

Texturale Heterogenität in der DOTATOC-PET/CT bei Neuroendokrinen Tumoren G3

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Martin Rademacher

aus Koblenz

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Essler
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Marieta Ioanna Toma

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.12.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	5
1.1 Neuroendokrine Tumoren.....	5
1.1.1 Definition und Überblick.....	5
1.1.2 Biologie und Histologie und Labordiagnostik.....	6
1.1.3 Klassifikation, Grading und Staging.....	13
1.2 Bildgebung und Bildverarbeitung.....	22
1.2.1 PET/CT.....	22
1.2.2 DOTATOC.....	24
1.2.3 Bildverarbeitung und Quantifizierbarkeit.....	26
1.2.4 Quantifizierung	28
1.3 Texturanalyse.....	32
1.3.1 Radiomics und Tumorheterogenität	32
1.3.2 Analyse-Pipeline.....	34
1.3.3 Allgemeine Parameter und Texturale Parameter	37
1.3.4 Feature Selection, Modelle und maschinelles Lernen	43
1.4 Zielsetzung	45
2 Material und Methoden	46
2.1 Studiendesign.....	46
2.1.1 Patientenkollektiv	46
2.1.2 Bildgebung	47
2.1.3 Therapie	47
2.1.4 Bildanalyse.....	47

2.1.5	Parameterauswahl	49
2.2	Konventionelle Parameter und Heterogenitätsparameter	50
2.2.1	First Order Parameter (Histogram Based)	50
2.2.2	Second Order Parameter (GLCM-Based)	52
2.2.3	Higher Order Parameter (GLRLM, GLSZM, NGTDM-Based).....	55
2.2.4	Statistik.....	59
3	Ergebnisse	61
3.1	Übersicht und deskriptive Statistik.....	61
3.2	Vergleich der Gruppen G1 und G3.....	63
3.3	Vergleich der Gruppen G2 und G3.....	68
4	Diskussion	76
4.1	Interpretation der Ergebnisse	76
4.2	Vergleich mit anderen Studien	78
4.3	Praktischer Nutzen/ Ausblick.....	81
4.4	Methodenkritik.....	82
5	Zusammenfassung.....	84
6	Anhang	85
7	Abbildungsverzeichnis	87
8	Tabellenverzeichnis	89
9	Literaturverzeichnis	90
10	Danksagung.....	98

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AQ	Absolute Quantisierung
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CgA	ChromograninA
CT	Computertomographie
COV	Coefficient of Variation
CUP	Carcinoma of Unknown Primary
DLBR	Deep Learning Based Radiomics
EC	Enterochromaffine Cells
ECL	Enterochromaffin-Like Cells
EEC	Enteroendocrine Cells
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
FBP	Filtered Back Projection
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-PET
FHWM	Full Width at Half Maximum
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer Neuroendokriner Tumor
GLCM	Grey Level Co-Occurrence Matrix
GLNU	Grey Level Non-Uniformity
GLRM	Grey Level Run-Length Matrix
GLSZM	Grey Level Size Zone Matrix
HGRE	High Grey Level Run Emphasis
HGZE	High Grey Level Zone Emphasis
HU	Hounsfield Units
IBSI	Image Biomarker Standardisation Initiative
ITH	Intratumor Heterogeneity
KeV	Kiloelektronenvolt
KI	Konfidenzintervall
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

LGRE	Low Grey Level Run Emphasis
LGZE	Low Grey Level Zone Emphasis
LOR	Line of Response
LRE	Long Run Emphasis
LRHGE	Long Run High Grey Level Emphasis
LRLGE	Long Run Low Grey Level Emphasis
LZE	Long Zone Emphasis
LZHGE	Long Zone High Level Grey Emphasis
LZLGE	Long Zone Low Grey Level Emphasis
MANEC	Mixed adeno-endocrine Carcinoma
MEN1	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MiNEN	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasms
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic Tumor Volume
NEC	Neuroendocrine Carcinoma
NEN	Neuroendocrine Neoplasm
NET	Neuroendokriner Tumor
NGDTM	Neighborhood Gray-tone Difference Matrix
NSCLC	Non Small Cell Lung Carcinoma
NSE	Neurospezifische Enolase
OS	Overall Survival
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pNET	Pankreatischer Neuroendokriner Tumor
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie
PVE	Partialvolumen-Effekt
RLNU	Run Length Non-Uniformity
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RQ	Relative Quantisierung
SRE	Short Run Emphasis
SRHGE	Short Run High Grey Level Emphasis

SRLGE	Short Run Low Grey Level Emphasis
SRS	Somatostatinrezeptorszintigraphie
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
SUV	Standardized Uptake Value
SZE	Short Zone Emphasis
SZHGE	Short Zone High Grey Level Emphasis
SZLGE	Short Zone Low Grey Level Emphasis
TLG	Total Lesion Glycolysis
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organisation
ZLNU	Zone Length Non-Uniformity
ZP	Zone Percentage

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren

1.1.1 Definition und Überblick

Erste Beschreibungen von Neuroendokrinen Tumoren (NET) gehen auf bedeutende Pathologen wie Theodor Langhans und Otto Lubarsch im 19. Jahrhundert zurück.

Jedoch erst im Jahre 1907 gelang es dem Pathologen Siegfried Oberndorfer erstmals die damals unbekannt Tumorart von anderen Neoplasien zu unterscheiden und deren Charakteristika herauszuarbeiten. Anfangs nahm Oberndorfer noch an, dass diese ausschließlich benigne seien und bezeichnete seine Entdeckung als „Karzinoid“. Seine Einschätzung, dass NET ausschließlich benigne seien, revidierte Oberndorfer jedoch 1929, als er erstmals eine Metastasierung eines NET feststellte (Modlin et al. 2004).

Neuroendokrine Tumoren stellen eine sehr heterogene Gruppe unter den gastrointestinalen Tumoren dar und sind mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 2/100.000 als eher selten anzusehen (Oberg u. Castellano 2011). Nichtsdestotrotz konnte man in den letzten Jahrzehnten in den USA einen bemerkenswerten Anstieg der Inzidenz feststellen, diese steigerte sich von 1975-2004 um ca. 500 % (Yao et al. 2008). Einen Teil dieses rasanten Anstiegs schreibt man auch der über die Jahre verbesserten Sensitivität der Diagnoseverfahren zu.

NET entwickeln sich aus Zellen des neuroendokrinen Systems. Der Begriff „neuroendokrin“ wird abgeleitet von der Eigenschaft dieser Zellen, auf einen elektrischen Reiz hin Hormone auszuschütten und, ähnlich wie Nervenzellen, gewisse Proteine wie ChromograninA, Synaptophysin und Neuro-Specific Enolase, zu sezernieren. Aktuell bedarf es der folgenden drei Eigenschaften zur Charakterisierung einer Neuroendokrinen Zelle:

1. Die Produktion von Neurotransmittern, Neuromodulatoren oder neuropeptid Hormonen;
2. Die Anwesenheit von Vesikeln mit dichtem Kernbereich (Dense Core Vesicles), welche durch Exozytose die Zelle verlassen;
3. Die Abwesenheit von Axonen und Synapsen (Tan u. Tan 2011).

NET können sich in nahezu jedem Organ manifestieren, jedoch fällt der Großteil mit einer Häufigkeit von 62-67 % auf das gastroenteropankreatische und das bronchopulmonale System (22 %-27 %). 12-22 % der Patienten weisen bei der Diagnose bereits Metastasen auf (Taal u. Visser 2004).

Die größte Gruppe der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) lässt sich weiter in Untergruppen unterteilen, je nachdem in welchem Teil des gastroenteropankreatischen Systems der Tumor auftritt. Die Überlebensrate der GEP-NET hängt stark vom Grading und Staging ab, verglichen mit Adenokarzinomen an entsprechenden Stellen kann die Prognose jedoch als gut eingestuft werden.

