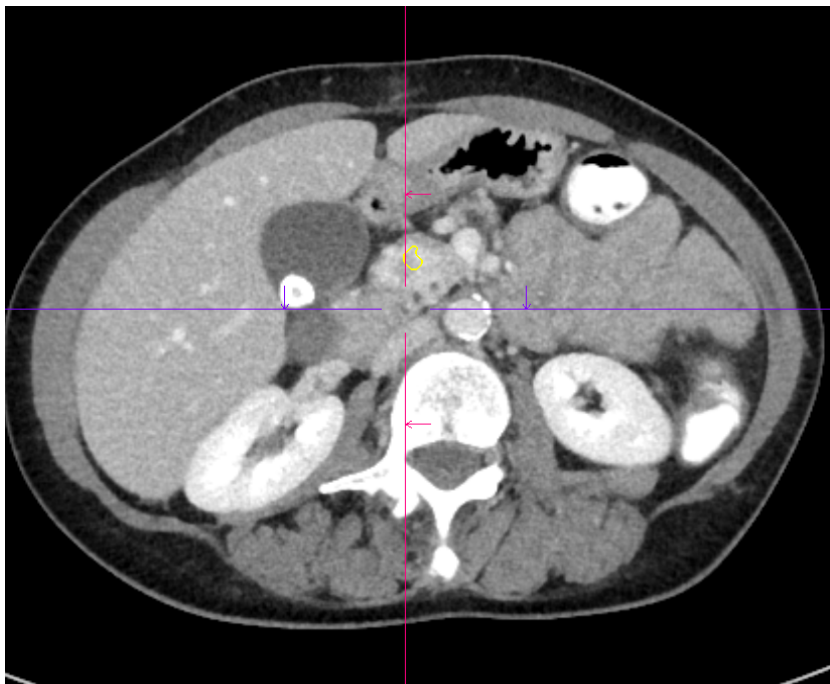


**Abb.4a:** PNEN des Pankreasschwanzes stellt sich in der portal-venösen Perfusionsphase leicht hypodens zum benachbarten Pankreasparenchym dar. Diese Darstellung ist unspezifisch für eine PNEN und kann zu falschen Diagnosen führen.

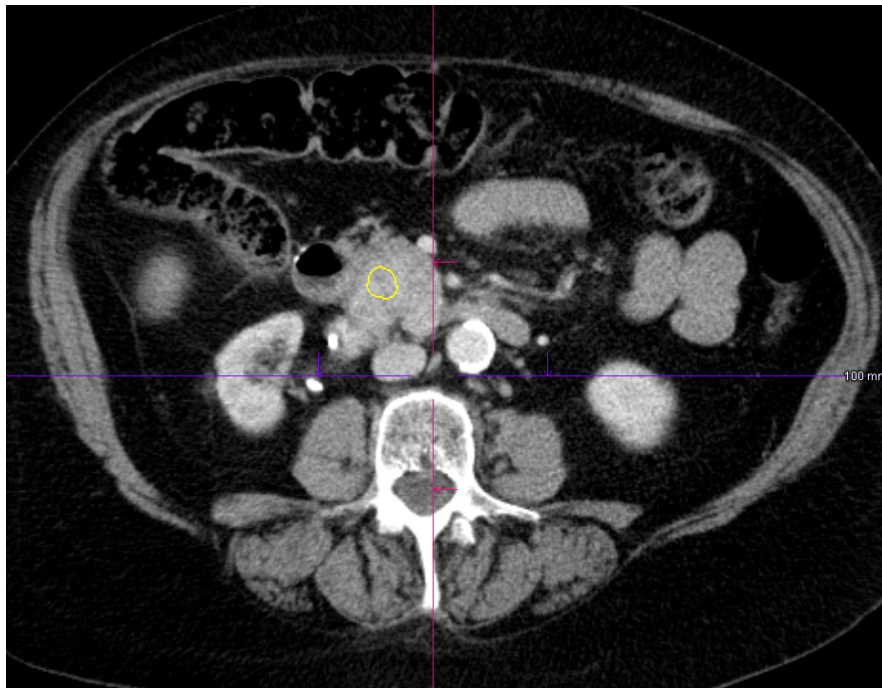




**Abb.4b:** PDAC des Pankreasschwanzes mit leicht hypodenser CT-Darstellung gegenüber dem benachbarten Pankreasparenchym in der portal-venösen Perfusionsphase. Es ergeben sich in diesen zwei Fällen (a und b) keine Unterschiede zwischen den beiden, histologisch sonst doch so unterschiedlichen Tumoren.



**Abb.5a:** PDAC des Pankreaskopfes mit deutlich hyperdenser Darstellung in der portalvenösen Perfusionsphase in der CT gegenüber dem benachbarten Pankreaskopfparenchym. Das Bild suggeriert am ehesten eine PNEN.



**Abb.5b:** PNEN des Pankreaskopfes mit allenfalls leicht hyperdenser CT-Darstellung in der portalvenösen Perfusionsphase. Hier erscheint die Differenzierung von einem PDAC schwierig was schließlich auf die Limitationen der alleinigen Bildbetrachtung dieser Tumorentitäten unter Nutzung einer portalvenösen Phase.

## 2.7 Radiomics-Analyse

Die Radiomics-Analyse wurde mit einer Radiomics-Software (Siemens Healthineers) durchgeführt, die auf dem Pyradiomics-Paket basiert, einem Python-Paket zur Extraktion von Radiomic-Features aus der medizinischen Bildgebung (van Griethuysen et al., 2017). Dieses Python-Paket dient der Erfassung von zahlreichen verschiedenen Merkmalen, sogenannten Radiomic Features, anhand des ausgewählten Bildmaterials. Das Ziel der Radiomics-Analyse ist es quantitative Bildmerkmale aus tomographischen Bildern zu extrahieren, z.B. bezüglich spezifischer Gewebeeigenschaften. Dies umfasst einen hochkomplexen vielfältigen Prozess. Die Idee dahinter ist, Pathophysiologien in digitalen medizinischen Bildern widerzuspiegeln und so zu erfassen.

Radiomics stammt von dem computergestützten Diagnose- und Detektionssysteme (Computer-Aided Diagnosis=CAD) ab (Gillies et al., 2016). Die Food and Drug Administration entwarf das CAD, um Erkrankungen besser zu erkennen (Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical et al., 2012). Somit ergab dieses System ein eindimensionales Ergebnis. Dagegen verflochten Radiomics generierte Informationen quantitativer Merkmale, um ein höchst qualitatives Werkzeug für Radiologen zu schaffen. Auf die Vielfältigkeit dieses Werkzeuges wird später explizit eingegangen.

Einleitend lässt der Begriff Radiomics schon auf wichtige Charakteristika hinweisen.

Radiomics ist ein Port[e]manteau-Wort, welches aus Radiologie und Genomik entstanden ist. Genomik bezieht sich auf die Erforschung des Genomaufbaus und der Wechselbeziehung zwischen Genen. Das Suffix „omics“ befasst sich mit der Untersuchung biologischer Moleküle in verschiedenen molekularen Disziplinen: Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und Epigenomik (Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical et al., 2012). Die hier erhaltenen Informationen werden mithilfe von Computern zu verwendbaren Informationen verarbeitet.

Als Vorlage diente ein zweidimensionales digitales CT-Bild, welches aus kleinen rechteckigen Blöcken oder Pixeln (Bildelementen) zusammengefügt ist. Diese zeigt sich in verschiedene Graustufen (Castellano et al., 2004). Auf diesen Pixelwerten beruhend wurde ein dreidimensionales Bild in Voxeln (Volumenelementen) generiert. Die Radiomics-Software segmentierte die festgelegten VOIs mithilfe einer Operator-Bearbeitung und bildete ein dreidimensionales Bild nach. Dieses Bild dient als Vorlage von quantifizierten und genomischen Messungen und Berechnungen (Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical et al., 2012).

In einem ersten Schritt haben wir die Bildfiltration zur selektiven Extraktion von Merkmalen unterschiedlicher Größe und Intensität durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde die Quantifizierung der Geweberadiomics mit einer Reihe von abgeleiteten Bildern durchgeführt, die Merkmale in einem feinen räumlichen Maßstab (2 mm im Radius) innerhalb eines interessierenden Volumens darstellen. Nun folgte die Berechnung jedes Texturtyps für ein VOI mit der Zuweisung eines neuen Wertes ("Texturwert") an alle vorkommenden Voxels. So wurde ein „Texturbild“ konstruiert. Die Fensterbereiche betragen 0 bis 400 HU (Hounsfield units). Die Berechnung wurde für das aktuelle Voxel und seine Umgebung durchgeführt und die Ergebnisse wurden als Texturwert des aktuellen Voxels gespeichert. Somit wurde ein Histogramm erzeugt. Dies wurde für alle VOIs wiederholt.

Die gewonnenen Daten wurden in einer Datenbank gesammelt und konnten nun ausgewertet werden. Diese Auswertung folgte anhand von semantischen und agnostischen Merkmalen.

Beispiele für semantische Merkmale: Größe, Form, Lokalisation, Durchblutungsrate, Nekrose, Spikulation, Lepidic (Wachstumsverhalten)

Beispiele für histogramm-basierte und agnostische Merkmale: Histogramm (Schiefe, Kurtosis), Haralick Textur (textures), Laws Textur (textures), Wavelets, Laplace'sche Transformation (Laplacian transforms), Minkowski Funktionalitäten (Minkowski functionals), fraktale Dimensionen (Fractal dimensions)

Während die semantischen Merkmale dazu dienen, Formen zu beschreiben, eignen sich die histogramm-basierten und agnostischen Merkmale, um die Verschiedenartigkeit von Gewebe darzustellen.

Diese Heterogenität von Tumorgewebe stand im Zentrum unseres Interesses, und somit wurden agnostische Merkmale kraft mathematisch extrahierter quantitativer Deskriptoren errechnet. Folgend wurden statistische Daten erster, zweiter und höherer Ordnung gewonnen. Zu Beginn wurden insgesamt 1600 radiomische Merkmale extrahiert. Es gibt praktisch vier Möglichkeiten, wie die Merkmalsextraktion in Pyradiomics angepasst werden kann:

- die Festlegung, welche Bildtypen (Original/abgeleitet) verwendet werden sollen, um Merkmale aus den folgenden Elementen zu extrahieren
- die Angabe, welches Merkmal (welche Klasse) extrahiert werden soll
- das Spezifizieren von Einstellungen, die die Vorverarbeitung steuern
- das Verhalten von aktivierten Filtern und Featureklassen anpassen

Um die Redundanz von einigen der Ergebnissen, die z.B. aus der Verwendung angepasster (abgeleiteter) Merkmale (z.B. logarithmierter, quadratwurzel-basierter, etc. Bilddaten) resultieren, zu begrenzen, wurde die Analyse auf die ursprünglichen (original) 92 Merkmale beschränkt. Diese beinhalten 18 Merkmale erster Ordnung, 23 Merkmale der Graustufen-Ko-Vorkommensmatrix (GLCM), 14 Merkmale der Graustufen-Abhängigkeitsmatrix (GLDM), 16 Merkmale der Graustufen-Lauflängenmatrix (GLRLM), 16 Merkmale der Graustufen-Zonenmatrix (GLSZM) und 5 Merkmale der benachbarten Graustufen-Differenzmatrix (NGTDM) (Abb.6 ).

1600 radiomics features extracted	92 features selected for analysis	First order features n=18
		GLCM features n=23
		GLDM features n=14
		GLRM features n=16
		GLSZM features n=16
		NGTDM n=5
Exclusion of all customized (derived) features		

**Abb.6:** Übersichtstabelle der gemessenen Features (n=92) nach Ausschluss von "customized" Features

Verwendet wurden radiomische Merkmale erster Ordnung:

Energie, Gesamtenergie, Entropie, Minimum, Maximum, Mittelwert, Median, Interquartilbereich, mittlere absolute Abweichung, robuste mittlere absolute Abweichung, Standardabweichung, Schiefe [skewness], Kurtosis, Varianz und Gleichmäßigkeit

Desweiteren wurden folgende radiomische Merkmale zweiter Ordnung verwendet:

Graustufen-Ko-Vorkommensmatrix mit seinen Subgruppen

Zudem radiomische Merkmale höherer Ordnung:

Graustufen-Größenzonenmatrix, Graustufen-Lauflängenmatrix, benachbarte Grautondifferenzmatrix und Graustufen-Abhängigkeitsmatrix

Diese und weitere Untermerkmale werden in Tabelle 13 aufgeführt.

## 2.8 Histologie

Die Histologie der Tumore wurde per Grading eingeteilt (siehe oben erläutert in Einleitung).

**Tabelle 12:** Histologische Tumoreinteilung der Patienten

	PNEN (insgesamt 42)	PDAC (insgesamt 53)
G I	8	2
G II/ III	21	16
Keine Einstufung	13	35

Lagen keine Informationen über Einteilung der Tumorgade vor, war das darin begründet, dass diese Patienten an anderen Institutionen untersucht worden waren.

**Tabelle 13:** Patientencharakteristika

Merkmale	PDAC	PNEN
N	53	42
Alter (Jahre)		
Mean±SD	66.1±8.6	65.5±12.2
Geschlecht, n (%)		
Männlich	29 (54.7%)	24
Weiblich	24 (45.3%)	18
pTNM-Stadium		
T1	2	4
T2	4	6
T3	31	16

T4	5	2
Tx	11	14
N0	9	8
N1	27	19
Nx	17	15
M0	28	15
M1	9	23
Mx	16	4
Grading		
G1	2	8
G2	11	15
G3	5	6

Danach wurden die Patienten einer erneuten Radiomics-Analyse unterzogen, um signifikante Merkmale zu identifizieren, welche eine nicht-invasive Bewertung des Tumorgradings ermöglichen.

## 2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS Version 22 (IBM Corporation) durchgeführt. Zunächst prüfte der Kolmogorov-Smirnov-Test alle Parameter auf ihre Normalität. Daraufhin beurteilte der Mann-Whitney-U-Test den Unterschied in den strukturellen Merkmalen zwischen den Patientengruppen mit PDAC und PNEN. Um Mehrfachvergleiche zu gewährleisten, wurde zusätzlich eine Benjamin-Hochberg-Korrektur vorgenommen.

Für die angepassten p-Werte wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. Anschließend folgte eine binäre logistische Regressionsanalyse (forward LR stepwise method) unter Verwendung der signifikanten strukturellen Merkmale. Dies diente der Erstellung von Modellen mit einer Vorhersagekraft für zukünftige Arbeiten.



Um die Bedeutung des logistischen Regressionsmodells zu testen, wurde ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt und das Cox & Snell- $R^2$  berechnet.

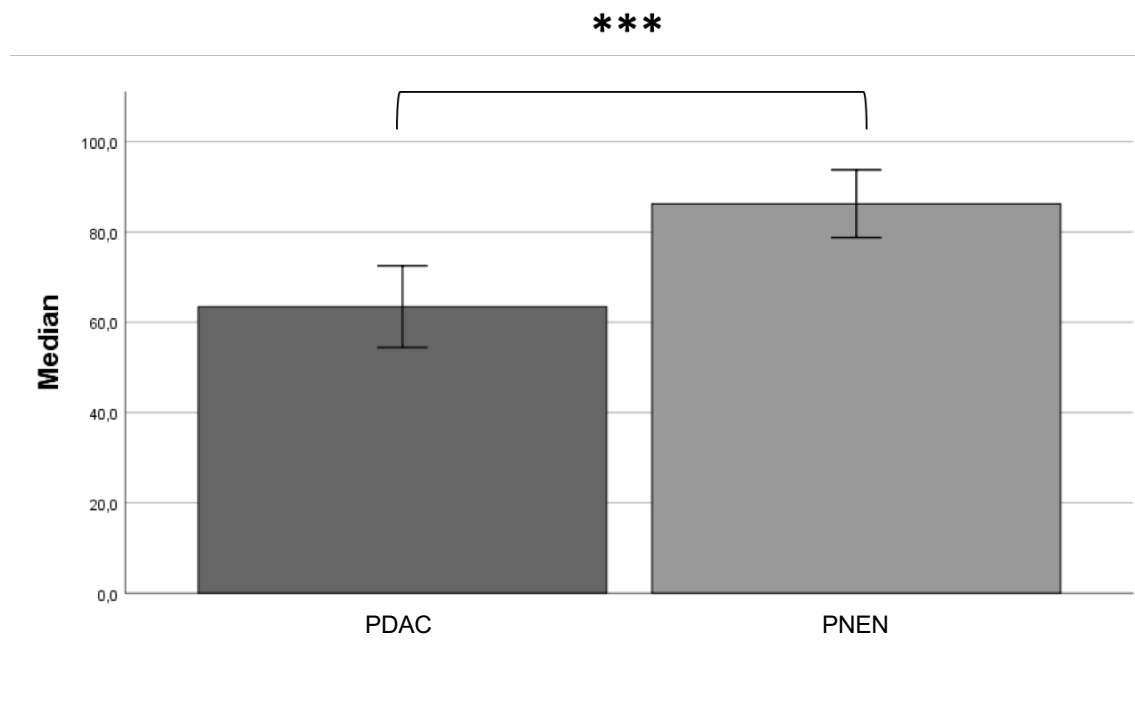
Folgend wurde eine sogenannte ROC-Kurve (receiver operating characteristic-Kurve) erstellt, um die Analysestrategie zu beurteilen. Die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve, die sogenannte „area under the curve“ (AUC), kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und stellt den Zusammenhang von Informationen aus einer Reihe von statistischen Messungen dar. In diesem Fall wurde der Vorhersagewert beurteilt.

Die ROC-Kurve wurde durch die Berechnung der Sensitivität und Spezifität bei jedem beobachteten Cut-off erzeugt. Die optimalen Cut-off-Werte wurden aus dem Punkt auf der ROC-Kurve mit dem Mindestabstand zur linken oberen Ecke abgeleitet (wobei Empfindlichkeit und Spezifität jeweils gleich 1 sind).

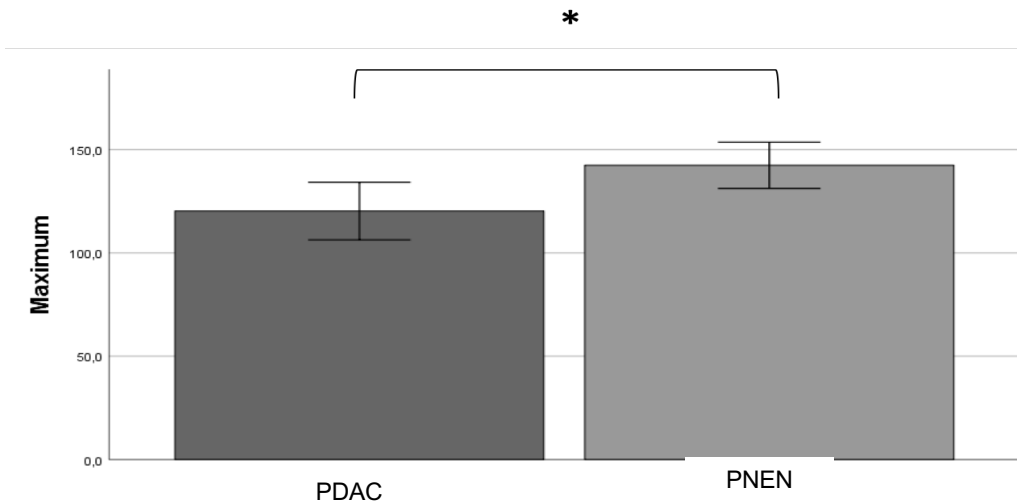
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Analyse von CT-Texturmerkmalen in PDAC und PNEN

Von 92 strukturellen Merkmalen konnten bei 8 (8,7%) signifikante Unterschiede zwischen PDAC und PNEN festgestellt werden. Das Merkmal "median" und das Merkmal "maximum" der ersten statistischen Ordnung waren beide hoch signifikant niedriger in PDAC ( $63,4 \pm 32,5$  [median];  $120,2 \pm 50,7$  [maximum]) ( $-0,37 \pm 1,07$  [median];  $-0,21 \pm 1,10$  [maximum]) im Vergleich zu PNEN ( $86,2 \pm 24,0$  [median],  $p=0,0003$ ;  $142,4 \pm 35,9$  [maximum],  $p=0,04$ ) ( $0,41 \pm 0,77$  [median],  $p=0,0003$ ;  $0,27 \pm 0,78$  [maximum],  $p=0,04$ ) (Abb.7 und Abb. 8).

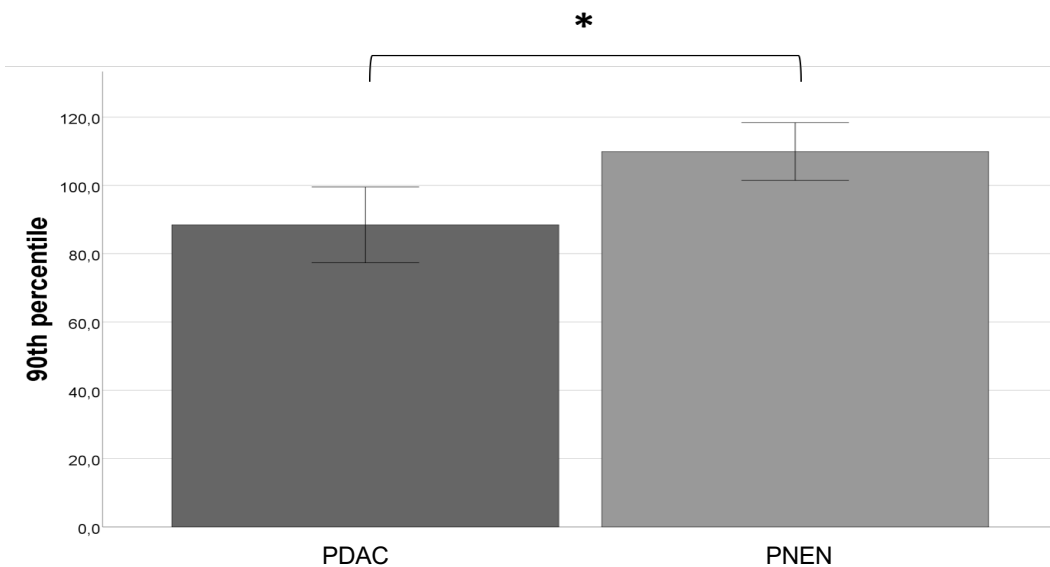


**Abb.7:** Darstellung der Verteilung des statistischen Merkmal Median (1. Median).  
\*\*\*= $p < 0,001$



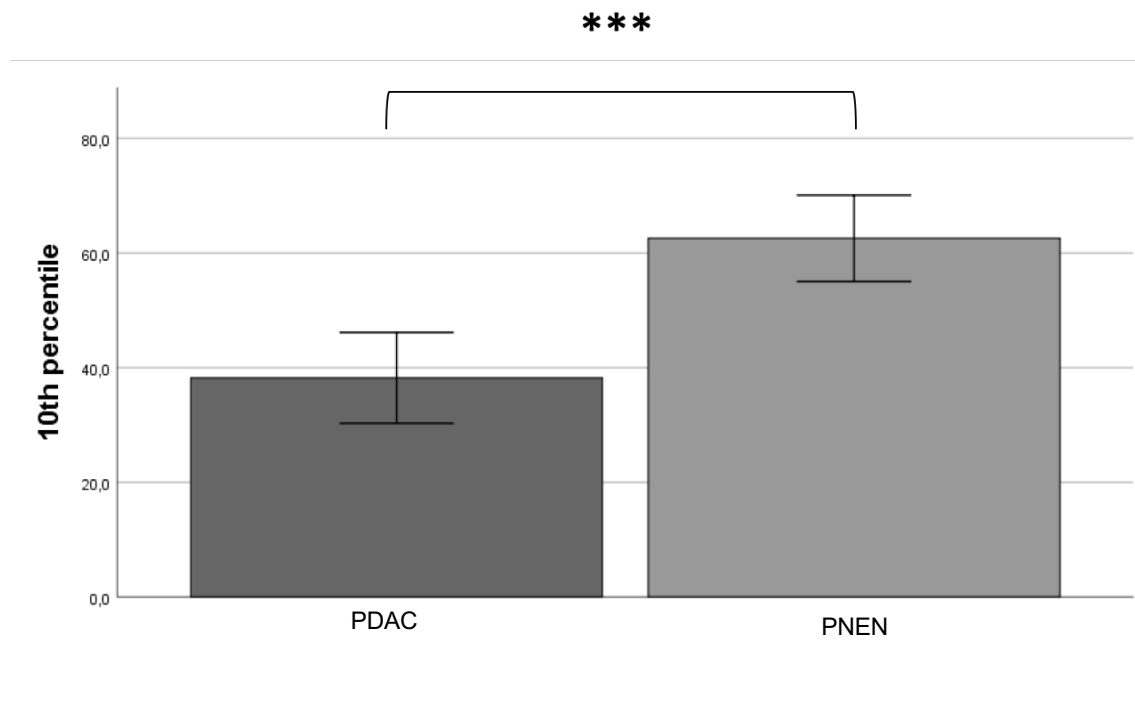
**Abb.8:** Veranschaulichung der Distribution der Werte des statistischen Merkmal Maximum (1.Ordnung). \* =  $p < 0.05$

Das Merkmal "90. Perzentil" (Abb.9) der ersten Ordnung in PDAC ( $88,5 \pm 40,2$ ) ( $-0,26 \pm 1,10$ ) zeigte sich signifikant niedriger als in PNEN ( $109,9 \pm 27,1$ ;  $p = 0,001$ ) ( $0,33 \pm 0,74$ ;  $p = 0,001$ ).



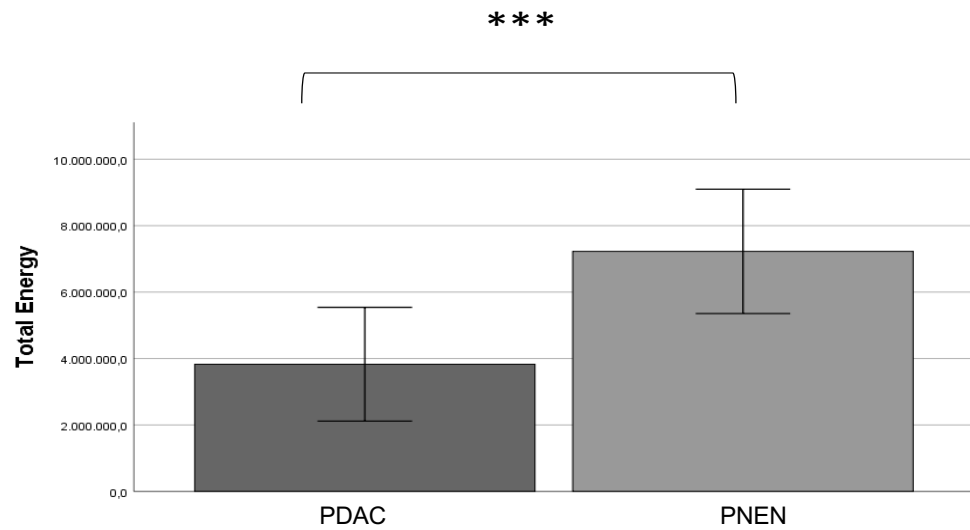
**Abb.9:** Verteilung des statistischen Merkmals Perzentil 90. (1. Ordnung) veranschaulicht. \* =  $p < 0.05$

Ähnliches stellte sich auch für das Merkmal "10. Perzentil" (Abb. 10) ( $38,2 \pm 27,9$  [PDAC] gegenüber  $62,6 \pm 24,2$  [PNEN];  $p=0,001$ ) ( $-0,46 \pm 0,99$  [PDAC] gegenüber  $0,45 \pm 0,84$  [PNEN];  $p=0,001$ ) dar.

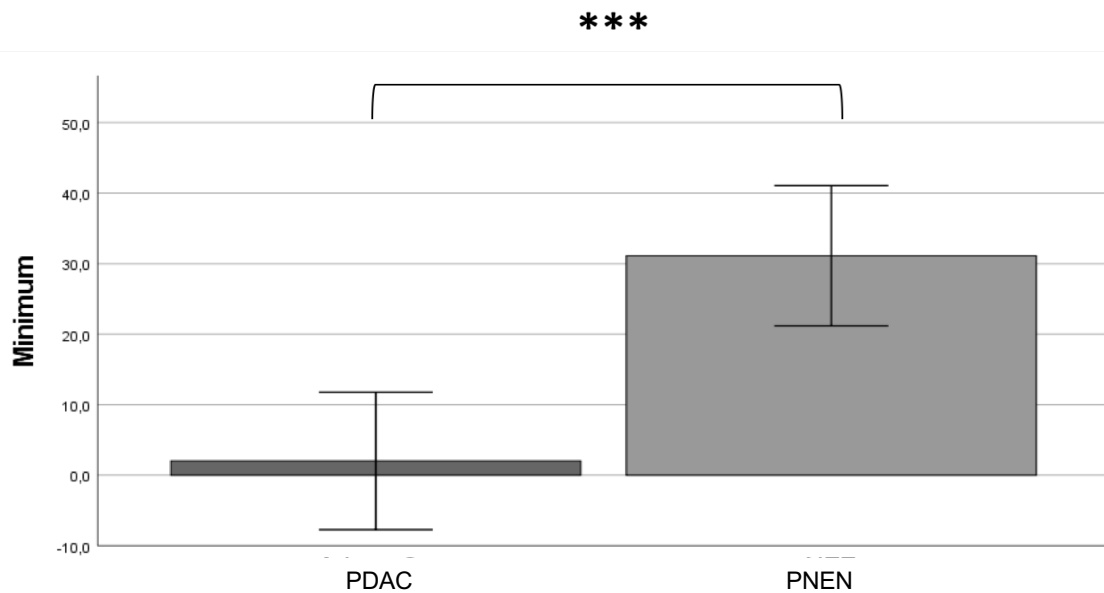


**Abb.10:** Übersicht der Werteverteilung des statistischen Merkmal 10th Perzentile (1.Ordnung). \*\*\*= $p < 0,001$

Signifikant höher in PNEN waren die Merkmale der ersten Ordnung "Energie" (Abb.13) ( $p=0,02$ ), "Gesamtenergie" (Abb. 11) ( $p=0,0001$ ) und "Minimum" (Abb.12) ( $p=0,00002$ ) als in PDAC mit allerdings hohen Standardabweichungen (Tab.14).