Tab. 1: Relative Häufigkeit von neuroendokrinen Neoplasien nach Ursprungsort (Klöppel 2017)

Organsystem	Anteil in %
Gastroenteropankreatisches System	70
Respiratorisches System	25
Andere	5

1.1.2 Biologie und Histologie und Labordiagnostik

Im Oberflächen- und Drüsenepithel von Magen, Dünn -und Dickdarm, Gallenweg und Pankreasgängen kommen verstreut zahllose, schätzungsweise 3 Milliarden, endokrine Zellen vor, deren Gesamtheit das gastroenteropankreatische endokrine Einzelsystem (GEP) bilden. Hier gibt es ca. 15 verschiedene endokrine Zelltypen, sogenannte enteroendokrine Zellen (EEC), die alle jeweils ein bestimmtes Hormon bilden, welches weitestgehend nur lokal wirkt. Diese Zellen regeln mit der Ausschüttung von spezifischen Hormonen, wie zum Beispiel Gastrin bei G-Zellen, bestimmte Vorgänge, vor allem aber die Verdauung, und besitzen neben einer sekretorischen auch eine rezepptive Komponente (Welsch u. Deller 2010, 374). EEC sind in ihrem Vorkommen strikt auf die Mukosa bezogen, und bilden dort gerade einmal ca. 1 % der Epithelzellen (Gunawardene et al. 2011).

Es existieren mindestens 13 verschiedene Arten von EEC, die allesamt bioaktive Peptide oder Amine sezernieren, wie z.B. Serotonin, Somatostatin, Histamin und Gastrin. Die Sekrete werden in sogenannten „Large Dense-Core-Vesicles“ und „Small Synaptic-like Vesicles“ gespeichert. Die Proteine dieser Vesikel, speziell ChromograninA (CgA) und Synaptophysin, dienen darüber hinaus als Marker für Neuroendokrine Zellen. CgA fungiert als Vorläufer von verschiedenen Peptiden wie Vasostatin-1 oder Parastatin und moduliert die Bildung von sekretorischen Vesikeln (Modlin et al. 2008).

Die Sekretion der Hormone wird über G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Ionenkanal-Rezeptor und Tyrosinkinase-Rezeptoren ausgelöst. Peptidhormone, welche kontrolliert sezerniert werden, werden in Sekretionsgranula (Large Dense-Core Secretory Granules) gespeichert, die sich vom trans-Golgi-Netzwerk abkapseln, wo die Prohormone und Peptide gespeichert sind.

Unter den EEC befinden sich spezialisierte Epithelzellen, welche vom Entoderm abstammen, und als enterochromaffine Zellen (EC) bezeichnet werden. Diese kommen verstreut im Gastrointestinaltrakt vor und produzieren vor allem Serotonin, welches auch als 5-hydroxytryptamin (5HT) bezeichnet wird.

Es wurde gezeigt, dass EC-Zellen etwa 70 % der EEC im proximalen Kolon ausmachen und etwa 40 % aller EEC im Rektum.

Tab. 2: Neuroendokrine Zellen im Gastrointestinaltrakt und Pankreas (Carlini 2018)

Zelltyp	Produzierte Hormone	Lokalisation
Alpha	Glucagon	Pankreas
Beta	Insulin	Pankreas
EC	Serotonin	Magen, Dünndarm, Pankreas, Appendix, Kolon, Rektum
ECL	Histamin	Magen
G	Gastrin	Magen, Duodenum
I	Cholecystokinin	Dünndarm

Zelltyp	Produzierte Hormone	Lokalisation
K	Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid	Dünndarm
L	Glucagon-like peptide 1	Rektum, Dünndarm
M	Motilin	Dünndarm
N	Neurotensin	Dünndarm
P/D1	Ghrelin	Magen, Dünndarm, Appendix, Kolon
PP	Pankreatisches Hormon	Pankreas
S	Sekretin	Dünndarm, Pankreas
D1	Vasoaktives pankreatisches Peptid	Pankreas, Magen, Dünndarm, Appendix, Kolon, Rektum

EC: Enterochromaffin Cell; ECL: Enterochromaffin-Like Cell

Ihren Namen verdanken diese stark granulierten Zellen zum einen ihrem Vorhandensein im Darm und zum anderen ihrer Fähigkeit, Farbstoffe, speziell Chromsalze, zu binden und sich dadurch intensiv zu färben (Christie 1955).

Neben den EC gibt es eine weitere Zellart, die in der Mucosa des Magens gefunden werden kann, und zwar die Histamin-produzierenden ECL (Enterochromaffin-like) Zellen. Diese Zellen befinden sich immer in der Nähe der Parietal-Zellen des Magens (Carlini 2018a, 3–8).

Über die Kanzerogenese von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) ist wenig bekannt und lediglich einzelne Vorgänge konnten mosaiksteinartig dargestellt werden. Die enterochromaffinen Zellen des Magenfundus interagieren so beispielsweise mit den G-Zellen des Antrums, welche daraufhin Gastrin produzieren und somit die Histamin-produzierenden Enterochromaffin-like-Zellen aktivieren. Histamin aktiviert zusammen mit Gastrin die Parietalzellen des Magenfundus und führt zur Säureproduktion. Ein Untergang der Parietalzellen, beispielsweise durch eine Gastritis, führt daher zu einer geringeren Säureproduktion und einer erhöhten Gastrinkonzentration. Infolge eines Rückkopplungseffekts resultiert dies in einer Proliferation von Enterochromaffin-like Zellen und kann somit Boden

von Neoplasien, nach dem klassischen Muster Hyperplasie, Dysplasie, Neoplasie sein (Modlin et al. 2008).

Die Zellen, aus welchen die GEP-NEN entstehen, haben ihren Ursprung in gastrointestinalen Stammzellen, welche in der Lage sind zu neuroendokrinen Zellen, hier speziell zu Enterochromaffin-like Zellen, zu differenzieren (Klöppel 2017).

Abhängig vom Klassifikationssystem unterscheidet man zwischen histologisch gut differenzierten, niedrige Proliferationsraten aufweisenden NET (Neuroendokrine Tumoren) und histologisch schlecht differenzierten, hohe Proliferationsraten aufweisenden NEC (Neuroendokrine Karzinome). NET zeichnen sich neben dem langsamen Wachstum, durch die Produktion von Peptidhormonen und die Assoziation mit vererblichen Tumorsyndromen aus. Sie exprimieren zudem Somatostatin-Rezeptoren (SSTR). NEC hingegen sind schnell wachsende, aggressive Neoplasmen, die weder Hormone produzieren, noch einem vererblichen Syndrom zugeordnet werden können. Diese Dichotomie lässt sich darüber hinaus anhand genetischer und klinischer Merkmale weiter untermauern (Klöppel 2017).

Es ist darüber hinaus wahrscheinlich, dass die „well-differentiated“ (WD) und „poorly-differentiated“ (PD) NEN sich aus unterschiedlichen Vorläuferzellen entwickeln (vgl. Abb.1). Embryologische Untersuchungen haben ergeben, dass neuroendokrine Zellen des Darms und des Pankreas aus entodermalen Stammzellen unter dem Einfluss bestimmter Transkriptionsfaktoren wie MATH1, PDX1, CDX2, NGN3, ISL1 entstehen. Gleichwohl haben Untersuchungen an WD-pNET ergeben, dass die Expression der Transkriptionsfaktoren sich je nach der Art des exprimierten Hormons des NET unterscheidet. Dies lässt darauf schließen, dass ein etwaiges Mutationsereignis erst nach einer hormonellen Programmierung der sich entwickelnden entodermalen Zelle auftreten kann (Klöppel 2017).

Diese Theorie wird durch genetische Untersuchungen an beiden NEN-Gruppen gestützt. Bei der Analyse von NEN des Pankreas und Duodenums beim MEN1-Syndrom wurde herausgefunden, dass eine hyperplastische hormonell vorprogrammierte neuroendokrine Zelle, welche die Keimbahnmutation des MEN1-Gens (Fehlen der Region 11q13 auf Chromosom 11) aufweist, eine „well-differentiated low-grade NEN“ (WD-NEN) mit malignen Eigenschaften entstehen lässt, sobald der Verlust des MEN1 Genlokus im zweiten

Allel auftritt. Das bedeutet, dass ein einziges Mutationsereignis bei einer vorprogrammierten Zelle hier einen NET zur Folge haben kann. Im Gegensatz dazu ist bei „poorly-differentiated NEN“ (PD-NEN) die Ursprungszelle wahrscheinlich der intestinalen Stammzelle sehr ähnlich, welche durch bspw. p53 Mutationen zu einer „poorly-differentiated, high-grade NEN“ wird (Anlauf et al. 2007).

In sporadisch auftretenden WD-NEN des Pankreas sind die häufigsten Mutationen im MEN1-Gen (35-40 %) und den sich gegenseitig ausschließenden DAXX- (Death-Domain Associated-Protein) oder ATRX-Genen (Alpha-Thalassemiamental Retardation Syndrome) zu finden (ca. 40 %). Bei den mTOR Pathway-Genen kommen Mutationen in 15 % der Fälle entweder in DEPDC5 oder in PTEN und TSC2 vor. Darüber hinaus scheinen DAXX/ATRX Mutationen alternative Telomerlängen und chromosomale Instabilität zu befördern (Klöppel 2017).