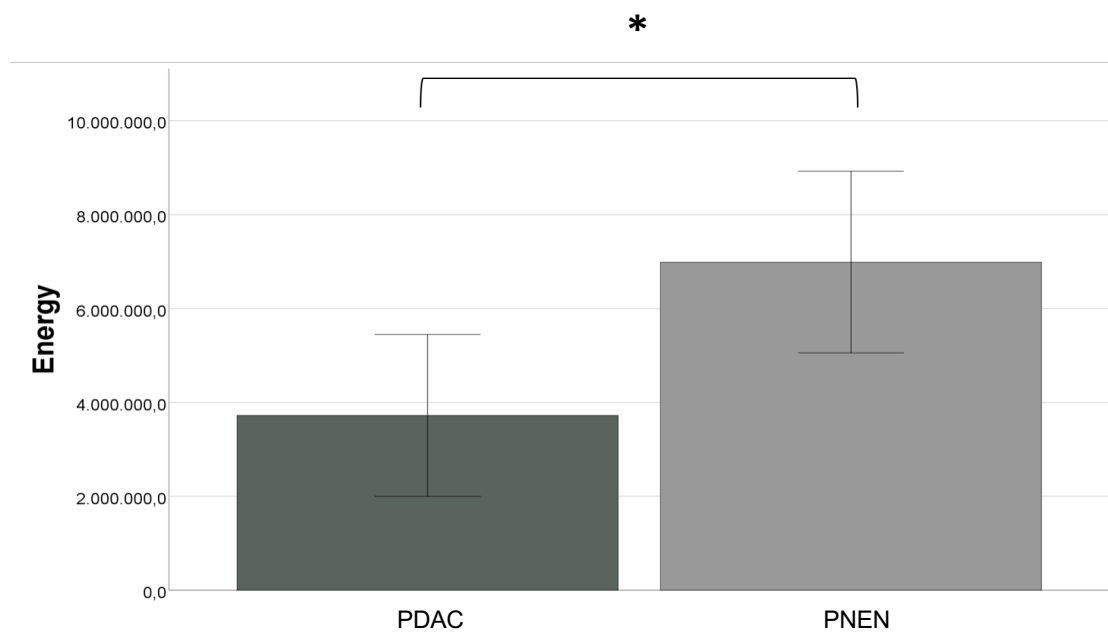
**Abb.11:** Veranschaulichung der Verteilung der Werte des statistischen Merkmal Gesamtenergie (1.Ordnung). \*\*\*= $p < 0,001$



**Abb.12:** Übersicht der Werteverteilung des statistischen Merkmal Minimum (1.Ordnung). \*\*\*= $p < 0,001$

**Tabelle 14:** Ergebnisse des multivariaten logistischen Regressionsmodells mit allen erklärenden Variablen (Vollmodell)

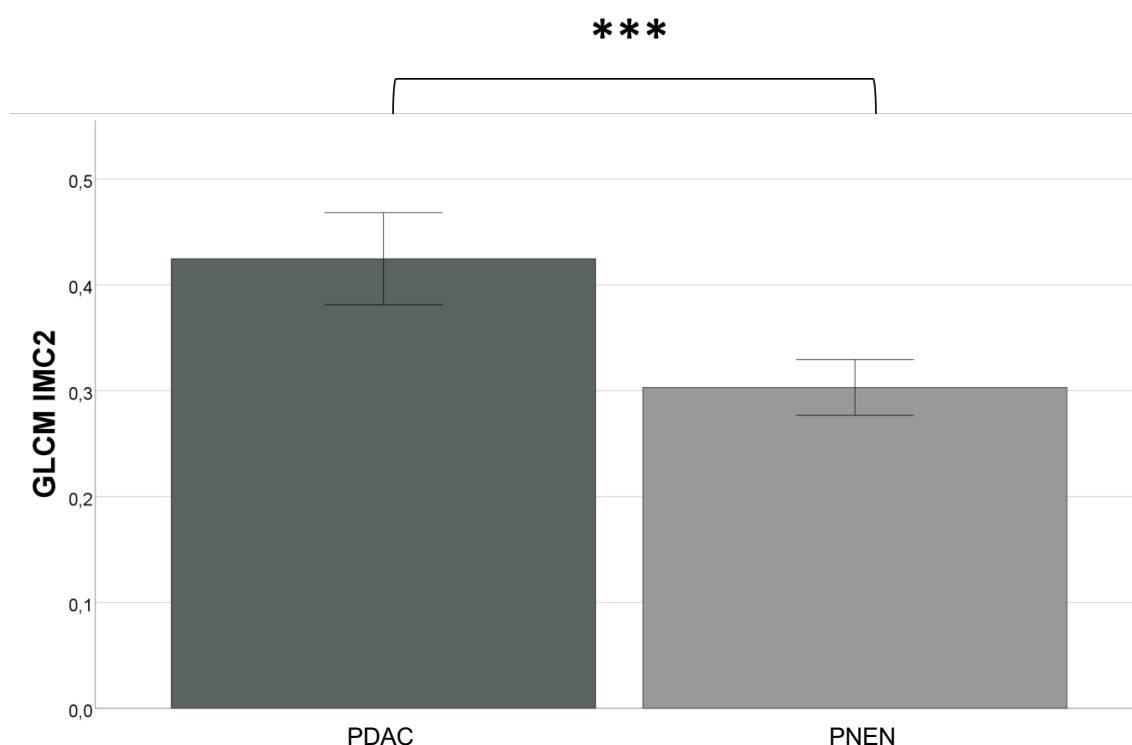
Radiomics Parameter	Exp ( $\beta$ )	95% CI	p-Wert
Median	0.42	0.002 – 86.78	0.75
Maximum	3.98	0.22 – 72.69	0.65
Minimum	1.35	0.20 – 9.08	0.76
10th percentile	5.66	0.16 – 197.44	0.34
90th percentile	0.28	0.001 – 52.34	0.63
total energy	5.25	0.20 – 1407.36	0.56
Energy	0.27	0.001 – 74.59	0.27
GLCM lmc2	0.56	0.36 – 0.89	0.01



**Abb.13:** Veranschaulichung der Verteilung des statistischen Merkmals Energie (1.Ordnung). \* =  $p < 0.05$

Im Gegensatz dazu erwies sich die erste Ordnung "Entropie" in PDAC  $1,7 \times 10^{11}$   $(-0,17 \pm 1,26)$  im Vergleich zu PNEN  $1,3 \times 10^{11}$   $(-0,33 \pm 1,15)$  als höher, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $p > ,05$ ).

Das Merkmal GLCM IMC2 höherer Ordnung war in PDAC  $(0,42 \pm 0,15)$   $(-0,03 \pm 1,47)$  hoch signifikant höher als in PNEN  $(0,30 \pm 0,07)$   $(-0,89 \pm 0,99)$ ;  $p = 0,0002$  (Abb.14).

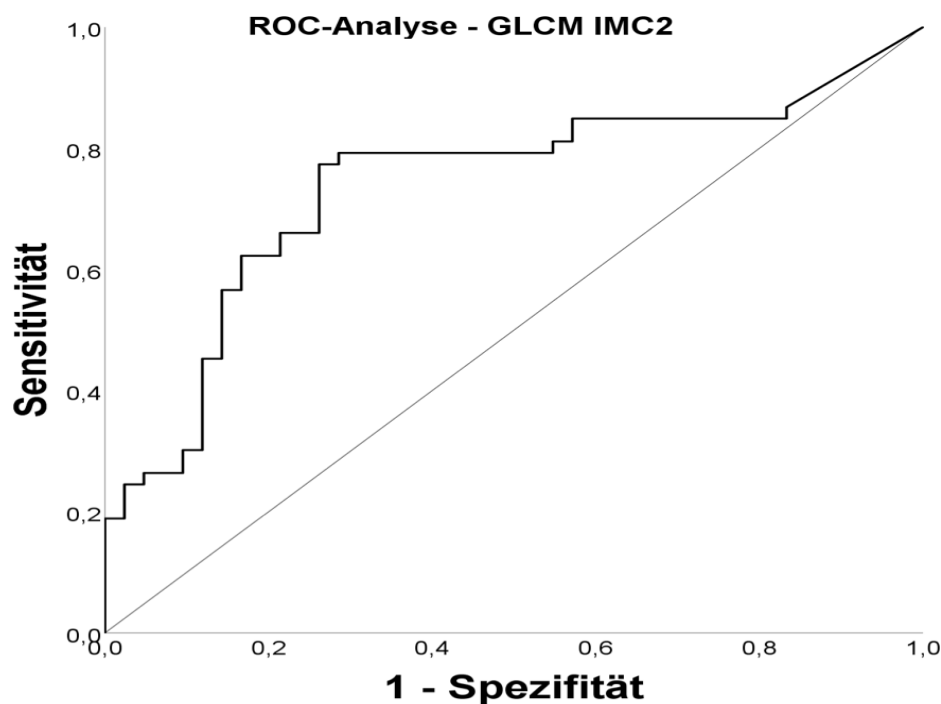


**Abb.14:** Verteilung des statistischen Merkmals Graustufen- Ko-Vorkommensmatrix Informational Measure of Correlation 2 (2. Ordnung) veranschaulicht. Es werden die Unterschiede zwischen dem Pankreasadenokarzinom (PDAC) und den neuroendokrinen Neoplasien der Bauchspeicheldrüse (PNEN) objektiviert. \*\*\*= $p < 0,001$

### 3.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Klassifizierung von PDAC vs. PNEN

Die logistische Regressionsanalyse mit signifikant unterschiedlichen Merkmalen zwischen PDAC und PNEN führte zu einem signifikanten Modell ( $\chi^2(8) = 34,50$ ;  $p < .001$ ) mit  $r^2_{\text{Cox \& Snell}} = 0.30$ , einem Nagelkerke's  $R^2 = 0,41$  und einer Cohenschen Effektgröße von  $f = \sqrt{0,41/(1-0,41)} = 0,83$ . Nach dem Logistikmodell wurden 75,8% der Patienten korrekt als PDAC oder PNEN klassifiziert. 42 der 53 PDAC-Patienten wurden korrekt als PDAC (Sensitivität: 79,2%) vorhergesagt. Bei den PNEN-Patienten wurden 12 von 42 korrekt als PNEN (Sensitivität 71,4%) prognostiziert. In diesem multivariaten logistischen Regressionsmodell zeigte die Variable GLCM IMC2 den größten Einfluss auf das Quotenverhältnis. Die Ergebnisse, die alle erklärenden Variablen enthalten (Vollmodell), sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Für GLCM IMC2 errechnete die ROC-Analyse den Cut-off-Wert von -0,49, um zwischen PDAC und PNEN mit einer Sensitivität von 0,79 und einer Spezifität von 0,29 zu unterscheiden (Abb.15).

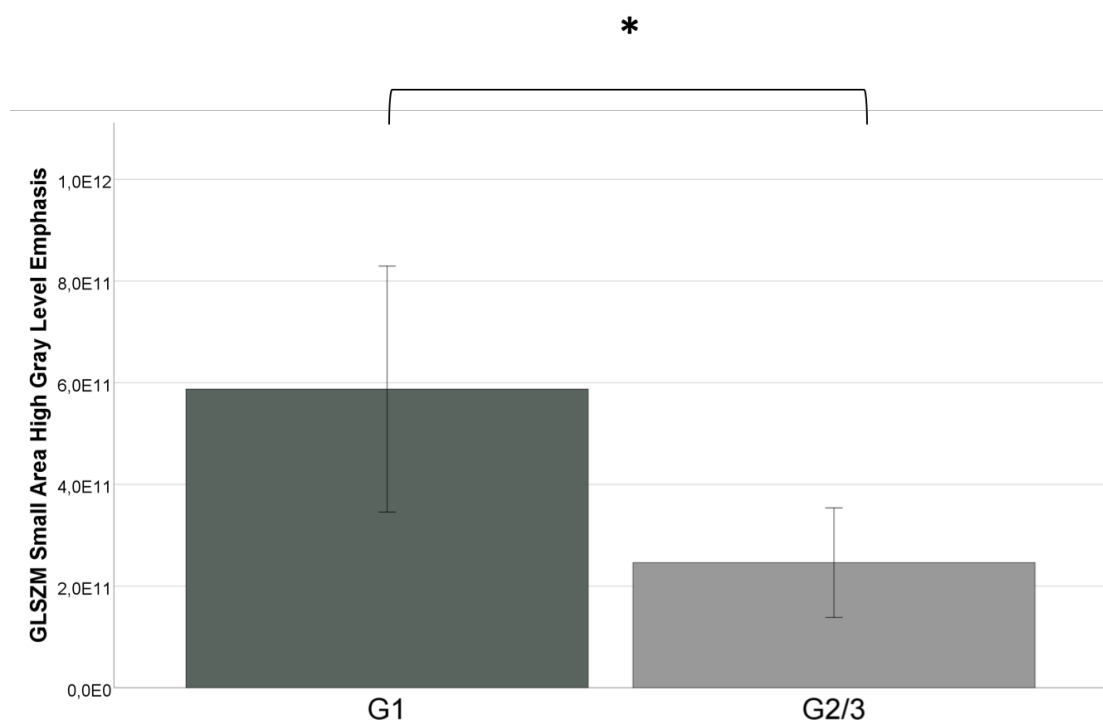


**Abb.15:** ROC-Analyse für die Informationsmessung der Korrelation 2 zur Differenzierung von PDAC von PNEN.



### 3.3 Untergruppenanalyse von PDAC und PNEN in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Bei den PNEN-Patienten ergab die höherwertige GLSZM (Small Area High Gray Level Emphasis) bei Patienten mit G1 ( $5,9 \times 10^{11} \pm 2,35 \times 10^{11}$ ) ( $0,805,9 \pm 0,90$ ) eine höhere Signifikanz als bei Patienten mit G2/3 ( $2,4 \times 10^{11} \pm 1,2 \times 10^{11}$ ) ( $0,47 \pm 0,86$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.16). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Textur zwischen PDAC-Patienten mit G1- und G2/3-Tumoren beobachtet werden.



**Abb.16:** Darstellung der Verteilung der Graustufen-Größenzonenmatrix [GLSZM] Small Area High Gray Level Emphasis in pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (PNEN) Grad 1 vs. Grad 2/3. \* =  $p < 0,05$

Aussagen über die Therapieverläufe und der Symptomatik der Patienten konnten wir in unseren retrospektiven Studien mit dem Fokus auf die Bildgebung in verschiedenen Verfahren nicht treffen. Der Grund dafür liegt in der Natur des retrospektiven Designs dieser Studie. Viele unserer Patienten wurden primär außerhalb unseres Institutes bereits klinisch und laborchemisch untersucht und

trotz intensiven Austauschen mit den zuständigen auswärtigen Kollegen war eine lückenlose Rekonstruktion dieser Daten in den meisten Fällen nicht zuverlässig möglich.

## 4 Diskussion

Anhand unserer Ergebnisse wird sichtbar, dass einige der CT-Texturmerkmale, die auf portalvenösen CT-Bilddaten quantifiziert werden, in der Lage sind, einen Unterschied zwischen PDAC und PNEN vollziehen zu können.

Tatsächlich erwiesen sich 8,7% aller analysierten statistischen Merkmale als diskriminierend, einschließlich Variablen erster Ordnung und zweiter Ordnung. Zu vermerken ist, dass sich diese Merkmale hauptsächlich auf Unterschiede in der Tumordichte (Median, Maximum, Minimum, 10% und 90% Perzentil, Energie, Gesamtenergie) sowie auf die Tumorstruktur (Graustufen-Ko-Vorkommensmatrix) konzentrieren. Diese Merkmale werden durch die Histogrammanalyse der Tumorintensität (1.Ordnung) und die bedingte Wahrscheinlichkeitshomogenitätsfunktion (2. Ordnung) beurteilt.

Diese Disparitäten, welche mittels texturaler (radiomischer) Merkmale quantifiziert werden, können vermutlich sowohl Unterschiede, die in der Zusammensetzung dieser Tumore (Zellgröße, Dichte, Menge an fibrotischem Stroma usw.) liegen, widerspiegeln, als auch solche, die im Zusammenhang mit den Eigenschaften des Gefäßnetzes (Mikrogefäßdichte, Unregelmäßigkeiten in Form und Verteilung der Drüsen, Durchblutungseigenschaften, Gefäßleckage, intratumoraler Druck) stehen (Mahadevia et al., 2006). PDAC induziert umfangreiche desmoplastische Reaktionen, während sein Gefäßnetz weniger gut entwickelt ist. Dem entgegen weist PNEN ein hochvaskularisiertes Tumorstroma auf (Mahadevia et al., 2006, Xu et al., 2014). Vorangegangene Berichte, welche mit Perfusions-CT arbeiteten, zeigten eine 60%ige Reduktion des Blutflusses im PDAC im Vergleich zu normalem Pankreasgewebe (Delrue et al., 2011). Außerdem beschrieben D'assignies et al. eine Verdoppelung der Blutflusswerte in PNEN im Vergleich zum normalen Pankreasgewebe (d'Assignies et al., 2009). Diese unterschiedliche Blutversorgung scheint in der portalvenösen Phase ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von PDAC und PNEN zu sein, gleichwohl es mit einer geringen Spezifität einhergeht.

Die Entropie, welche die Zufälligkeit in den Bildwerten widerspiegelt, erweist sich nebst dem erhöht, auch wenn es sowohl bei den PDAC als auch bei den PNEN nicht signifikante Werte zeigt. Dennoch unterstützt dieses Ergebnis die Hypothese einer erhöhten Komplexität der Gewebetextur im PDAC, die durch die Graustufen-Ko-Vorkommensmatrix bewertet wird und sich dadurch deutlich von PNEN unterscheidet.

Die IMC2-Funktion (Informational Measure of Correlation 2-Funktion) bewertet den Zusammenhang zwischen den Wahrscheinlichkeitsverteilungen von Voxelwerten, welche in PNEN eine gleichmäßigere Textur aufweisen. Dieses Ergebnis korreliert mit dem aktuellen Kenntnisstand der Pathologie über die erheblichen strukturellen Unterschieden zwischen diesen beiden Entitäten auf mikroskopischer Ebene (Tannapfel, 2010).

Die Idee, den qualitativen visuellen Bildgebungsbefunden eine Quantifizierung hinzuzufügen, um die Tumore der Bauchspeicheldrüse genauer zu charakterisieren, ist nicht neu, und für diese Aufgabe wurden im Laufe der Zeit verschiedene Bildgebungsverfahren empfohlen (Shindo et al., 2016, Sun et al., 2019, Guo et al., 2019b, Pinho and Subramaniam, 2017). Dennoch bleibt die CT das Arbeitspferd für die primäre bildgebende Diagnostik und die Idee, die Qualität dieser Technik durch Hinzufügen von Bilddatenquantifizierung zu stärken, ist attraktiv. In einem kürzlich erschienenen Bericht bezüglich dieser Thematik beschrieben Li et al. Unterschiede zwischen PDAC und atypischen neuroendokrinen Tumoren, welche in den Werten einiger der radiomischen Merkmale erster Ordnung erfasst wurden (Li et al., 2018). In ihrer Analyse wurden die Werte der PDAC im Vergleich zu atypischen neuroendokrinen Tumoren für die mittlere Dichte (medium density), sowie die fünften, zehnten und fünfundzwanzigsten Perzentile niedriger ermittelt. Die Schiefe (Skewness) dagegen ergab bei PDAC höhere Werte. Dies harmonisiert mit den meisten unserer eigenen Ergebnisse. Bemerkenswert ist, dass diese Autoren, obwohl sie ein anderes Nachbearbeitungswerkzeug verwendeten, eine ähnliche Zeitverzögerung für die portalvenöse Enhancementphase, in welcher sie die Texturanalyse anwendeten, vermerkten. Dies lässt auf die Reproduzierbarkeit der Merkmalsquantifizierung erster Ordnung schließen. In einem ähnlichen

Versuch mit einem MRT-Ansatz, wobei Radiomicsparameter erster statistischer Ordnung auf ADC-Bilddaten angewandt wurden, fanden Toshikazu et al. signifikant höhere Entropie-, Schiefe (Skewness)- und Kurtosiswerte bei PDAC und höhere mittlere Dichtewerte bei neuroendokrinen Tumoren. Dies wiederum unterstreicht die Überlegenheit der quantitativen Auswertung gegenüber der einfachen qualitativen Bilddatenevaluation (Shindo et al., 2016). Shindo et al. interpretierten die signifikanten Werte der Entropie als so aussagekräftig, dass diese sich für die Differentialdiagnose eines PDAC und PNEN eignen. Insbesondere Patienten, welche aufgrund einer Kontrastmittelunverträglichkeit eingeschränkte diagnostische Möglichkeiten haben oder bei fokalen Pankreasläsionen, könnte die Entropie der ADC-Werte (Apparent Diffusion Coefficient) aussagekräftige Informationen liefern. Des Weiteren zeigte die Schiefe in dieser Studie ebenfalls signifikant höhere Werte bei PDAC im Vergleich zu PNEN und eine erhöhte Kurtosis, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Da hohe ADC-Werten Muzin oder nekrotische Komponenten widerspiegeln, können diese Werte für eine erhöhte Heterogenität und für eine Fibrose oder Muzine des PDAC sprechen. Einige andere Berichte, die sich mit der Rolle der Radiomicsanalyse bei Bauchspeicheldrüsentumoren befassten, konzentrierten sich ausschließlich auf die Zusammenhänge zwischen der Klassifizierung von Tumoren und der Aggressivität lokaler Tumore unter Verwendung einer unterschiedlichen Anzahl von extrahierten strukturellen Merkmalen (Choi et al., 2018, D'Onofrio et al., 2019, Guo et al., 2019a, Mori et al., 2019). Hierbei wurde eine erhöhte Korrelation zwischen der Entropie und dem Risiko eines frühen Rezidivs nach einer chirurgischen Resektion verzeichnet (Canellas et al., 2018). Diese Studie gibt zudem eine 79,3% Zuverlässigkeit in der Differenzierung von PNEN's in G1 und G2/3 an. In einem Beitrag von Choi et al. wiesen neuroendokrine Tumore der Klasse G2 und G3 der Bauchspeicheldrüse eher eine höhere Schiefe (Skewness), eine geringere Kurtosis, eine höhere Homogenität, ein größeres Volumen und niedrigere GLCM-Momente (Graustufen-Ko-Vorkommensmatrix) auf (Choi et al., 2018). Ein möglicher Fallstrick kann bei der Einschätzung des Tumorgades von PNEN bei endoskopischem Ultraschall und FNA (Feinnadelaspirationszytologie) auftreten,

da das in der Biopsie gewonnene begrenzte Gewebe die Beurteilung durch Ki-67 einschränkt. Diese Umstände unterstreichen wiederum die Verwendung von Radiomicsanalysen (Rebours et al., 2015) Auf diesen Punkt nimmt auch Guo et al. Bezug und gibt explizit der MRT großes Potential für die Graduierung von PNEN's (Guo et al., 2019b). Vier T2-basierte (inverses Differenzmoment, Energie, Korrelation und DifferenzEntropie) und fünf DWI-basierte (Korrelation, Kontrast, inverses Differenzmoment, Max-Intensität und Entropie) TA-Parameter können deutliche Aussagen treffen hinsichtlich der Tumorheterogenität, indem sie die Verteilung und das Verhältnis von Pixel- oder Voxelgrauwerten im Bild analysieren. Jedoch stützt sich diese Studie nur auf die Vorhersagekraft der MRT bezüglich Graduierung von PNEN'S unter Berücksichtigung verschiedener Parameter. Ferner folgerten D'Onofrio et al. signifikante Unterschiede in der Größenordnung von Entropie und Kurtosis bei neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse mittels Radiomicsanalyse an CT-Bilddaten, die in der portalvenösen Phase aufgenommen wurden (D'Onofrio et al., 2019). Tatsächlich wurde die portalvenöse Enhancement-Phase in vielen früheren Studien als vergleichbar mit der pankreatischen Phase zur Verbesserung des Gewebekontrasts empfohlen. Diese Wahrnehmung ist jedoch als fragwürdig anzunehmen (Fletcher et al., 2003, McNulty et al., 2001).

Bei unseren Auswertungen zeigt sich, dass der Anteil kleinerer Größenzonen mit höheren Grauwerten im Bild (Gray Size Zone Matrix und Small Area High Gray Level Emphasis), in G1 PNEN gegenüber G2/G3 PNEN signifikant (> doppelt) erhöht ist. Die Verteilung dieser Zonen gilt als Maß für die Homogenität des Materials.

Werden statistisch signifikante strukturelle Merkmale der 2. Ordnung (Ko-Vorkommensmatrix [Co-occurrence matrix Informational Measure of Correlation 2]) in Betracht gezogen, deuten die Ergebnisse auf einen erhöhten Anteil von höheren Grauwerten und eine gleichmäßigere Verteilung in PNEN vs. PDAC hin. Bemerkenswerterweise fanden wir keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die radiomischen Merkmale zwischen den PDACs der verschiedenen Grade.

Dieses Verfahren der Radiomics Analyse könnte in Zukunft auch zur Differenzierung z.B. der PNEN von anderen ähnlich-aussehenden Tumoren (Nierenzell-CA-Metastasen, intrapancreatische akzessorische Nebenmilzen, gastrointestinale Stromatumore [GIST], Paragangliome, Azinuszell-CA, solide fibröse Tumore, etc.) eingesetzt werden.

Unsere Studie unterliegt einiger Einschränkungen. Zuerst wurden unsere Bilddaten auf verschiedenen CT-Scannern akquiriert, jedoch mit einem ähnlichen Untersuchungs- und Kontrastmittelinjektionsprotokoll. Dennoch sind naturgemäß einige Schwankungen in der Bildqualität zu erwarten. Dieser Aspekt sollte auch die Anwendbarkeit der Texturanalyse auf verschiedene Bilddatensätze mit vergleichbaren Ergebnissen in unserer Kohorte betonen.

Zweitens wurden in dieser Kohorte morphologische bildgebende Merkmale (z.B. Form, Größe, Konturen) nicht bewertet, da wir der Meinung waren, dass es in der aktuellen Fachliteratur bereits vielgestaltete Belege zu diesem Thema gibt.

Abschließend können wir anhand unserer Daten die Annahme unterstützen, dass die CT-Texturanalyse bei der Differenzierung von PNEN und PDAC hilfreich sein kann. Die überwiegende Anzahl struktureller Merkmale weist bei PDAC eine geringere Gewebedichte und Gleichmäßigkeit im Vergleich zu PNEN auf. Somit könnte aus unterschiedlichen Gründen die CT-Texturanalyse zunehmend an Bedeutung gewinnen. Zum einen sind oftmals nur in hochspezifischen Zentren die benötigten Tracer für die SSRT-PET/CT verfügbar, dagegen stellt die CT ein allgemein zugängliches Untersuchungsverfahren dar. Außerdem erweisen sich die spezifischen SSRT-PET-Tracer manchmal negativ trotz gesicherter Histologie eines neuroendokrinen Tumors. Als Ausblick für weitere potentielle Anwendungen der Radiomics-Parameter könnte eine Korrelationsstudie zwischen Textur-Charakteristika und Expression von SSRT sein. Auch Monitoring-Studien zum Verständnis z.B. des Einflusses von Systemtherapien (z.B. Sandostatin) auf die Anzahl der spezifischen Rezeptoren und deren Veränderungen bzw. deren prognostischen Aussage im Verlauf, könnte uns

weitere Hinweise geben bezüglich der Wirksamkeit der Therapie im Verlauf und Entwicklungen von Resistenzen.

Die CTTA bietet eine neue Perspektive im Bereich der medizinischen Bildanalyse. Mit der Zunahme an Mustererkennungswerkzeugen und Größe der Datensätze wird sich die Komptabilität und Vergleichbarkeit vergrößern. Mit der Erweiterung des Zuganges zu diesen Datenbanken im Alltag des Radiologen, könnte die Integration dieses Tools ein Gewinn für die routinemäßige Diagnostik werden. Unterstrichen wird dies durch die Option der Radiomics, diese Datenanalyse von tomographischen Bildern aus CT-, MRT-Bildgebungs- und PET-CT-Studien durchführen zu können. Durch die Umwandlung digitaler medizinischer Bilder in abbaubare hochdimensionale Daten, die mit der Pathophysiologie korrelieren, kann die Entscheidungsfindung in Therapiestrategien erleichtert und beschleunigt werden. Dabei müssen keine neuen, teure, hochspezifische diagnostische Geräte erworben werden, sondern es werden aus den gängigen tomographischen Bildern unzählige quantitative Merkmale identifiziert. Dem sei zu erwähnen, dass diese Art der Bildanalyse in der Diagnostik für ein großes Spektrum von Erkrankungen hilfreich sein kann (Gillies et al., 2016). Wobei Informationen über das Gewebe und der Mikroumgebung, explizit in der Onkologie bezüglich Tumorphänotyp und Klassifikation von ausgesprochenem Nutzen sein können. Somit können histopathologische Befunde hinzukommend untermauert werden. Die histopathologische Befundung unterliegt personenbezogener Kompetenz und so weist die Krebs-Histopathologie eine Fehlerrate bis zu 23% auf (Kronz et al., 1999). Zusätzlich können Informationen über Genexpressionen und Mutationsarten gewonnen werden. Diese Informationen öffnen schnell und direkt, ohne die möglich beherbergten Fehlerquellen einer Stichprobenanalyse, die Aspekte einer Therapieplanung und liefern prognostische Marker. Dies steht ganz im Sinne der aufstrebenden personalisierten Medizin, dessen Ziel die Präzisionsmedizin ist, wobei die richtige Therapie für den passenden Patienten zum optimalen Zeitpunkt erfolgen sollte. Wird den Radiologen weltweit der Zugang für die CTTA gewährleistet, können kommende Forschungsarbeiten, welche sich unter anderem mit der Analyse von CT-Bildern in Korrelation mit dem



Krankheitsbild beschäftigen, unterstützende und erweiternde Daten durch die CTTA erhalten. In diesem Sinne wäre die CTTA auch ein nützliches Werkzeug in der Begleitdiagnostik der Erforschung von Therapiemöglichkeiten und Erprobung neuer Medikamente.