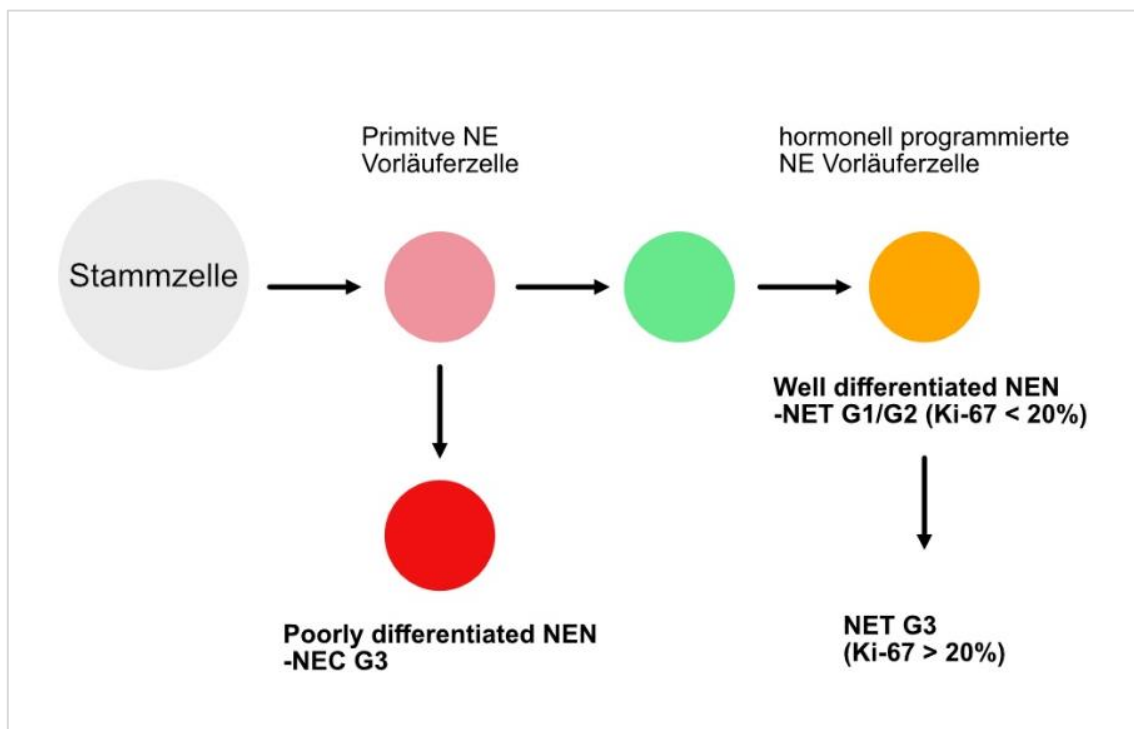


Abb. 1: Zellulärer Ursprung von pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (in Anlehnung an Klöppel 2017)

Abschließend kann man festhalten, dass üblicherweise ausschließlich WD-NET bei Syndromen wie MEN1 oder von-Hippel-Lindau-Syndrom entstehen. Darüber hinaus weisen

die WD-NETs nur selten eine Änderung in den Genen TP53 und RB auf welche typischerweise bei PD-NEC zu finden sind (David S. Klimstra et al. 2015). Ebenso fehlen ihnen die Genveränderungen, die bei WD-NEN in den MEN1, DAXX/ATRX, and mTOR Genen typischerweise auftreten (Yachida et al. 2012).

Diese Indizien deuten allesamt daraufhin, dass es sich bei PD-NEC und WD-NET um zwei völlig verschiedene Tumorentitäten handelt (Klöpffel 2017).

Histopathologisch zeigen die NET als gut differenzierte NEN ein typisch „endokrines Baupattern“ mit solid-nestförmigen, trabekulärem, glandulärkribriformen oder ballenartigen Mustern. Die Zellen sind eosinophil und haben nur selten ein helles Zytoplasma. Die schlecht differenzierten NEN, also die NEC, zeigen meist solide großflächige Muster, oft mit Nekrosezonen. In der kleinzelligen Variante besitzen die Kerne ein dichtes Chromatin ohne deutlichen Nukleolus, in der großzelligen Variante tragen die Kerne einen deutlichen Nukleolus innerhalb eines aufgelockerten Chromatins umgeben von einer deutlichen Kernmembran.

1.1.2.1 Labordiagnostik

Der Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung erfolgt durch immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen Synaptophysin und ChromograninA (CgA). Die Peptid-Hormon produzierenden Zellen weisen somit die gleichen Marker auf wie neuronale Zellen, daher auch der Name „Neuroendokrin“.

CgA ist ein saures Glykoprotein und stellt den wichtigsten Tumormarker für NET aller Lokalisationen dar. CgA, das physiologisch in sekretorischen Granula neuroendokriner und neuraler Zellen vorkommt, wird gemeinsam mit Peptidhormonen, Neuropeptiden und Katecholaminen sezerniert. Es besitzt eine hohe Sensitivität (50-90 %) und Spezifität (83-99 %) und eignet sich daher besonders als Verlaufsparemeter, da CgA-Spiegel und Tumormasse, insbesondere bei hepatischer Tumormasse, korrelieren (Knösel et al. 2017a, 168). Es gilt jedoch zu beachten, dass es eine Reihe von Ursachen gibt, die falsch-positive Ergebnisse hervorrufen, wie zum Beispiel eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder eine ECL-Hyperplasie des Magens bei chronisch-atrophischer Gastritis. Weitere Möglichkeiten für falsch hohe CgA-Werte können Niereninsuffizienz und Morbus Parkinson sein.

Die Nahrungsaufnahme hat ebenfalls Einfluss auf die CgA-Spiegel, weshalb der Patient bei der Bestimmung möglichst nüchtern sein sollte (Knösel et al. 2017a, 168).

Einen weiteren Marker stellt die neuronenspezifische Enolase (NSE) dar, welche ein Enzym des Glukosestoffwechsels ist und physiologisch in Nervenzellen des Gehirns und des peripheren Nervengewebes, sowie in neuroendokrinen Geweben vorkommt. NSE ist bei 30-50 % aller NEN-Patienten erhöht, jedoch sind Sensitivität und Spezifität mit jeweils 38 % und 73 % deutlich dem CgA unterlegen. Nichtsdestotrotz kann ein erhöhter NSE-Spiegel beim Einschätzen der Prognose und dem Therapieansprechen von NEN-Patienten eine Rolle spielen. Die NSE ist vor allem bei aggressiveren NEN-Tumoren erhöht, sodass hier eine Bestimmung indiziert sein kann (Knösel et al. 2017a, 168–169).

Der Nachweis von Synaptophysin muss in allen NEN positiv sein, da dieses Protein dauerhafter Bestandteil der synaptischen (kleinen) Vesikel ist, welche unabhängig vom Hormongehalt in allen neuroendokrinen Zellen vorkommen. Hingegen ist CgA ein Bestandteil der (großen) Vesikel, die Hormone enthalten. Da die Hormonspeicherung je nach Differenzierungsgrad variabel ist, kann bei kleinzelligen NEC zum Beispiel der Nachweis auf CgA nur sehr schwach ausfallen (Knösel et al. 2017b, 160).

1.1.2.2 Somatostatin-Rezeptoren

Die meisten GEP-NETs überexprimieren Somatostatinrezeptoren (SSTR), von denen insgesamt fünf verschiedene existieren. Hierbei handelt es sich um Rezeptoren für den Liganden Somatostatin, ein Peptidhormon, welches von neuroendokrinen, inflammatorischen und Immunzellen produziert wird. Diese Rezeptoren stellen allesamt transmembrane G-Protein-Rezeptoren dar.

Ursprünglich hatte man Somatostatin als Peptidhormon, welches vom Hypothalamus produziert wird, identifiziert, dessen Aufgabe darin besteht, die Ausschüttung von Wachstumshormon und anderen sekretorischen Proteinen zu unterdrücken. Darüber hinaus kennt man heute auch weitere Funktionen. So dient Somatostatin in den meisten Fällen zur Unterdrückung von physiologischen Prozessen, wie etwa der endokrinen und exokrinen Sekretion, der Modulation der Neurotransmission kognitiver Vorgänge, Unterdrückung von intestinaler Motilität, der Absorption von Nährstoffen und der vaskulären

Kontraktilität. Daneben hat es auch einen wichtigen Einfluss auf die Zellproliferation, sowohl von normalen, als auch von Tumorzellen (Benali et al. 2000).