Würden die gewonnenen Daten in eine gemeinsame Datenbank fließen, wäre die Organisation einer vernetzten Radiomicsdatenbank, welche vielfach nutzbar wäre, denkbar.

Die möglichen Fallstricke dieser neuen Technologie sind zum einen gleiche präzise technologische Standards zu erbringen und zum anderen eine mögliche Reproduzierbarkeit der Datengewinnung zu ermöglichen. Eine Definition von Akquisitions- und Rekonstruktionsstandards wurde in einem sogenannten Profil von der QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) zusammengefasst (van Persijn van Meerten et al., 2010), technische Leitlinien von der American Association of Physicists in Medicine erstellt, und diese Normen von verschiedenen radiologischen Berufsverbänden anerkannt, z. B. RSNA Radiological Society of North America, die Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging etc. Der Aspekt der Reproduzierbarkeit findet seine Schwachstelle in der Segmentation, welche aufgrund partiell schlecht definierbarer Ränder der Tumorherde im Gewebe falsche Daten extrahieren kann. Es wurde aber nachgewiesen, dass computergestützte Kantenerkennung mit nachfolgender manueller Verbesserung zu reproduzierbaren, kompatiblen Ergebnissen führt (Rios Velazquez et al., 2012). Weitere Herausforderungen sind allgemeiner Natur einer Studie, wie ungenügendes Studiendesign, unerkannte fehlerhafte Variable, zu kleine Kohorte, schlechte retrospektive Recherche etc.

Die Vision einer weltweit vernetzten Datenbank fordert eine Definierung von Normen der Aspekte der Radiomics. Vereinfachte Ansätze des Datensharing findet auf der Seite der Children's Oncology Group mit Metadaten statt ([www.oriencancer.org](http://www.oriencancer.org)) und dies ist somit ein Vorreiter dieser Vision. Diese wäre im Falle der Radiomics, wie von Gillies R. et al. inspirierend beschrieben, ein

„Radiologie-Lesesaal der Zukunft“, in diesem die extrahierten Größen-, Form-, Orts- und Texturmerkmale in eine Datenbank hochgeladen werden und anschließend mit den Bildarchivierungs- und Kommunikationssystemen mit archivierten Bildern verglichen und interaktiv segmentiert werden (Gillies et al., 2016). Noch konfrontieren wir kulturelle, administrative, regulatorische und persönliche Probleme im Bereich des Datensharing (Nelson, 2009). Somit kann diese gemeinsame Datenbank nur für eine definierte Anzahl von Nutzern verfügbar sein. Können diese Schwierigkeiten überwunden und diese innovative Technologie Einzug in den klinischen Alltag halten, kann das volle Potential beim Erstellen von Diagnosen, Erkennen von Prognosen, Entscheidung von passenden Therapieoptionen, Definierung von Biopsie-Gebieten und bis hin zur Vernetzung dieser Informationen ausgeschöpft werden. Dies würde sicherlich ein großer Gewinn für die Medizin darstellen.

## 5

## Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit hat sich mit den zwei häufigsten Neoplasien der Bauchspeicheldrüse unter dem Gesichtspunkt einer neuen Technologie der Diagnostik auseinandergesetzt. Die Differenzierung zwischen PDAC und PNEN kann in der klinischen Routine schwierig sein, insbesondere wenn nur einphasige portalvenöse CECT-Protokolle verwendet werden. Die CT-Texturanalyse überwindet diese Einschränkungen durch die Quantifizierung von Bilddaten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die meisten Diskriminatoren zu den Parametern der ersten statistischen Ordnung gehören, signifikante Unterschiede in der Tumordichte zugunsten von PNEN widerspiegeln. Diese Merkmale erster Ordnung, wie z.B. Median, Maximum, Minimum und Gleichförmigkeit oder Zufälligkeit (Entropie) der Intensitäten, bilden die Verteilung der Voxelwerte unabhängig deren räumlichen Verteilung ab. Merkmale zweiter Ordnung gelten als Maß für die räumliche Anordnung der Voxel-Intensitäten und geben Hinweise auf die Heterogenität des Gewebes. Ein erhöhter Anteil von höheren Grauwerten und eine gleichmäßigere Verteilung in PNEN ließ auf eine einheitlichere Ultrastruktur von PNEN gegenüber PDAC schließen. Die höherwertige GLSZM erwies sich als hilfreich für die Unterscheidung zwischen G1 PNEN und G2/G3 PNEN/PNEC. Dies wiederum ist hilfreich für die Graduierung der PNEN.

Somit konnten wir mit signifikanten Ergebnissen die Annahme untermauern, anhand der CTTA mehr gefächerte Informationen zu erhalten, die ihren Nutzen in der Diagnostik, Therapiefindung und Verlaufskontrolle haben. Wie schon erwähnt, kann die CTTA einen großen Beitrag für die Präzisionsmedizin leisten und somit die Entwicklung von personalisierter Medizin unterstützen. Klar ist dennoch, dass strengere Bewertungskriterien und Richtlinien für die Berichterstattung benötigt werden, um präzisere, reproduzierbare Daten zu gewinnen. Wir stehen noch in der Entwicklung in dem Gebiet der Radiomics. Die zunehmende Publikationsstatistik über die Radiomics seit 2012, lässt darauf schließen, dass erheblich in diesem Bereich geforscht wird.

Es lässt sich mit Spannung verfolgen, welche Entwicklungen in den nächsten Jahren bezüglich Radiomics und der vernetzten Radiomicsdatenbanken besprochen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- AKIROV, A., LAROUCHE, V., ALSHEHRI, S., ASA, S. L. & EZZAT, S. 2019. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*, 11.
- ARTINYAN, A., SORIANO, P. A., PRENDERGAST, C., LOW, T., ELLENHORN, J. D. I. & KIM, J. 2008. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 10, 371-376.
- BLUEMKE, D. A., CAMERON, J. L., HRUBAN, R. H., PITT, H. A., SIEGELMAN, S. S., SOYER, P. & FISHMAN, E. K. 1995. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*, 197, 381-5.
- BOECK, S., STIEBER, P., HOLDENRIEDER, S., WILKOWSKI, R. & HEINEMANN, V. 2006. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology*, 70, 255-64.
- BOELLAARD, T. N., DE HAAN, M. C., VENEMA, H. W. & STOKER, J. 2013. Colon distension and scan protocol for CT-colonography: an overview. *Eur J Radiol*, 82, 1144-58.
- BOLAND, G. W., O'MALLEY, M. E., SAEZ, M., FERNANDEZ-DEL-CASTILLO, C., WARSHAW, A. L. & MUELLER, P. R. 1999. Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 172, 605-8.
- CAMPBELL, L. K., THOMAS, J. R., LAMPS, L. W., SMOLLER, B. R. & FOLPE, A. L. 2003. Protein gene product 9.5 (PGP 9.5) is not a specific marker of neural and nerve sheath tumors: an immunohistochemical study of 95 mesenchymal neoplasms. *Mod Pathol*, 16, 963-9.
- CANELLAS, R., BURK, K. S., PARAKH, A. & SAHANI, D. V. 2017. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *American Journal of Roentgenology*, 210, 341-346.
- CANELLAS, R., BURK, K. S., PARAKH, A. & SAHANI, D. V. 2018. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 210, 341-346.
- CAPELLA, C., U HEITZ, P., HÖFLER, H., SOLCIA, E. & KLÖPPEL, G. 1995. *Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch 425: 547-560.*
- CAPLIN, M. E., PAVEL, M., CWIKLA, J. B., PHAN, A. T., RADERER, M., SEDLACKOVA, E., CADIOT, G., WOLIN, E. M., CAPDEVILA, J., WALL, L., RINDI, G., LANGLEY, A., MARTINEZ, S., BLUMBERG, J. & RUSZNIEWSKI, P. 2014. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 371, 224-33.
- CASTELLANO, G., BONILHA, L., LI, L. M. & CENDES, F. 2004. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*, 59, 1061-9.
- CHEN, S. H., CHANG, Y. C., HWANG, T. L., CHEN, J. S., CHOU, W. C., HSIEH, C. H., YEH, T. S., HSU, J. T., YEH, C. N., TSENG, J. H., CHEN, T. C. & YEN, T. C. 2018. 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: A prospective study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 117, 480-487.
- CHOE, J., KIM, K. W., KIM, H. J., KIM, D. W., KIM, K. P., HONG, S. M., RYU, J. S., TIRUMANI, S. H., KRAJEWSKI, K. & RAMAIYA, N. 2019. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J Radiol*, 20, 5-17.

- CHOI, T. W., KIM, J. H., YU, M. H., PARK, S. J. & HAN, J. K. 2018. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis. *Acta Radiol*, 59, 383-392.
- CHU, L. C., GOGGINS, M. G. & FISHMAN, E. K. 2017. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J*, 23, 333-342.
- COAKLEY, F. V., HANLEY-KNUTSON, K., MONGAN, J., BARAJAS, R., BUCKNOR, M. & QAYYUM, A. 2012. Pancreatic imaging mimics: part 1, imaging mimics of pancreatic adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 199, 301-8.
- COMMITTEE ON THE REVIEW OF OMICS-BASED TESTS FOR PREDICTING PATIENT OUTCOMES IN CLINICAL, T., BOARD ON HEALTH CARE, S., BOARD ON HEALTH SCIENCES, P. & INSTITUTE OF, M. 2012. In: MICHEEL, C. M., NASS, S. J. & OMENN, G. S. (eds.) *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright 2012 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.
- CONG, L., LIU, Q., ZHANG, R., CUI, M., ZHANG, X., GAO, X., GUO, J., DAI, M., ZHANG, T., LIAO, Q. & ZHAO, Y. 2018. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Scientific Reports*, 8, 10383.
- CRIPPA, S., PARTELLI, S., ZAMBONI, G., SCARPA, A., TAMBURRINO, D., BASSI, C., PEDERZOLI, P. & FALCONI, M. 2014. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery*, 155, 145-53.
- D'ASSIGNIES, G., COUVELARD, A., BAHRAMI, S., VULLIERME, M. P., HAMMEL, P., HENTIC, O., SAUVANET, A., BEDOSSA, P., RUSZNIEWSKI, P. & VILGRAIN, V. 2009. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*, 250, 407-16.
- D'ONOFRIO, M., CIARAVINO, V., CARDOBI, N., DE ROBERTIS, R., CINGARLINI, S., LANDONI, L., CAPELLI, P., BASSI, C. & SCARPA, A. 2019. CT Enhancement and 3D Texture Analysis of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Scientific Reports*, 9, 2176.
- D'ONOFRIO, M., MANSUETO, G., FALCONI, M. & PROCACCI, C. 2004. Neuroendocrine pancreatic tumor. *Abdominal Imaging*, 29, 246-258.
- DE MANZONI, G., VERLATO, G., TOMEZZOLI, A., GUGLIELMI, A., PELOSI, G., RICCI, F., DI LEO, A. & CORDIANO, C. 1998. Study on Ki-67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 28, 534-7.
- DELRUE, L. J., CASNEUF, V., VAN DAMME, N., BLANCKAERT, P., PEETERS, M., CELEN, W. P. & DUYCK, P. C. 2011. Assessment of neovascular permeability in a pancreatic tumor model using dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI with contrast agents of different molecular weights. *Magma*, 24, 225-32.
- DETJEN, K. M., WELZEL, M., FARWIG, K., BREMBECK, F. H., KAISER, A., RIECKEN, E.-O., WIEDENMANN, B. & ROSEWICZ, S. 2000. Molecular mechanism of interferon alfa-2b mediated growth inhibition in human neuroendocrine tumor cells. *Gastroenterology*, 118, 735-748.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GASTROENTEROLOGIE, V.-U. S., NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN E, V., BUNDESORGANISATION SELBSTHILFE NEUROENDOKRINE TUMOREN E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HAMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V, U. A. I. O. D. D. K. E. V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ALLGEMEIN- UND VISZERALCHIRURGIE E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR, C., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ENDOSKOPIE UND BILDGEBENDE, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INNERE, M., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR, E., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PALLIATIVMEDIZIN E, V.,

- DEUTSCHE RONTGENGESELLSCHAFT E. V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE E. V. B. D. P., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INTERVENTIONELLE, R., AUTHORS & COLLABORATORS 2018. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol*, 56, 583-681.
- EISSELE, R., ANLAUF, M., SCHÄFER, M. K. H., EIDEN, L. E., ARNOLD, R. & WEIHE, E. 1999. Expression of Vesicular Monoamine Transporters in Endocrine Hyperplasia and Endocrine Tumors of the Oxyntic Stomach. *Digestion*, 60, 428-439.
- FAISS, S., RATH, U., MANSMANN, U., CAIRD, D., CLEMENS, N., RIECKEN, E. O. & WIEDENMANN, B. 1999. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion*, 60, 469-76.
- FARRELL, J. M., PANG, J. C., KIM, G. E. & TABATABAI, Z. L. 2014. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol*, 122, 770-8.
- FITZGERALD, T. L., LERTPIRIYAPONG, K., COCCO, L., MARTELLI, A. M., LIBRA, M., CANDIDO, S., MONTALTO, G., CERVELLO, M., STEELMAN, L., ABRAMS, S. L. & MCCUBREY, J. A. 2015. Roles of EGFR and KRAS and their downstream signaling pathways in pancreatic cancer and pancreatic cancer stem cells. *Adv Biol Regul*, 59, 65-81.
- FLETCHER, J. G., WIERSEMA, M. J., FARRELL, M. A., FIDLER, J. L., BURGART, L. J., KOYAMA, T., JOHNSON, C. D., STEPHENS, D. H., WARD, E. M. & HARMSSEN, W. S. 2003. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology*, 229, 81-90.
- FOGEL, E. L., SHAHDA, S., SANDRASEGARAN, K., DEWITT, J., EASLER, J. J., AGARWAL, D. M., EAGLESON, M., ZYROMSKI, N. J., HOUSE, M. G., ELLSWORTH, S., EL HAJJ, I., O'NEIL, B. H., NAKEEB, A. & SHERMAN, S. 2017. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *The American journal of gastroenterology*, 112, 537-554.
- GEIJER, H. & BREIMER, L. H. 2013. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 1770-80.
- GILLIES, R. J., KINAHAN, P. E. & HRICAK, H. 2016. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278, 563-77.
- GROZINGER, G., GROZINGER, A. & HORGER, M. 2014. The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas. *Rofo*, 186, 1082-93.
- GUO, C., ZHUGE, X., WANG, Z., WANG, Q., SUN, K., FENG, Z. & CHEN, X. 2019a. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: association with WHO grade. *Abdom Radiol (NY)*, 44, 576-585.
- GUO, C. G., REN, S., CHEN, X., WANG, Q. D., XIAO, W. B., ZHANG, J. F., DUAN, S. F. & WANG, Z. Q. 2019b. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance. *Cancer Manag Res*, 11, 1933-1944.
- HALBROOK, C. J. & LYSSIOS, C. A. 2017. Employing Metabolism to Improve the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*, 31, 5-19.
- HICKS, R. J., KWEKKEBOOM, D. J., KRENNING, E., BODEI, L., GROZINSKY-GLASBERG, S., ARNOLD, R., BORBATH, I., CWIKLA, J., TOUMPANAKIS, C., KALTSAS, G., DAVIES, P., HORSCH, D., TIENSUU JANSON, E. & RAMAGE, J. 2017. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*, 105, 295-309.
- HUH, J., PARK, J., KIM, K. W., KIM, H. J., LEE, J. S., LEE, J. H., JEONG, Y. K., SHINAGARE, A. B. & RAMAIYA, N. H. 2018. Optimal Phase of Dynamic Computed Tomography for Reliable Size Measurement of Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Liver: Comparison between Pre- and Post-Contrast Phases. *Korean J Radiol*, 19, 1066-1076.