Unter den fünf Somatostatin-Rezeptoren ist SSTR2 derjenige, der am häufigsten von NEN überexprimiert wird, was auch seine herausragende Bedeutung als Target in der Nuklearmedizin erklärt (Oberg u. Castellano 2011).

1.1.3 Klassifikation, Grading und Staging

Wie oben bereits erwähnt handelt es sich bei NEN um eine äußerst heterogene Gruppe von Tumoren. Die einhergehenden Mechanismen und Ursachen der verschiedenen Tumorentitäten sind von Organ zu Organ unterschiedlich. Es folgt eine grobe Einteilung (Knösel et al. 2017b, 164–166)

NEN des Magens

Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um die größte Gruppe von gastroenteropankreatischen NEN. Diese lässt sich weiter in 4 verschiedene Untergruppen aufteilen, welche aufsteigend nach dem Grading bzw. der Aggressivität sortiert sind.

Typ 1

Typ 1 stellt gleichzeitig die größte Gruppe unter den NEN des Magens dar. Hierbei handelt es sich um funktionell inaktive, gut differenzierte Tumoren, welche aus ECL-Zellen des Magenkorpus hervorgehen. Die Ursache liegt hierbei in einer durch chronisch-atrophische Autoimmun-Gastritis ausgelösten Zell-Hyperplasie. Diese wird durch die damit einhergehende Hypergastrinämie induziert. Aufgrund ihrer geringen Größe bei früher Diagnosestellung, können sie endoskopisch abgetragen werden und haben daher eine hervorragende Prognose.

Typ 2

Hierbei handelt es sich um multiple ECL-Zell NET mit dem Grading G1, welche beim MEN1-Syndrom und Zollinger-Ellison-Syndrom bei duodenalem Gastrinom auftreten. Die Behandlung ist abhängig von der Größe der Tumoren und der Grunderkrankung.

Typ 3

Dieser umfasst sporadisch und solitär auftretende ECL-NET mit dem Grading G1/G2, die nicht mit einer Typ-A-Gastritis oder einer Hypergastrinämie assoziiert sind. Da die Tumoren meist größer als 2 cm sind, ist hier eine Resektion indiziert.

Typ 4

Typ 4 umfasst sporadisch und solitär auftretende NEC G3, die nicht mit einer Typ-A-Gastritis oder einer Hypergastrinämie assoziiert sind. Da die NEC bei Diagnosestellung meist schon metastasiert haben, haben diese eine sehr schlechte Prognose.

NEN des Duodenum

Es kommen sowohl funktionelle, wie auch nicht-funktionelle NET im Duodenum vor. Bei den klinisch funktionellen NET handelt es sich um Gastrinome, die zu einem Zollinger-Ellison-Syndrom führen. Sie entstehen sporadisch oder im Rahmen eines MEN1-Syndroms (ca. 30 %)

Die duodenalen Gastrinome verhalten sich bezogen auf ihre Größe, deutlich unterschiedlich in Bezug auf andere GEP-NET. Hier liegt, trotz Beschränkung des Primarius auf Mucosa und Submucosa, bei Diagnosestellung oft bereits eine Metastasierung der regionalen Lymphknoten vor. Die Metastasen werden dann häufig fälschlicherweise als Primarien angesehen, vor allem wenn sie dicht am Pankreas lokalisiert sind. Trotz der frühen Metastasierung, haben Gastrinompatienten, aufgrund des sehr langsamen Tumorwachstums eine 10-Jahres-Überlebensrate von 84 %.

NEN des distalen Jejunums und Ileums

NET des Ileums kommen vor allem im terminalen Abschnitt des Ileums vor und treten meist multipel auf (25-40 %). Sie gehen aus EC-Zellen hervor, produzieren Serotonin und haben das Grading G1. Trotz geringer Größe durchbrechen sie die Muscularis propria und befallen die regionalen Lymphknoten.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 50 und 60 %, beim Auftreten von Lebermetastasen sinkt sie auf 35 %.

NEN des Appendix

NET des Appendix stellen die zweithäufigste Form von GEP-NET dar. Sie sind meist in der Appendixspitze lokalisiert und sind immunhistochemisch Serotonin positiv. Typischerweise sind sie ein bis zwei Zentimeter groß. Obwohl sie nahezu die komplette Appendixwand durchsetzen, sind sie nicht angioinvasiv. Die Prognose ist daher als günstig anzusehen.

NEN des Kolons und Rektums

Bei NEN des Kolons handelt es sich meist um großzellige NEC G3, welche zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits metastasiert haben und eine dementsprechend ungünstige Prognose aufweisen.

Rektale NET sind meist Zufallsbefunde und werden im Rahmen einer Koloskopie als kleine, bewegliche submuköse Tumoren entdeckt. Die Prognose hängt stark von der Größe der Tumoren und der Infiltration der Muscularis Propria ab. Während NET unter 1 cm keine Infiltration aufweisen und eine exzellente Prognose haben, haben rektale NET der Größe 1-2 cm in 5 % der Fälle in die regionalen Lymphknoten metastasiert. Ab einer Tumorgöße von >2 cm und einer Infiltration der Lamina Muscularis Propria liegt sogar in 70 % der Fälle eine lymphogene Metastasierung vor. Rektale NEC kommen nur äußerst selten vor.

NEN des Pankreas

Die meisten NEN des Pankreas stellen gut differenzierte NET dar, von denen rund 50 % funktionell aktiv sind. Diese lassen sich abhängig von Ihrer klinischen Symptomatik und Hormonproduktion weiter aufteilen.

Insulinome sind die am häufigsten vorkommenden funktionellen NET des Pankreas, die sich in den meisten Fällen benigne verhalten. Pankreatische Gastrinome sind meist größer als 2 cm und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu 60 % metastasiert.

Nicht-funktionelle NET werden entweder aufgrund ihrer Größe und den damit einhergehenden Symptomen entdeckt, oder im Rahmen eines Zufallsbefundes. NEC des Pankreas sind sehr selten.

Klassifikation nach World Health Organisation (WHO)

Da der Großteil des Patientenkollektivs dieser Arbeit an GEP-NET leidet, soll hier ein Fokus auf genau diese Tumorentitäten gelegt werden. Dieses Themengebiet wird selbst von Fachkreisen als sehr dynamisch und unübersichtlich beschrieben, da fast jährlich neue Ausbesserungsvorschläge seitens der verschiedenen Gesellschaften (hauptsächlich ENETS und AJCC) eingebracht und diskutiert werden.

In den vergangenen Jahrzehnten gab es jedoch viele Versuche, die äußerst heterogene Gruppe von neuroendokrinen Tumoren in einem einheitlichen Klassifikationssystem abzudecken. Seit 1980 versucht die WHO eine praktische Handhabe zu etablieren, welche den geforderten Kriterien zur Klassifikation von NET der unterschiedlichen wissenschaftlichen Gesellschaften gerecht wird.

Der erste Versuch mit der WHO Klassifikation von 1980 stiftete jedoch viel Verwirrung unter den Pathologen, da alle NET bis auf solche in der Lunge (pNET) als Karzinoid bezeichnet wurden und somit fälschlicherweise häufig mit dem Karzinoid-Syndrom in Zusammenhang gebracht wurden, welches durch die Trias Diarrhoe, Flush und Hedinger-Syndrom charakterisiert wird (Chang et al. 2007). Daraufhin wurde erstmals ein Drei-Stufen-System eingeführt, welches folgende Termini beinhaltet:

1. Well-differentiated neuroendocrine tumor with probably benign behavior (WDET)
2. Well-differentiated neuroendocrine tumor with uncertain behavior (WDEC);
3. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma with high-grade malignant behavior (PDEC) (Klöppel 2011).

Jedoch wurde die WHO 2000 Klassifikation für NET überwiegend von Institutionen in der EU akzeptiert, nicht aber von solchen in den USA. Die Gründe hierfür waren, dass Informationen über Staging in dem Grading eingebunden wurden, ein zu komplexes klinisch-pathologisches Klassifikationsschema und das Vorhandensein der Kategorie „Uncertain Behaviour“. Zusätzlich stieß die Tatsache, weiterhin an dem Terminus „Karzinoid“ festzuhalten, der eine Gutartigkeit der Erkrankung impliziert, in den USA nicht auf Anklang (Bosman 2010, 13).

Erst mit der WHO Klassifikation von 2010 gelang es, diese Kluft weitgehend zu überwinden (vgl. Tab. 3). Dies gelang dadurch, dass man folgende Annahmen berücksichtigte: (1) Tumoren unterscheiden sich, je nach Herkunft des Tumors; (2) Tumoren unterscheiden sich in ihrem Differenzierungsgrad; (3) NETs haben malignen Charakter (Bosman 2010, 13) Von nun an wurden alle Tumoren als NEN bezeichnet und das Hauptunterscheidungsmerkmal der Zellproliferation in Form von Mitotic-Count und Ki-67 Index fand Einzug in das System. Dies bezieht sich allerdings nur auf GEP-NET.

Neuroendokrine Tumoren der Lunge, welche die zweitgrößte Gruppe unter den NET darstellen, unterliegen einem anderen Klassifikationsschema, welches zuletzt 2004 von der WHO aktualisiert wurde. Dieses Schema unterteilt die NET der Lunge in 4 Kategorien: (1) Typical Carcinoid (TC); (2) Atypical Carcinoid; (3) Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNC); (4) Small Cell Carcinomas (SCC)

Tab. 3: Nomenklatur in verschiedenen WHO Klassifikationen (Rindi et al. 2010)

Type of NET	Well diff.	Moderately diff.	Poorly differentiated	Mixed
GEP-NET				
WHO 2000	WD NET	WD NEC	PD NEC (small/ large cell)	MEEC
WHO 2010	NET G1	NET G2	NEC (small/ large cells) (G3)	MANEC
Lung				
WHO 2004	Typical Carcinoid (G1)	Atypical carcinoid (G2)	Small cell lung carcinoma (G3) Large cell NE carcinoma (G3)	Combined Carcinoma

Abkürzungen: MEEC: mixed exocrine endocrine Carcinoma; MANEC: mixed adeno-endocrine Carcinoma

Das „National Comprehensive Cancer Network“ forderte 2015 darüber hinaus, dass Differenzierungsgrad, Ki-67-Labeling-Index und Mitotic Count im pathologischen Befund der

GEP-NET berücksichtigt werden müssen. Damit im Einklang steht die Tatsache, dass der histologische Differenzierungsgrad nicht immer mit dem klinischen Verhalten von NETs übereinstimmt. Beispielsweise kann ein histologisch als low-grade erscheinender Tumor ein hoch aggressives Verhalten mit schnellem Wachstum und hohem Ki-67-Labeling-Index aufweisen, wie das eines high-grade Tumors (Farrell et al. 2014).

Das Grading G3 dürfe sich also nicht nur auf die Gruppe „poorly differentiated“ beziehen, da daraus unter Umständen die falschen Rückschlüsse auf die Therapie gezogen würden. So könne es sein, dass gut differenzierte G3 NET nicht gut auf Chemotherapeutika ansprechen, die sonst bei G3 NEC angewandt werden (Klimstra et al. 2010).

Dies führte 2017 schließlich zu einer weiteren Änderung des WHO-Schemas, welches sich aber vorerst nur auf pankreatische NEN bezieht (vgl. Tabelle 4). Von nun an können beide Gruppen, „well-differentiated“ und „poorly-differentiated“ das Grading G3 beinhalten (Choe et al. 2019).

Was den Gastrointestinaltrakt anbelangt, so wurde das Klassifikationssystem seit 2010 nicht überarbeitet. Derzeit finden jedoch Bemühungen statt, ein neues System auch für den Gastrointestinaltrakt zu etablieren. Anlass dazu sind unter anderem Berichte über gastrointestinale G3 NET, welche jedoch wesentlich seltener in Erscheinung treten, als im Pankreas. Voraussichtlich wird sich hier auch das 3-Stufen-System für NET durchsetzen (Rindi et al. 2018).

Eine weitere Überarbeitung stellt die neue Nomenklatur für MANEC (Mixed Adeno-Neuroendocrine Carcinoma) dar, welche in MiNEN (Mixed Endocrine Non-Endocrine Neoplasm) geändert wurde, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass es sich bei MiNEN nicht ausschließlich um maligne Karzinome mit hohem Grading handeln muss. Außerdem muss es sich bei der non-endokrinen Komponente nicht unbedingt um ein Adenokarzinom handeln, es können beispielsweise ebenso Azinuszellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome vorkommen (Choe et al. 2019).

Tab. 4: Vergleich WHO Klassifikation 2010 zu 2017 (Choe et al. 2019)

WHO 2010	Mitoses/10 HPF	Ki-67 Index	WHO 2017	Mitoses/10 HPF	Ki-67 Index
Well-differentiated NENs			Well-differentiated NENs		
NET grade 1	<2	<3	NET grade 1	<2	<3
NET grade 2	2-20	3-20	NET grade 2	2-20	3-20
			NET grade 3	>20	>20
Poorly-differentiated NENs			Poorly-differentiated NENs		
NEC (small-cell or large-cell) grade 3	>20	>20	NEC grade 3 Small Cell Large Cell	>20	>20
MANEC			MiNEN		

Abkürzungen: MINEN: mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasm; MANEC: mixed adeno-endocrine Carcinoma

1.1.3.1 Grading

Ein Hauptpfeiler im 2010 WHO-Klassifikationssystem für GEP-NEN ist die Bestimmung der Proliferationsaktivität der NEN, was gemeinhin als „Grading“ bezeichnet wird. In der 2010 WHO Klassifikation herrschte viel Verwirrung über die Unterschiede zwischen den Begrifflichkeiten „Differenzierung“ und „Grading“. Differenzierung bezieht sich auf die morphologische Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe. Grading hingegen bezieht sich auf die Aggressivität des Tumors mit Bezug auf die Geschwindigkeit der Ausbreitung im Körper (Choe et al. 2019).

Per Definition sind Differenzierung und Grading also zwei voneinander unabhängige Kriterien, was jedoch in dem WHO 2010 Klassifikationssystem für GEP-NET, wie oben bereits erwähnt, nicht zu Geltung kommt. Danach werden NEN in die zwei Gruppen „well-

differentiated“ mit den Grading G1 und G2 (werden in 84 % der Fälle diagnostiziert), und „poorly-differentiated“ mit dem Grading G3 (werden in 6-8 % der Fälle diagnostiziert) eingeteilt, es findet somit eine Vermischung von Grading und Differenzierung statt.

Dies stellt insofern ein Problem dar, als dass jüngste Untersuchungen ein häufigeres Vorkommen von „well-differentiated“ G3, als das von „poorly differentiated“ G3 Tumoren, ergaben. Da sich die Therapieoptionen von NET und NEC grundlegend voneinander unterscheiden, ist eine möglichst genaue Einteilung wünschenswert (Coriat et al. 2016).

Laut WHO kann zur Bestimmung der Proliferationsaktivität entweder die Zahl der Mitosen auf 10 HPF (10 high Power Fields = 2mm²) oder alternativ mit Immunhistochemie für MIB-1/Ki-67 der Proliferationsindex in % ermittelt werden. Aus Praktikabilitätsgründen hat sich die immunhistochemische Erfassung des Proliferationsindex mit MIB/Ki-67 bewährt, da sich die MIB-1-positiven Zellen besser zählen und in einer Biopsie ermitteln lassen (Knösel et al. 2017b, 160). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Ki-67 Index sowohl genauer, als auch besser reproduzierbar ist (Khan et al. 2013).

Grundsätzlich kann ein Grading sowohl am Primärtumor, als auch an Metastasen vorgenommen werden, was jedoch eine mögliche intratumorale Heterogenität (ITH) nicht berücksichtigt (Vgl. Kapitel 1.3.1.). Seitens der Leitlinie gibt es keine Vorschriften an welcher Stelle eine Biopsie entnommen werden sollte und wie viele histologische Schnitte für eine Ki-67-Feststellung benötigt werden, da die Datenlage bisher nicht eindeutig ist (Grillo et al. 2016).

Die herausragende Bedeutung der immunhistochemischen Verfahren bezogen auf das Grading, ist jedoch nur bei GEP-NEN berücksichtigt. Bei pulmonalen NEN dient vor allem nach WHO 2004 die morphologische Beurteilung als Grading-Parameter, zusätzlich werden „Mitotic Count“ und „Necrosisassessment“ berücksichtigt. Hier bedarf es laut mehrerer Autoren ebenfalls einer Änderung (Rindi et al. 2014).