- HUTTNER, W. B., GERDES, H. H. & ROSA, P. 1991. The granin-(chromogranin/secretogranin) family. *Trends in Biochemical Sciences*, 16, 27-30.
- IRIE, H., HONDA, H., KANEKO, K., KUROIWA, T., YOSHIMITSU, K. & MASUDA, K. 1997. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging*, 22, 429-33.
- ISGRO, M. A., BOTTONI, P. & SCATENA, R. 2015. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*, 867, 125-43.
- ITO, T., IGARASHI, H. & JENSEN, R. T. 2012. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *Journal of gastroenterology*, 47, 941-960.
- ITO, T., LEE, L. & JENSEN, R. T. 2016. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother*, 17, 2191-2205.
- KIM, C., BYUN, J. H., HONG, S. M., AN, S., KIM, J. H., LEE, S. S. & KIM, H. J. 2017a. A comparison of enhancement patterns on dynamic enhanced CT and survival between patients with pancreatic neuroendocrine tumors with and without intratumoral fibrosis. *Abdom Radiol (NY)*, 42, 2835-2842.
- KIM, H., SONG, K. B., HWANG, D. W., LEE, J. H., SHADI, A. & KIM, S. C. 2019. Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Connect*.
- KIM, J. Y., HONG, S. M. & RO, J. Y. 2017b. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*, 29, 11-16.
- KIMPE, T. & TUYTSCHAEVER, T. 2007. Increasing the number of gray shades in medical display systems--how much is enough? *Journal of digital imaging*, 20, 422-432.
- KLÖPPEL, G., ANLAUF, M. & LUETTGES, J. 2004. *Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas*.
- KRENNING, E. P., KWEKKEBOOM, D. J., DE JONG, M., VISSER, T. J., REUBI, J. C., BAKKER, W. H., KOOIJ, P. P. & LAMBERTS, S. W. 1994. Essentials of peptide receptor scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Semin Oncol*, 21, 6-14.
- KRONZ, J. D., WESTRA, W. H. & EPSTEIN, J. I. 1999. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer*, 86, 2426-35.
- KUMAR, V., GU, Y., BASU, S., BERGLUND, A., ESCHRICH, S. A., SCHABATH, M. B., FORSTER, K., AERTS, H. J., DEKKER, A., FENSTERMACHER, D., GOLDFOF, D. B., HALL, L. O., LAMBIN, P., BALAGURUNATHAN, Y., GATENBY, R. A. & GILLIES, R. J. 2012. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 30, 1234-48.
- KUNZ, P. L. 2015. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 1855-1863.
- LAMBIN, P., LEIJENAAR, R. T. H., DEIST, T. M., PEERLINGS, J., DE JONG, E. E. C., VAN TIMMEREN, J., SANDULEANU, S., LARUE, R., EVEN, A. J. G., JOCHEMS, A., VAN WIJK, Y., WOODRUFF, H., VAN SOEST, J., LUSTBERG, T., ROELOFS, E., VAN ELMPT, W., DEKKER, A., MOTTAGHY, F. M., WILDBERGER, J. E. & WALSH, S. 2017. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 14, 749-762.
- LE TREUT, Y. P., GREGOIRE, E., KLEMPNAUER, J., BELGHITI, J., JOUVE, E., LERUT, J., CASTAING, D., SOUBRANE, O., BOILLOT, O., MANTION, G., HOMAYOUNFAR, K., BUSTAMANTE, M., AZOULAY, D., WOLF, P., KRAWCZYK, M., PASCHER, A., SUC, B., CHICHE, L., DE URBINA, J. O., MEJZLIK, V., PASCUAL, M., LODGE, J. P., GRUTTADAURIA, S., PAYE, F., PRUVOT, F. R., THORBAN, S., FOSS, A. & ADAM, R. 2013. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg*, 257, 807-15.
- LI, J., LU, J., LIANG, P., LI, A., HU, Y., SHEN, Y., HU, D. & LI, Z. 2018. Differentiation of atypical pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinomas: Using whole-tumor CT texture analysis as quantitative biomarkers. 7, 4924-4931.



- LIU, Z., WANG, S., DONG, D., WEI, J., FANG, C., ZHOU, X., SUN, K., LI, L., LI, B., WANG, M. & TIAN, J. 2019. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*, 9, 1303-1322.
- LOWENFELS, A. B., MAISONNEUVE, P., DIMAGNO, E. P., ELITSUR, Y., GATES, L. K., JR., PERRAULT, J. & WHITCOMB, D. C. 1997. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 89, 442-6.
- LUBNER, M. G., SMITH, A. D., SANDRASEGARAN, K., SAHANI, D. V. & PICKHARDT, P. J. 2017. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. 37, 1483-1503.
- LYNCH, H. T., SMYRK, T., KERN, S. E., HRUBAN, R. H., LIGHTDALE, C. J., LEMON, S. J., LYNCH, J. F., FUSARO, L. R., FUSARO, R. M. & GHADIRIAN, P. 1996. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol*, 23, 251-75.
- MACHERLA, S., LAKS, S., NAQASH, A. R., BULUMULLE, A., ZERVOS, E. & MUZAFFAR, M. 2018. Emerging Role of Immune Checkpoint Blockade in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*, 19.
- MAHADEVIA, P. S., TANAKA, K. & FINEBERG, S. 2006. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 9th edition author: Juan Rosai Mosby, Edinburgh, 2004. 34, 382-383.
- MCNULTY, N. J., FRANCIS, I. R., PLATT, J. F., COHAN, R. H., KOROBKIN, M. & GEBREMARIAM, A. 2001. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphase imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology*, 220, 97-102.
- MEEKER, A. & HEAPHY, C. 2014. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Mol Cell Endocrinol*, 386, 101-20.
- MIKOLAJCZAK, R. & MAECKE, H. R. 2016. Radiopharmaceuticals for somatostatin receptor imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 19, 126-32.
- MITTERMAIR, R. 2013. Laparoskopische Pankreaslinksresektion mit Splenektomie und Magenteilresektion wegen eines neuroendokrinen Tumors. *Zentralbl Chir*, 138, 593-595.
- MODLIN, I. M. & SANDOR, A. 1997. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*, 79, 813-29.
- MOERTEL, C. G., KVOLS, L. K., O'CONNELL, M. J. & RUBIN, J. 1991. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 68, 227-32.
- MORI, M., BENEDETTI, G., PARTELLI, S., SINI, C., ANDREASI, V., BROGGI, S., BARBERA, M., CATTANEO, G. M., MUFFATTI, F., PANZERI, M., FALCONI, M., FIORINO, C. & DE COBELLI, F. 2019. Ct radiomic features of pancreatic neuroendocrine neoplasms (panNEN) are robust against delineation uncertainty. *Physica Medica*, 57, 41-46.
- NELSON, B. 2009. Data sharing: Empty archives. *Nature*, 461, 160-3.
- NEVOZINSKAYA, Z., KORSUNSKAYA, I., SAKANIYA, L., PERLAMUTROV, Y. & SOBOLEV, V. 2019. Peutz-Jeghers syndrome in dermatology. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 28, 135-137.
- OBERG, K. 1996. *Oberg, K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. Ann. Oncol.* 7, 453-463.
- OHMURAYA, M. & YAMAMURA, K. 2011. Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases. *Exp Anim*, 60, 433-44.
- ORONSKY, B., MA, P. C., MORGENZTERN, D. & CARTER, C. A. 2017. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*, 19, 991-1002.
- PAPE, U. F., BÖHMIG, M., TILING, N. & WIEDENMANN, B. 2000. Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Der Onkologe*, 6, 624-633.
- PERRI, G., PRAKASH, L. R. & KATZ, M. H. G. 2019. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*, 35, 468-477.

- PINHO, D. F. & SUBRAMANIAM, R. M. 2017. PET-Computed Tomography and Precision Medicine in Pancreatic Adenocarcinoma and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *PET Clin*, 12, 407-421.
- QIAN, L., YU, S., CHEN, Z., MENG, Z., HUANG, S. & WANG, P. 2019. Functions and clinical implications of exosomes in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1871, 75-84.
- RAMAN, S. P., HRUBAN, R. H., CAMERON, J. L., WOLFGANG, C. L. & FISHMAN, E. K. 2012. Pancreatic imaging mimics: part 2, pancreatic neuroendocrine tumors and their mimics. *AJR Am J Roentgenol*, 199, 309-18.
- REBOURS, V., CORDOVA, J., COUVELARD, A., FABRE, M., PALAZZO, L., VULLIERME, M. P., HENTIC, O., SAUVANET, A., AUBERT, A., BEDOSSA, P. & RUSZNIEWSKI, P. 2015. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics? *Dig Liver Dis*, 47, 973-7.
- RIOS VELAZQUEZ, E., AERTS, H. J., GU, Y., GOLDFOF, D. B., DE RUYSSCHER, D., DEKKER, A., KORN, R., GILLIES, R. J. & LAMBIN, P. 2012. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol*, 105, 167-73.
- RIZZO, S., BOTTA, F., RAIMONDI, S., ORIGGI, D., FANCIULLO, C., MORGANTI, A. G. & BELLOMI, M. 2018. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*, 2, 36.
- RUSSELL, R., PERKHOFER, L., LIEBAU, S., LIN, Q., LEHEL, A., FELD, F. M., HESSMANN, E., GAEDCKE, J., GUTHLE, M., ZENKE, M., HARTMANN, D., VON FIGURA, G., WEISSINGER, S. E., RUDOLPH, K. L., MOLLER, P., LENNERZ, J. K., SEUFFERLEIN, T., WAGNER, M. & KLEGER, A. 2015. Loss of ATM accelerates pancreatic cancer formation and epithelial-mesenchymal transition. *Nat Commun*, 6, 7677.
- SAHANI, D. V., BONAFFINI, P. A., FERNANDEZ-DEL CASTILLO, C. & BLAKE, M. A. 2013. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*, 266, 38-61.
- SEUFFERLEIN, T., PORZNER, M., BECKER, T., BUDACH, V., CEYHAN, G., ESPOSITO, I., FIETKAU, R., FOLLMANN, M., FRIESS, H. & GALLE, P. J. Z. F. G. 2013. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. 51, 1395-1440.
- SHAH, M. H., GOLDNER, W. S., HALFDANARSON, T. R., BERGSLAND, E., BERLIN, J. D., HALPERIN, D., CHAN, J., KULKE, M. H., BENSON, A. B., BLASZKOWSKY, L. S., EADS, J., ENGSTROM, P. F., FANTA, P., GIORDANO, T., HE, J., HESLIN, M. J., KALEMKERIAN, G. P., KANDEEL, F., KHAN, S. A., KIDWAI, W. Z., KUNZ, P. L., KUVSHINOFF, B. W., LIEU, C., PILLARISSETTY, V. G., SALTZ, L., SOSA, J. A., STROSBERG, J. R., SUSSMAN, C. A., TRIKALINOS, N. A., UBOHA, N. A., WHISENANT, J., WONG, T., YAO, J. C., BURNS, J. L., OGBA, N. & ZUCCARINO-CATANIA, G. 2018. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 16, 693-702.
- SHINDO, T., FUKUKURA, Y., UMANODAN, T., TAKUMI, K., HAKAMADA, H., NAKAJO, M., UMANODAN, A., IDEUE, J., KAMIMURA, K. & YOSHIURA, T. 2016. Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Pancreatic Adenocarcinoma and Neuroendocrine Tumor. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2574.
- SMOTKIN, J. & TENNER, S. 2002. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 34, 459-62.
- SPRINGFELD, C., JAGER, D., BUCHLER, M. W., STROBEL, O., HACKERT, T., PALMER, D. H. & NEOPTOLEMOS, J. P. 2019. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med*, 48, e159-e174.
- SUN, H., ZHANG, S., LIU, K., ZHOU, J., WANG, X., SHEN, T. & WANG, X. 2019. Predictive value of preoperative MRI features for the Ki-67 index in well-differentiated G1/G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Acta Radiol*, 284185119840212.

- TABUCHI, T., ITOH, K., OHSHIO, G., KOJIMA, N., MAETANI, Y., SHIBATA, T. & KONISHI, J. 1999. Tumor staging of pancreatic adenocarcinoma using early- and late-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*, 173, 375-80.
- TAKUMI, K., FUKUKURA, Y., HIGASHI, M., IDEUE, J., UMANODAN, T., HAKAMADA, H., KANETSUKI, I. & YOSHIURA, T. 2015. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol*, 84, 1436-1443.
- TANNAPFEL, A. 2010. Pankreaskarzinom. *Der Pathologe*, 31, 225-228.
- THORNER, M. O., PERRYMAN, R. L., CRONIN, M. J., ROGOL, A. D., DRAZNIN, M., JOHANSON, A., VALE, W., HORVATH, E. & KOVACS, K. 1982. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *The Journal of clinical investigation*, 70, 965-977.
- TOMASELLO, G., GHIDINI, M., COSTANZO, A., GHIDINI, A., RUSSO, A., BARNI, S., PASSALACQUA, R. & PETRELLI, F. 2019. Outcome of head compared to body and tail pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of 93 studies. *Journal of gastrointestinal oncology*, 10, 259-269.
- UNNO, M., HATA, T. & MOTOI, F. 2019. Long-term outcome following neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer compared to upfront surgery: a meta-analysis of comparative studies by intention-to-treat analysis. *Surg Today*, 49, 295-299.
- VADALA, G., SANTANOCITO, G., BUFFONE, A., BASILE, G., ALTAMORE, S. & ROVECCIO, S. 1993. [Duodeno-cephalopancreatectomy by the Traverso-Longmire technique]. *Minerva Chir*, 48, 625-31.
- VAIDYA, T., AGRAWAL, A., MAHAJAN, S., THAKUR, M. H. & MAHAJAN, A. 2019. The Continuing Evolution of Molecular Functional Imaging in Clinical Oncology: The Road to Precision Medicine and Radiogenomics (Part II). *Mol Diagn Ther*, 23, 27-51.
- VAN GRIETHUYSEN, J. J. M., FEDOROV, A., PARMAR, C., HOSNY, A., AUCOIN, N., NARAYAN, V., BEETS-TAN, R. G. H., FILLION-ROBIN, J. C., PIEPER, S. & AERTS, H. 2017. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*, 77, e104-e107.
- VAN PERSIJN VAN MEERTEN, E. L., GELDERBLUM, H. & BLOEM, J. L. 2010. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*, 20, 1456-67.
- VIJA, L., DIERICKX, L. & COURBON, F. 2019. Receptor radionuclide targeting for neuroendocrine tumors (NET) diagnostic and therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 80, 166-171.
- WANG, Y. Y. & CUI, Q. C. 2004. [Recent advances in gene change of pancreatic cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 26, 79-82.
- WHIPPLE, A. O. 1941. THE RATIONALE OF RADICAL SURGERY FOR CANCER OF THE PANCREAS AND AMPULLARY REGION. *Annals of surgery*, 114, 612-615.
- WITTEKIND, C. 2010. TNM 2010. *Der Pathologe*, 31, 153-160.
- XU, Y. F., HANNAFON, B. N., ZHAO, Y. D., POSTIER, R. G. & DING, W. Q. 2017. Plasma exosome miR-196a and miR-1246 are potential indicators of localized pancreatic cancer. *Oncotarget*, 8, 77028-77040.
- XU, Z., POTHULA, S. P., WILSON, J. S. & APTE, M. V. 2014. Pancreatic cancer and its stroma: a conspiracy theory. *World J Gastroenterol*, 20, 11216-29.
- YANG, S., CHE, S. P., KURYWCHAK, P., TAVORMINA, J. L., GANSMO, L. B., CORREA DE SAMPAIO, P., TACHEZY, M., BOCKHORN, M., GEBAUER, F., HALTOM, A. R., MELO, S. A., LEBLEU, V. S. & KALLURI, R. 2017. Detection of mutant KRAS and TP53 DNA in circulating exosomes from healthy individuals and patients with pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther*, 18, 158-165.

- YANG, X., YANG, Y., LI, Z., CHENG, C., YANG, T., WANG, C., LIU, L. & LIU, S. 2015. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10, e0124884.
- ZHAN, W., SHELTON, C. A., GREER, P. J., BRAND, R. E. & WHITCOMB, D. C. 2018. Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. *Pancreas*, 47, 924-936.
- ZHANG, P., YU, J., LI, J., SHEN, L., LI, N., ZHU, H., ZHAI, S., ZHANG, Y., YANG, Z. & LU, M. 2018. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2340389.
- ZHUGE, X., GUO, C., CHEN, Y., FENG, L., JIA, R., ZHAO, Y., SUN, K., WANG, Z. & CHEN, X. 2018. The Levels of Tumor Markers in Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma and Their Values in Differentiation Between Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 47, 1290-1295.

## 7 Zusatztabelle zu Radiomics Analyse

**Tabelle 13: Auflistung** aller benutzten 92 „original“ Radiomics Parameter

Klassen	Parameterkürzel	Definitionen
First-order statistics	original_firstorder _10thPercentile	10 <sup>th</sup> Percentile
Beschreibt die Verteilung der Voxel-Intensitäten innerhalb des durch die Maske definierten Bildbereichs durch häufig verwendete und grundlegende Metriken.	original_firstorder _90thPercentile	90 <sup>th</sup> Percentile
	original_firstorder Energy (Energie)	Die Größe der Voxelwerte in einem Bild wird durch die Energie repräsentiert. Ein größerer Wert bedeutet eine größere Summe der Quadrate dieser Werte.
	original_firstorder Entropy (Entropie)	Entropie gibt die Unsicherheit/Zufälligkeit in den Bildwerten an. Es misst die durchschnittliche Informationsmenge, die zur Kodierung der Bildwerte benötigt wird.
	original_firstorder InterquartileRang e (Interquartils- abstand)	Hier sind P25 und P75 das 25. bzw. 75. Perzentil der Bildanordnung

original\_firstorder Kurtosis ist ein Maß für die "Spitze" der Kurtosis (Schiefe) Verteilung der Werte im Bild ROI. Eine höhere Kurtosis bedeutet, dass die Masse der Verteilung nicht in Richtung des Mittelwerts, sondern in Richtung des/der Schwanzes/e konzentriert ist. Eine niedrigere Kurtosis impliziert das Gegenteil: dass die Masse der Verteilung auf eine Spitze nahe dem Mittelwert konzentriert ist.

original\_firstorder Maximum  
Maximum

original\_firstorder Mean  
Mean

original\_firstorder Die mittlere absolute Abweichung ist der MeanAbsoluteDevi- mittlere Abstand aller Intensitätswerte vation (mittlere vom Mittelwert der Bildanordnung. absolute Abweichung)

original\_firstorder Median  
Median

original\_firstorder Minimum  
Minimum

original\_firstorder Der Bereich der Grauwerte in der VOI. Range (Bereich)

original_firstorder RobustMeanAbsoluteDeviation (robuste mittlere absolute Abweichung)	Robuste mittlere absolute Abweichung ist der mittlere Abstand aller Intensitätswerte vom Mittelwert, der auf der Teilmenge der Bildanordnung mit Graustufen dazwischen oder gleich dem 10. und 90. Perzentil berechnet wird.
original_firstorder RootMeanSquared (mittlere quadratische Abweichung)	Die mittlere quadratische Abweichung ist die Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadratischen Intensitätswerte. Es ist ein weiteres Maß für die Größe der Bildwerte.
original_firstorder Skewness (Schiefe)	Die Schiefe misst die Asymmetrie der Werteverteilung um den Mittelwert. Je nachdem, wo der Schwanz verlängert ist und die Masse der Verteilung konzentriert ist, kann dieser Wert positiv oder negativ sein.
original_firstorder TotalEnergy (Gesamtenergie)	Die Gesamtenergie ist der Wert des Energiemerkmals, skaliert durch das Volumen des Voxels in mm <sup>3</sup> .
original_firstorder Uniformity (Gleichmäßigkeit)	Die Gleichmäßigkeit ist ein Maß für die Summe der Quadrate der einzelnen Intensitätswerte. Dies ist ein Maß für die Homogenität der Bildanordnung, wobei ein größerer Homogenitätswert eine größere Bildhomogenität oder einen kleineren Bereich von diskreten Intensitätswerten impliziert.

	original_firstorder Variance (Varianz)	Die Varianz ist der Mittelwert aus den quadratischen Abständen der einzelnen Intensitätswerte vom Mittelwert. Sie ist ein Streuungsmaß, welches die Verteilung der Werte um den Mittelwert zeigt.
Gray Level Co-occurrence Matrix	original_glcm_Aut ocorrelation (Autokorrelation)	Die Autokorrelation ist ein Maß für die Größe der Feinheit und Rauheit der Textur.
Beschreibt die Funktion der gemeinsamen Wahrscheinlichkeitsfunktion zweiter Ordnung für den gegebenen Bereich der gleichzeitigen Pixelintensitäten.	original_glcm_ClusterProminence	Cluster Prominenz ist ein Maß für die Schiefe und Asymmetrie des GLCM. Ein höherer Wert impliziert mehr Asymmetrie um den Mittelwert, während ein niedrigerer Wert eine Spitze in der Nähe des Mittelwerts und weniger Variation um den Mittelwert anzeigt.
	original_glcm_ClusterShade	Cluster Shade ist ein Maß für die Schiefe und Gleichmäßigkeit des GLCM. Ein höherer Cluster-Schatten impliziert eine größere Asymmetrie um den Mittelwert.
	original_glcm_ClusterTendency	Die Cluster Tendenz ist ein Maß für die Gruppierung von Voxeln mit ähnlichen Graustufenwerten.
	original_glcm_Contrast (Kontrast)	Der Kontrast ist ein Maß für die lokale Intensitätsvariation und begünstigt Werte außerhalb der Diagonale. Ein größerer Wert korreliert mit einem größeren Unterschied in den Intensitätswerten zwischen benachbarten Voxeln.



original_glcm_Correlation (Korrelation)	Die Korrelation ist ein Wert zwischen 0 (unkorreliert) und 1 (perfekt korreliert), der die lineare Abhängigkeit der Grauwerte von ihren jeweiligen Voxeln im GLCM zeigt.
original_glcm_DifferenceAverage	Differenz Average misst die Beziehung zwischen dem Auftreten von Paaren mit ähnlichen Intensitätswerten und dem Auftreten von Paaren mit unterschiedlichen Intensitätswerten.
original_glcm_DifferenceEntropy (Differenz Entropie)	Differenz Entropie ist ein Maß für die Zufälligkeit/Variabilität der Intensitätswertunterschiede in der Nachbarschaft.
original_glcm_DifferenceVariance (Differenz Varianz)	Differenz Varianz ist ein Maß für Heterogenität, das höhere Gewichtungen auf unterschiedliche Intensitätsstufenpaare setzt, die stärker vom Mittelwert abweichen.
original_glcm_Id (Inverse Differenz)	Die Inverse Differenz (ID) (a.k.a. Homogenität 1) ist ein weiteres Maß für die lokale Homogenität eines Bildes. Bei einheitlicheren Graustufen bleibt der Nenner klein, was zu einem höheren Gesamtwert führt.

original_glcm_Idm (Inverse Difference Moment)	Das Inverse Difference Moment (IDM) (alias Homogeneity 2) ist ein Maß für die lokale Homogenität eines Bildes. IDM-Gewichtungen sind die Kehreseite der Kontrastgewichtungen (exponentiell abnehmend von der Diagonale $i=j$ im GLCM).
original_glcm_Idmn (Inverse Difference Moment Normalized)	Inverse Difference Moment Normalized ist ein Maß für die lokale Homogenität eines Bildes. IDMN-Gewichte sind die Kehreseite der Kontrastgewichte (exponentiell abnehmend von der Diagonale $i=j$ im GLCM). Im Gegensatz zu Homogenität <sup>2</sup> normiert IDMN das Quadrat der Differenz zwischen benachbarten Intensitätswerten, indem es über das Quadrat der Gesamtzahl der diskreten Intensitätswerte dividiert.
original_glcm_Idn (Inverse Difference Normalized)	Inverse Difference Normalized (IDN) ist ein weiteres Maß für die lokale Homogenität eines Bildes. Im Gegensatz zur inversen Differenz normalisiert IDN die Differenz zwischen den benachbarten Intensitätswerten, indem es über die Gesamtzahl der diskreten Intensitätswerte dividiert.

original_glcm_Im c1 (Informational Measure of Korrelation 1)	Informational Measure of Korrelation 1 bewertet die Korrelation zwischen den Wahrscheinlichkeitsverteilungen von i und j (Quantifizierung der Komplexität der Textur) unter Verwendung der gegenseitigen Informationen $I(x, y)$ .
original_glcm_Im c2 (Informational Measure of Korrelation 2)	Informational Measure of Korrelation 2 bewertet auch die Korrelation zwischen den Wahrscheinlichkeitsverteilungen von i und j (Quantifizierung der Komplexität der Textur).
original_glcm_Inv erseVariance (Inverse Varianz)	Inverse Variance von GLCM.
original_glcm_Joi ntAverage (gemeinsame Mittelwert)	Der gemeinsame Mittelwert liefert die mittlere Graustufenintensität der i- Verteilung.
original_glcm_Joi ntEnergy (gemeinsame Energie)	Die gemeinsame Energie ist ein Maß für homogene Muster im Bild. Eine größere Energie bedeutet, dass es mehr Fälle von Intensitätswertpaaren im Bild gibt, die bei höheren Frequenzen aneinander angrenzen.
original_glcm_Joi ntEntropy (Joint Entropy)	Joint Entropie ist ein Maß für die Zufälligkeit/Variabilität in den Intensitätswerten der Nachbarschaft.

	original_glcm_MaximumProbability (maximale Wahrscheinlichkeit)	Die maximale Wahrscheinlichkeit ist das Auftreten des vorherrschenden Paares von benachbarten Intensitätswerten.
	original_glcm_SumAverage (Summendurchschnitt)	Der Summendurchschnitt misst die Beziehung zwischen dem Auftreten von Paaren mit niedrigeren Intensitätswerten und dem Auftreten von Paaren mit höheren Intensitätswerten.
	original_glcm_SumEntropy (Summenentropie)	Die Summenentropie ist eine Summe von Intensitätswertunterschieden in der Nachbarschaft.
	original_glcm_SumSquares (Summenquadrate)	Summe der Quadrate oder Varianz ist ein Maß für die Verteilung der benachbarten Intensitätspegelpaare um den mittleren Intensitätspegel im GLCM.
Gray level Dependence Matrix	original_gldm_DependenceEntropy (Abhängigkeit-Entropie)	Abhängigkeit-Entropie misst die Entropie in Abhängigkeitsgröße im Bild.
Quantifiziert Graustufenabhängigkeiten in einem Bild.	original_gldm_DependenceNonUniformity	Dependence Non-Uniformity (DN) misst die Ähnlichkeit der Abhängigkeit im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert mehr Homogenität zwischen den Abhängigkeiten im Bild anzeigt.

<p>Eine Graustufen-abhängigkeit ist definiert als die Anzahl der verbundenen Voxel innerhalb der Entfernung <math>\delta</math>, die vom Mittelvoxel abhängig sind.</p>	original_gldm_DependenceNonUniformityNormalized	Dependence Non-Uniformity Normalized (DNN) misst die Ähnlichkeit der Abhängigkeit im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert mehr Homogenität zwischen den Abhängigkeiten im Bild anzeigt.
	original_gldm_DependenceVariance (Abhängigkeitsabweichung)	Die Abhängigkeitsabweichung (DV) misst die Abweichung der Abhängigkeitsgröße im Bild.
	original_gldm_GrayLevelNonUniformity (Graustufen-Ungleichmäßigkeit)	Graustufen-Ungleichmäßigkeit (GLN) misst die Ähnlichkeit der Graustufen-Intensitätswerte im Bild, wobei ein niedriger GLN-Wert mit einer größeren Ähnlichkeit der Intensitätswerte korreliert.
	original_gldm_GrayLevelVariance (Graustufenvarianz)	Die Graustufenvarianz (GLV) misst die Graustufenvarianz im Bild.
	original_gldm_HighGrayLevelEmphasis (Hohe Graustufenbetonung)	Hohe Graustufenbetonung (HGLE) misst die Verteilung der höheren Grauwerte, wobei ein höherer Wert eine höhere Konzentration von hohen Grauwerten im Bild anzeigt.
	original_gldm_LargeDependenceEmphasis	Large Dependence Emphasis (LDE) ist ein Maß für die Verteilung großer Abhängigkeiten, wobei ein größerer Wert auf eine größere Abhängigkeit und homogenere Texturen hinweist.

original_gldm_LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	Large Dependence High Gray Level Emphasis (LDHGLE) misst die gemeinsame Verteilung großer Abhängigkeit mit höheren Grauwerten.
original_gldm_LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE) misst die gemeinsame Verteilung einer großen Abhängigkeit mit niedrigeren Grauwerten.
original_gldm_LowGrayLevelEmphasis (Niedriger Grauwert Betonung)	Niedriger Grauwert Betonung (LGLE) misst die Verteilung von niedrigen Grauwerten, wobei ein höherer Wert eine höhere Konzentration von niedrigen Grauwerten im Bild anzeigt.
original_gldm_SmallDependenceEmphasis (Kleine Abhängigkeitsschwerpunkte)	Kleine Abhängigkeitsschwerpunkte ist ein Maß für die Verteilung kleiner Abhängigkeiten, wobei ein größerer Wert auf eine geringere Abhängigkeit und weniger homogene Texturen hinweist.
original_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE) misst die gemeinsame Verteilung der kleinen Abhängigkeit mit höheren Grauwerten.
original_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	Small Dependence Low Gray Level Emphasis misst die gemeinsame Verteilung der kleinen Abhängigkeit mit höheren Grauwerten.