1.1.3.2 Staging

Um die Ausbreitung des Tumors im Organismus zu erfassen und eine darauf abgestimmte Therapiewahl zu treffen, bedarf es eines Stagings beziehungsweise einer Stadienbestimmung. Es existieren derzeit zwei Systeme von unterschiedlichen Gesellschaften, und

zwar von ENETS und AJCC/UICC, welche im Großteil Übereinstimmung zeigen, jedoch bei einigen Tumorentitäten, vor allem bei pankreatischen und Appendix NEN, unterschiedlicher Auffassung sind.

Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass das ENETS Staging-System, bezogen auf „Prediction of Outcome“ bei Pankreas NEN, dem UICC-System überlegen ist. 2017 sind die beiden Systeme jedoch weitestgehend aneinander angeglichen worden, und nur Magen, Appendix und Jejunum weisen noch leichte Unterschiede auf. Das AJCC/UICC-System ist allerdings nur auf „well-differentiated“ NEN ausgelegt, beim Vorliegen eines „poorly-differentiated NEC“, „mixed endocrine non-endocrine Tumors“ und „Goblet Cell Carcinoids“ wird auf ein Staging-System für epitheliale Karzinome verwiesen, während beim ENETS-System kein Unterschied zwischen „well-differentiated“ und „poorly-differentiated“ gemacht wird (Chai et al. 2018).

Das Staging erfolgt durch eine TNM-Stratifizierung, welche im Falle einer WHO Klassifizierung obligatorisch durchzuführen ist. Anhand der TNM-Einteilung kann dann eine Stadiengruppierung vorgenommen werden, welche den weiteren Therapieverlauf maßgeblich bestimmt.

1.2 Bildgebung und Bildverarbeitung

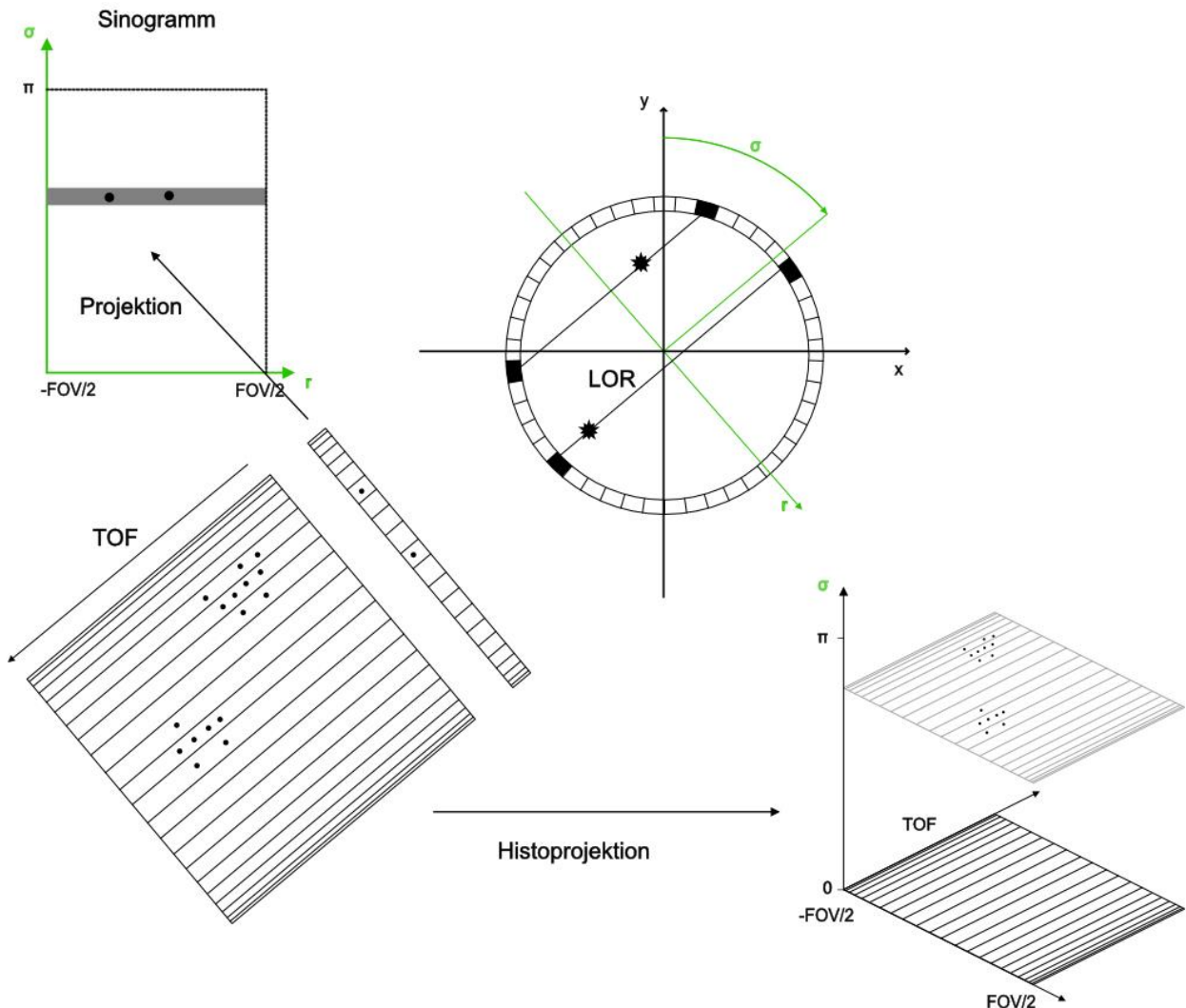


Abb. 2: Schematische Darstellung einer LOR im Detektorring. Die Abzisse des Sinogramms beinhaltet die Information über die Entfernung des Zerfallortes vom Zentrum des transaxialen Gesichtsfeldes (FOV) entlang des Radius r . Die Ordinate enthält die Winkelinformation bezogen auf die Vertikale Achse im FOV (in Anlehnung an Mix et al. 2018).

1.2.1 PET/CT

Funktionelle Bildgebung stellt heutzutage eine nicht mehr wegdenkbare Komponente in der Diagnostik von NETs dar, deren Kernaufgabe vor allem die Suche nach dem Primärtumor und der Nachweis von Metastasen darstellt. Die Diagnostik von NET erfolgt multimodal im Verbund mit Ultraschall, Endosonographie (EUS), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie nuklearmedizinischen Verfahren wie der

Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) und der Positronenemissionstomographie (PET) unter Verwendung von radioaktiv markierten Somatostatinanaloga (Tracer). Da die Patienten dieser Dissertation allesamt mit einem PET/CT untersucht wurden, soll hier kurz näher auf diese Untersuchungsmethode eingegangen werden.

PET macht sich zu Nutze, dass bei einem Beta⁺-Zerfall das vom Radiopharmakon emittierte Positron nur wenige Millimetern vom Zerfallsort entfernt, mit einem Elektron recombiniert und beide Teilchen ihre Energie in Form von zwei Gammastrahlen (0,511 MeV) in einem Winkel von 180° abgeben. Da beide Teilchen bei diesem Vorgang vernichtet werden, nennt man die dabei entstehende Strahlung Vernichtungsstrahlung bzw. Annihilationsstrahlung. Die beiden Gammaquanten treffen dann auf stationäre, ringförmig angebrachte Detektoren, die in einer Konvergenzschaltung miteinander verbunden sind (vgl. Abb. 2). Treffen nun zwei Gammaquanten zeitgleich (Zeitfenster ca. 10 Nanosekunden) auf die Detektoren, nennt man dies eine Koinzidenz und es wird eine „Line of Response“ (LOR) zwischen diesen beiden Detektoren konstruiert. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung der Koinzidenzen können dann, mit einer gewissen Ortsunschärfe, Rückschlüsse auf den Aufenthaltsort der Radiopharmakon-Moleküle geschlossen werden. Aus einer Vielzahl von Ereignissen entsteht somit ein Aktivitätsverteilungsmuster in sagittaler, transversaler und koronarer Schichtebene. Die Ortsunschärfe hängt von der mittleren kinetischen Energie des emittierten Positrons nach dem Zerfall ab. Haben die Positronen eine hohe kinetische Energie, legen sie eine längere Strecke vor ihrer Annihilation zurück, was zu einer größeren Ortsunschärfe führt.

Um bei den Aufnahmen eine möglichst hohe Auflösung zu erzielen, werden bei gängigen Geräten mehr als 9000 dieser Detektoren auf beispielsweise 24 Ringen entlang der Längsachse verbaut. Die Detektoren sind wiederum mit Photomultipliern verbunden, welche den Zweck haben, die eintreffenden Gammaquanten in ein elektrisches Signal umzuwandeln.

Bei einem klassischen PET-Gerät lassen sich die Aktivitätsanreicherungen jedoch nicht immer gut anatomisch lokalisieren. Die Ortsauflösung beträgt nur etwa 4-6 mm. Zusätzlich zu den oben bereits erwähnten physikalischen Gründen kommt noch der Effekt von falsch-positiven Zählereignissen, sogenannten „Randoms“ (zufällige Koinzidenzen), und der Effekt durch von Gewebe abgelenkten Gammaquanten, sogenannte „Scattered

Events“. Seit 2001 existieren Kombigeräte, die den Vorteil einer hohen Ortsauflösung von CT (bis zu 0,35 mm) zur genaueren anatomischen Lokalisierung der Aktivitätsanreicherungen einbringen. Die PET/CT-Geräte ermöglichen eine nahtlose Akquisition von PET- und CT-Bildern, ohne dass der Patient dabei aufstehen oder umgelagert werden muss, indem beide Systeme unmittelbar hintereinander installiert sind. Ein weiterer Vorteil, der von der quasi-simultanen Akquisition ausgeht, ist dass die aus dem Low-Dose CT errechneten Schwächungskoeffizienten für jedes Voxel, für die PET übernommen werden können und für die Schwächungskorrektur lediglich auf die monoenergetische Strahlung von 511 KeV umgerechnet werden müssen. Aus den beiden gewonnenen Datensätzen entsteht im Anschluss durch Überlagerung ein Fusionsbild.

Mittlerweile haben die PET/CT-Geräte die ursprünglichen PET-Geräte gänzlich verdrängt, unterliegen jedoch weiterhin ständigem technischen Wandel, wie zum Beispiel 2009 mit der Einführung der Time-of-Flight-Technologie. Zukünftig ist von einer weiteren Verbesserung der Sensitivität auszugehen, da aktuelle Geräte nur etwa 1 ‰ der gesamten dem Patienten verabreichten Aktivität erfassen.

1.2.2 DOTATOC

Seit den 90er Jahren ist es möglich, mit radioaktiv markierten Peptiden die SST-Rezeptorexpression von NET, szintigrafisch sichtbar zu machen. Zunächst fand dies mit Hilfe des Radiopharmakons In-111-DTPA-Octreotid mit dem Markennamen „OctreoScan“ statt, sowohl in Form von planarer Szintigraphie, als auch in Form von SPECT. Nach einigen Jahren klinischer Anwendung wurden jedoch auch einige Schwächen, wie verbesserungswürdiges örtliches Auflösungsvermögen und unzureichende Erkennung von kleinen oder tieferliegenden Tumoren, festgestellt (Frilling et al. 2010).

Diese Lücke wurde mit der Einführung von ⁶⁸Ga-DOTATOC Anfang des 21. Jahrhunderts, weitestgehend geschlossen. DOTATOC ist ein Somatostatinrezeptoragonist, der aus dem Komplexbildner 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) und dem Octreotid-Analogon D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol) (TOC), besteht. Ausgangspunkt für die Entwicklung war das natürliche Peptid Somatostatin-14, das aber aufgrund seiner kurzen biologischen Halbwertszeit von 2-4 Minuten nicht für die Bildgebung geeignet ist. Somatostatin ist aus 14 Aminosäuren aufgebaut, von denen aber nur

4 für die SSTR-Bindung entscheidend sind (vgl. Abb. 3). Ein Peptid, das auf 8 Aminosäuren reduziert wird und die vier für die Bindung an SSTR entscheidenden Aminosäuren enthält, ist metabolisch stabil und erfüllt die meisten Kriterien. Ein solches Peptid stellt das synthetische Analogon Octreotid dar. Octreotid kann dann über den Chelator DOTA mit einem Radiometall markiert werden.

Um die Pharmakokinetik zu verbessern, wird die Aminosäure Phenylalanin gegen Tyrosin ausgetauscht. Man erhält dadurch Tyrosin-Octreotid (TOC), welches weniger lipophil ist als Octreotid und dadurch weniger von der Leber aufgenommen wird.

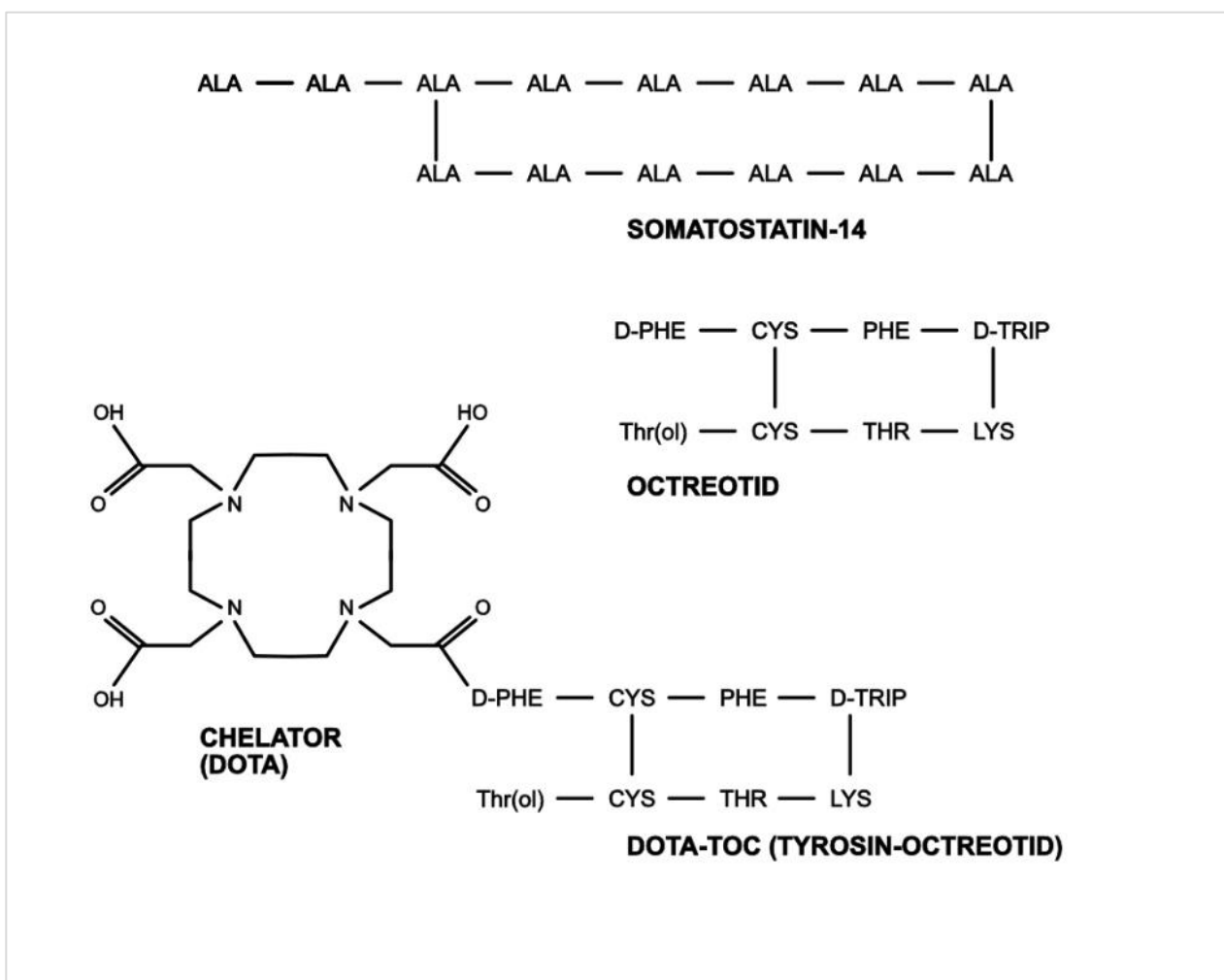


Abb. 3: Strukturformel des Radiopharmakons DOTATOC (in Anlehnung an Kauffmann et al. 2011)

Wird nun mit Hilfe eines ^{68}Ga -Generators das Isotop ^{68}Ga eluiert, kann dieses mit DOTA einen Komplex bilden und man erhält das einsatzfähige Radiopharmakon ^{68}Ga -DOTATOC. Bedingt durch die sehr kurze Halbwertszeit von ^{68}Ga ($\lambda=68$ min) muss dieser Prozess am Ort der Aufnahme erfolgen. ^{68}Ga -DOTATOC weist eine höhere örtliche Auflösung als „OctreoScan“ auf, was eine signifikant höhere Sensitivität zur Folge hat und erlaubt zudem eine Quantifizierung der Aktivitätsanreicherung (Gabriel et al. 2007). Darüber hinaus besitzt es eine 10-fach höhere Affinität zu SSTR2, was eine Detektion von sehr kleinen SSTR2 exprimierenden Läsionen möglich macht (Frilling et al. 2010).