<p>Gray Level Run Length Matrix</p> <p>Quantifiziert Graustufenläufe, die definiert sind als die Länge in Pixelanzahl aufeinanderfolgender Pixel, die den gleichen Graustufenwert haben.</p>	<p>original_glrIm_GrayLevelNonUniformity (Graustufenungleichmäßigkeit)</p>	<p>Graustufen-Ungleichmäßigkeit (GLN) misst die Ähnlichkeit der Graustufenintensitätswerte im Bild, wobei ein niedriger GLN-Wert mit einer größeren Ähnlichkeit der Intensitätswerte korreliert.</p>
	<p>original_glrIm_GrayLevelNonUniformityNormalized (Graustufenungleichmäßigkeit Normalisiert)</p>	<p>Graustufen-Ungleichmäßigkeit Normalisiert (GLNN) misst die Ähnlichkeit der Graustufenintensitätswerte im Bild, wobei ein niedriger GLNN-Wert mit einer größeren Ähnlichkeit der Intensitätswerte korreliert.</p>
	<p>original_glrIm_GrayLevelVariance (Graustufenvarianz)</p>	<p>Die Graustufenvarianz (GLV) misst die Varianz der Graustufenintensität für die Läufe.</p>
	<p>original_glrIm_HighGrayLevelRunEmphasis</p>	<p>High Gray Level Run Emphasis (HGLRE) misst die Verteilung der höheren Grauwerte, wobei ein höherer Wert eine höhere Konzentration von hohen Grauwerten im Bild anzeigt.</p>
	<p>original_glrIm_LongRunEmphasis</p>	<p>Long Run Emphasis (LRE) ist ein Maß für die Verteilung von langen Lauflängen, wobei ein größerer Wert für längere Lauflängen und grobe Strukturstrukturen steht.</p>
	<p>original_glrIm_LongRunHighGrayLevelEmphasis</p>	<p>Long Run High Gray Level Emphasis (LRHGLE) misst die gemeinsame Verteilung von langen Lauflängen mit höheren Grauwerten.</p>

original_glrIm_Lo ngRunLowGrayL evelEmphasis	Long Run Low Gray Level Emphasis (LRLGLE) misst die gemeinsame Verteilung von langen Lauflängen mit niedrigeren Grauwerten.
original_glrIm_Lo wGrayLevelRunE mphasis	Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE) misst die Verteilung von niedrigen Grauwerten, wobei ein höherer Wert eine höhere Konzentration von niedrigen Grauwerten im Bild anzeigt.
original_glrIm_Ru nEntropy (Run Entropy)	Run Entropie (RE) misst die Unsicherheit/Zufälligkeit in der Verteilung von Lauflängen und Graustufen. Ein höherer Wert deutet auf mehr Heterogenität in den Texturmustern hin.
original_glrIm_Ru nLengthNonUnifo rmity	Die Run Length Non-Uniformity (RLN) misst die Ähnlichkeit der Lauflängen im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert eine größere Homogenität der Lauflängen im Bild anzeigt.
original_glrIm_Ru nLengthNonUnifo rmityNormalized	Run Length Non-Uniformity Normalized (RLNN) misst die Ähnlichkeit der Lauflängen im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert eine größere Homogenität der Lauflängen im Bild anzeigt.
original_glrIm_Ru nPercentage	Run Percentage (RP) misst die Grobheit der Textur, indem es das Verhältnis von Anzahl der Durchläufe und Anzahl der Voxel im ROI verwendet.



	original_glrIm_Ru nVariance (Laufabweichung)	Die Laufabweichung (RV) ist ein Maß für die Abweichung der Läufe für die Lauflängen.
	original_glrIm_Sh ortRunEmphasis	Short Run Emphasis (SRE) ist ein Maß für die Verteilung der kurzen Lauflängen, wobei ein größerer Wert für kürzere Lauflängen und feinere Texturen steht.
	original_glrIm_Sh ortRunHighGrayL evelEmphasis	Short Run High Gray Level Emphasis (SRHGLE) misst die gemeinsame Verteilung von kleineren Lauflängen mit höheren Grauwerten.
	original_glrIm_Sh ortRunLowGrayL evelEmphasis	Short Run Low Gray Level Emphasis (SRLGLE) misst die gemeinsame Verteilung von kleineren Lauflängen mit niedrigeren Grauwerten.
Gray Level Size Zone (GLSZM)	original_glszm_G rayLevelNonUnifo rmity (Graustufen- Ungleichmäßig- keit)	Graustufen-Ungleichmäßigkeit (GLN) misst die Variabilität der Graustufen-Intensitätswerte im Bild, wobei ein niedrigerer Wert mehr Homogenität der Intensitätswerte anzeigt.
Quantifiziert Grauwert- zonen in einem Bild. Eine Graustufen- zone ist definiert als	original_glszm_G rayLevelNonUnifo rmityNormalized (Graustufen- Ungleichmäßig- keit Normalisiert)	Graustufen-Ungleichmäßigkeit Normalisiert (GLNN) misst die Variabilität der Graustufen-Intensitätswerte im Bild, wobei ein niedrigerer Wert eine größere Ähnlichkeit der Intensitätswerte anzeigt.

die Anzahl der angeschlossenen Voxel, die die gleiche Graustufenintensität aufweisen. Ein Voxel gilt als verbunden, wenn der Abstand gemäß der Infinity-Norm 1 ist (26 verbundene Bereiche in einem 3D, 8 verbundene Bereiche in 2D).

original_glszm_GrayLevelVariance	Die Graustufenvarianz (GLV) misst die Varianz der Graustufenintensitäten für die Zonen.
original_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis	High Gray Level Zone Emphasis (HGLZE) misst die Verteilung der höheren Grauwerte, wobei ein höherer Wert einen größeren Anteil an höheren Grauwerten und Größenzonen im Bild anzeigt.
original_glszm_LargeAreaEmphasis	Large Area Emphasis (LAE) ist ein Maß für die Verteilung von großflächigen Zonen, wobei ein größerer Wert für größere Zonen und grobere Texturen steht.
original_glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	Large Area High Gray Level Emphasis (LAHGLE) misst den Anteil im Bild der gemeinsamen Verteilung von größeren Größenzonen mit höheren Grauwerten.
original_glszm_LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	Large Area Low Gray Level Emphasis (LALGLE) misst den Anteil im Bild der gemeinsamen Verteilung von größeren Größenzonen mit niedrigeren Grauwerten.
original_glszm_LowGrayLevelZoneEmphasis	Low Gray Level Zone Emphasis (LGLZE) misst die Verteilung der unteren Graustufen-Größenzonen, wobei ein höherer Wert einen größeren Anteil an niedrigeren Graustufenwerten und Größenzonen im Bild anzeigt.

original_glszm_SizeZoneNonUniformity	Size-Zone Non-Uniformity (SZN) misst die Variabilität der Größenzonenvolumina im Bild, wobei ein niedrigerer Wert eine höhere Homogenität der Größenzonenvolumina anzeigt.
original_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	Size-Zone Non-Uniformity Normalized (SZNNN) misst die Variabilität der Größenzonenvolumina im gesamten Bild, wobei ein niedrigerer Wert mehr Homogenität zwischen den Zonengrößenvolumina im Bild anzeigt.
original_glszm_SmallAreaEmphasis	Small Area Emphasis (SAE) ist ein Maß für die Verteilung von kleinen Zonen, wobei ein größerer Wert für kleinere Zonen und feinere Texturen steht.
original_glszm_SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	Small Area High Gray Level Emphasis (SAHGLE) misst den Anteil im Bild der gemeinsamen Verteilung von kleineren Größenzonen mit höheren Grauwerten.
original_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	Small Area Low Gray Level Emphasis (SALGLE) misst den Anteil im Bild der gemeinsamen Verteilung von kleineren Größenzonen mit niedrigeren Grauwerten.

	original_glszm_Z oneEntropy (Zone Entropie)	Zone Entropie (ZE) misst die Unsicherheit/Zufälligkeit bei der Verteilung von Zonengrößen und Graustufen. Ein höherer Wert deutet auf mehr Heterogenität in den Texturmustern hin.
	original_glszm_Z onePercentage (Zonenprozent- satz)	Der Zonenprozentsatz (ZP) misst die Grobheit der Textur, indem er das Verhältnis von Anzahl der Zonen und Anzahl der Voxel im ROI bestimmt.
	original_glszm_Z oneVariance (Zonenvarianz)	Die Zonenvarianz (ZV) misst die Varianz der Zonengrößenvolumina für die Zonen.
Neighbouring Gray Tone Difference Matrix	original_ngtdm_ Busyness	Busyness ist ein Maß für den Wechsel von einem Pixel zu seinem Nachbarn. Ein hoher Wert für die Geschäftigkeit deutet auf ein "beschäftigtes" Bild hin, mit schnellen Intensitätswechseln zwischen Pixeln und seiner Umgebung.
Quantifiziert die Differenz zwischen einem Grauwert und dem durchschnitt- lichen Grauwert	original_ngtdm_ Coarseness (Grobheit)	Die Grobheit ist ein Maß für die durchschnittliche Differenz zwischen dem Mittelvoxel und seiner Umgebung und ist ein Indikator für die räumliche Änderungsrate. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere räumliche Änderungsrate und eine lokal gleichmäßigere Textur.

seiner  
Nachbarn in  
Entfernung  $\delta$ .

original\_ngtdm\_  
Complexity  
(Komplexität)

Komplexität: Ein Bild gilt als komplex, wenn es viele primitive Komponenten im Bild gibt, d.h. das Bild ist ungleichmäßig und es gibt viele schnelle Veränderungen der Graustufenintensität.

original\_ngtdm\_  
Contrast  
(Kontrast)

Der Kontrast ist ein Maß für die räumliche Intensitätsänderung, hängt aber auch vom gesamten Dynamikumfang der Graustufen ab. Der Kontrast ist hoch, wenn sowohl der Dynamikumfang als auch die räumliche Änderungsrate hoch sind, d.h. ein Bild mit einem großen Bereich von Graustufen, mit großen Veränderungen zwischen Voxeln und ihrer Umgebung.

original\_ngtdm\_  
Strength (Stärke)

Stärke ist ein Maß für die Primitive in einem Bild. Sein Wert ist hoch, wenn die Primitive leicht zu definieren und sichtbar sind, d.h. ein Bild mit langsamer Änderung der Intensität, aber größeren groben Unterschieden in der Graustufenintensität.

## 8 Veröffentlichung

Ein Originalmanuskript basierend auf den in dieser Doktorarbeit ausgewerteten Daten wurde am 09.01.2020 angenommen bei dem Journal Abdominal Imaging (IF 2.2) unter dem Titel:

„Complementary role of computed tomography texture analysis for differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic neuroendocrine tumors in the portal-venous enhancement phase“, Christian Philipp Reinert, Karolin Baumgartner et al.

Während meiner Aktivität als Doktorantin in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen wurden von mir als Erst- oder Co-Autorin folgende Arbeiten verfasst und teilweise veröffentlicht:

„Influenzavirus-induzierte Enzephalitis/Enzephalopathie“, Manuscript ID RoeFo-3171-BE-04-2019, ANGENOMMEN 24.04.2019

„Caroli-Syndrom“, Manuscript ID RoeFo-3242-BE-09-2019, ANGENOMMEN 08.10.2019

„Nuclear protein in testis (NUT) Mittellinien-Karzinom“, Manuscript ID RoeFo-3191-BE-06-2019, Baumgartner K et al., ANGENOMMEN 10.10.2019

„Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)“, Manuscript ID RoeFo-3259-BE-10-2019, Baumgartner K et al., ANGENOMMEN 01.11.2019

„Improved detection of pancreatic insulinoma by perfusion-CT“ von Baumgartner K et al. Submitted to RoeFo at 13.11.2019

„Imaging of extraabdominal aggressive fibromatosis“, Manuscript ID RoeFo-3275-BE-12-2019, Baumgartner K et al., ANGENOMMEN 18.12.2019

“Imaging of liposarcoma” Manuscript ID RoeFo-3301-BE-01-2020, Baumgartner K et al., ANGENOMMEN 25.02.2020

„Imaging findings in gastrointestinal graft-versus-host disease“ Manuscript ID RoeFo-3330-BE-03-2020, Baumgartner et al., ANGENOMMEN 13.03.20

“Complementary role of computed tomography texture analysis for differentiation of hepatocellular carcinoma from intrahepatic peripheral cholangiocellular carcinoma on single portal-venous phase computed tomography” von Ekert K, Baumgartner K et al. under review beim European Radiology

“Extended texture analysis of non-enhanced whole body MRI image data for prediction of response in multiple myeloma patients undergoing systemic therapy” von Ekert K, Baumgartner K et al. under review beim European Radiology

## **9 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Christian Reinert und Prof. Dr. med. Marius Horger.

Sämtliche Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. med. Christian Reinert und Prof. Dr. med. Marius Horger durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte von mir nach Beratung und unter ständiger Anleitung von Christian Reinert.

Die inhaltliche Vervollständigung erfolgte unter Anleitung von PD Dr. med. Heinz Bössmüller und Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.04.2020



## 10 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger und Herrn Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou für die Möglichkeit meine Doktorarbeit in ihrer Abteilung durchzuführen.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Doktorarbeit und seiner fachkundigen Betreuung. Dank seinem kreativen, teils kritischen und vor allem motivierenden Geleit, habe ich diese Arbeit mit einer positiven Dynamik erstellen können.

Ich danke Herrn Dr. med. Christian Reinert für seine Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Ingo B. Authenrieth danke ich für die Möglichkeit an der Universitätsklinik Tübingen zu promovieren.

Ein weiterer großer Dank geht an meine Familie.

Durch die große Geduld meiner Eltern, ihr großzügiges Entgegenkommen und ihren stetigen Optimismus, habe ich viel Kraft geschöpft. Dank ihrer tatkräftigen Hilfsbereitschaft und die liebevolle Betreuung meiner Kinder von Beginn an, konnte ich mich dieser Arbeit umfassend widmen. Auch meinen wunderbaren Kindern ist zu danken. Ihr Verständnis und gleichsam ihre Begeisterung, hat mir den Rücken gestärkt und mich liebevoll begleitet. Zu danken ist auch meinem Bruder und seiner Frau, ebenso wie Jens Käfer und weiteren Freunden für die konstruktive und fürsorgliche Unterstützung.