1.2.3 Bildverarbeitung und Quantifizierbarkeit

Um von den erlangten Rohdaten zum später befundbaren Bild mit quantifizierbaren Tracer-Uptakes zu gelangen, bedarf es sowohl einer geeigneten Korrektur der Daten, als auch eines geeigneten Rekonstruktionsverfahrens.

Den wichtigsten Schritt bei der Korrektur der Daten stellt die Schwächungskorrektur dar. Hierbei wird der Tatsache Rechnung getragen, dass sich das Absorptionsverhalten von Gewebe zu Gewebe ändert und dies in der unkorrigierten Aktivitätsverteilung berücksichtigt werden muss.

Bei älteren PET-Geräten erfolgte die Schwächungskorrektur mittels einer um den Patienten zirkulierenden ^{68}Ge -Stabquelle, was sich jedoch als teuer und zeitaufwändig darstellte. Bei neueren Geräten erfolgt die Schwächungskorrektur anhand der ermittelten CT-Daten deutlich zeitsparender. Jedoch müssen die CT-Schwächungskoeffizienten μ für jedes Voxel des PET-Bildes, aufgrund unterschiedlicher Energiespektren zwischen Röntgen- und Annihilationsstrahlung mithilfe von Umrechnungstabellen auf die monoenergetische Strahlung von 511 KeV bei PET umgerechnet werden, wobei $\mu(\text{Wasser})=0$ als Ausgangspunkt gilt. Somit wird jedem Hounsfield-Wert (HU) ein neuer Schwächungskoeffizient auf der Schwächungskarte zugeordnet, wobei Knochen, Wasser und Luft jeweils ein fester HU-Wert zugeordnet wird um zusätzliches Bildrauschen zu vermeiden. Zusätzlich müssen die Emissionsdaten noch für zufällige Koinzidenzen, Systemtötzeit, Streuung und Detektoreffizienz korrigiert werden.

Im Bereich der Rekonstruktionsverfahren wurde die klassische Methode der „Filtered Back Projektion“ (FBP) mittlerweile vollständig durch iterativ-algebraische Algorithmen verdrängt. Die letztgenannten liefern selbst bei schlechteren Datenstatistiken deutlich verbesserte Rausch- und Bildeigenschaften. Umgekehrt würde bei Anwendung der FBP schon ein geringes Rauschen bei den Projektionsdaten zu einem starken Rauschen im Bild führen. Zwei Verfahren, die sich weiter klinischer Anwendung erfreuen, sind der „Expectation Maximization“-Algorithmus und das „Ordered Subsets Expectation Maximization“-Verfahren (OSEM) (Büther 2018).

Bei den iterativen Verfahren berücksichtigt man die statistische Natur von radioaktiven Zerfällen und somit auch der gemessenen Aktivitätsverteilung, die bei jedem Detektorelement den Regeln einer Poisson-Verteilung folgt. Die Iterative Rekonstruktion startet mit einer ersten Rückprojektion von allen parallelen LORs für einen festen Winkel (eine Zeile im Sinogramm) und schätzt anhand der gemessenen Aktivitätsverteilung, die Aktivitätsverteilung für die darauffolgende Winkeleinstellung mit den dazugehörigen parallelen LOR. Die Schätzung (Vorwärtsprojektion) wird dann anhand der Messdaten korrigiert und das neue Bild wieder vorwärtsprojiziert. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis die Schätzwerte mit den Messwerten konvergieren. Ein weiterer Vorteil von iterativen Verfahren besteht in der Einbindung der notwendigen Korrekturfaktoren zwischen jedem Rekonstruktionsschritt. Neben der oben genannten Schwächungskorrektur müssen eine Totzeitkorrektur, Streuungskorrektur, Korrektur zufälliger Koinzidenzen und eine Normalisierung (berücksichtigt Detektoreffizienz, Signallaufzeiten der beiden LOR-Detektoren und geometrische Faktoren wie axiale und transaxiale Lage der Detektorelemente) durchgeführt werden. Bei neueren PET/CT-System gibt die Time-of-Flight-Technologie zusätzliche Informationen über den Aufenthaltsort der Tracer, was für eine genauere Statistik sorgt.

Es existieren viele verschiedene iterative Algorithmen. Zwei der Hauptunterscheidungsmerkmale sind zum einen die Rekursionsformel, also wie die Korrektur zwischen Schätzung und Messwert erfolgt, und zum anderen wie häufig eine Korrektur angewendet wird. Bei simultanen Verfahren wird das geschätzte Bild über alle Winkel vorwärtsprojiziert und anschließend eine über alle Winkel gemittelte Korrektur angewandt. Bei „nicht-simultanen“ Verfahren hingegen findet nach jedem Projektionswinkel eine Korrektur statt, was diese bei rauschbehafteten Daten jedoch sehr instabil macht. Dafür konvergieren die sie

deutlich schneller als die simultanen Verfahren. Zwei Verfahren, die sich weiter klinischer Anwendung erfreuen, sind der „Expectation Maximization“-Algorithmus und das „Ordered Subsets Expectation Maximization“-Verfahren (OSEM).

1.2.4 Quantifizierung

Die Quantifizierung der Daten kann auf drei Ebenen geschehen. Die unterste Ebene stellt die qualitative Auswertung durch rein-visuelle Auswertung eines Betrachters dar. Die nächst höhere Ebene ist die semi-quantitative Auswertung mittels standardisierter Parameter, wie zum Beispiel SUV. Die höchste Ebene ist die absolute Quantifizierung der Daten und wird als „Pharmacokinetic Modeling“ bezeichnet. Hierbei wird die Verteilung eines geeigneten Tracers (meistens FDG-18) im Gewebe über die Zeit mit der ebenfalls zeitlich-kontrolliert verabreichten Tracer-Menge in Verbindung gesetzt.

Aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit und der Frage, ob absolute Quantifizierung bei SSTR-Bildgebung einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bieten würde, hat sich bei der DOTATOC-PET im klinischen Alltag für Fragestellungen wie Staging und Therapieverlauf, die Quantifizierung mit Hilfe des „Standardized Uptake Value“ (SUV), durchgesetzt.

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq x g}^{-1}] \times \text{Körpergewicht [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}}$$

Die semiquantitative Bestimmung der Tracerverteilung mittels SUV-Werten basiert auf relativen Aktivitätskonzentrationen in ROIs, die nach Schwächungskorrektur und nach Normalisierung für die injizierte Aktivität und Körpergewicht, Body-mass-Index (BMI) oder Körperoberfläche ermittelt werden. Wäre die Aktivitätskonzentration in jedem Teil des Körpers identisch, so wäre der SUV überall 1. Die Messung erfolgt anhand eines statischen Emissionsbildes, weshalb die Bezeichnung „semi-quantitativ“ angebracht ist. Mit Hilfe des SUV lassen sich somit sowohl Inter-Scan- als auch Inter-Patient-Vergleiche ziehen.

Die Genauigkeit der SUV-Bestimmung hängt von mehreren Faktoren ab. So ist die Genauigkeit der Kalibrierung des PET/CT-Gerätes ein wichtiger Punkt. Ebenso stark wird die Reproduzierbarkeit der SUV-Messungen durch den Patienten selbst (Atmung, Herzfrequenz, etc.) und die Reproduzierbarkeit der klinischen Protokolle beeinflusst. Bei

Verwendung von iterativen Rekonstruktions-Algorithmen ist zusätzlich zu beachten, dass aufgrund von unterschiedlichen Konvergenzverhalten zwischen Regionen mit starker und schwacher Aktivitätsverteilung einige Abstriche gemacht werden müssen. Die Leitlinie empfiehlt daher die Verwendung eines „konservativen“ Rekonstruktionsverfahrens, da bei Verfahren, welche auf maximale Ortsauflösung abzielen, die Reproduzierbarkeit des SUV beeinträchtigt werden kann (Boy et al. 2017).

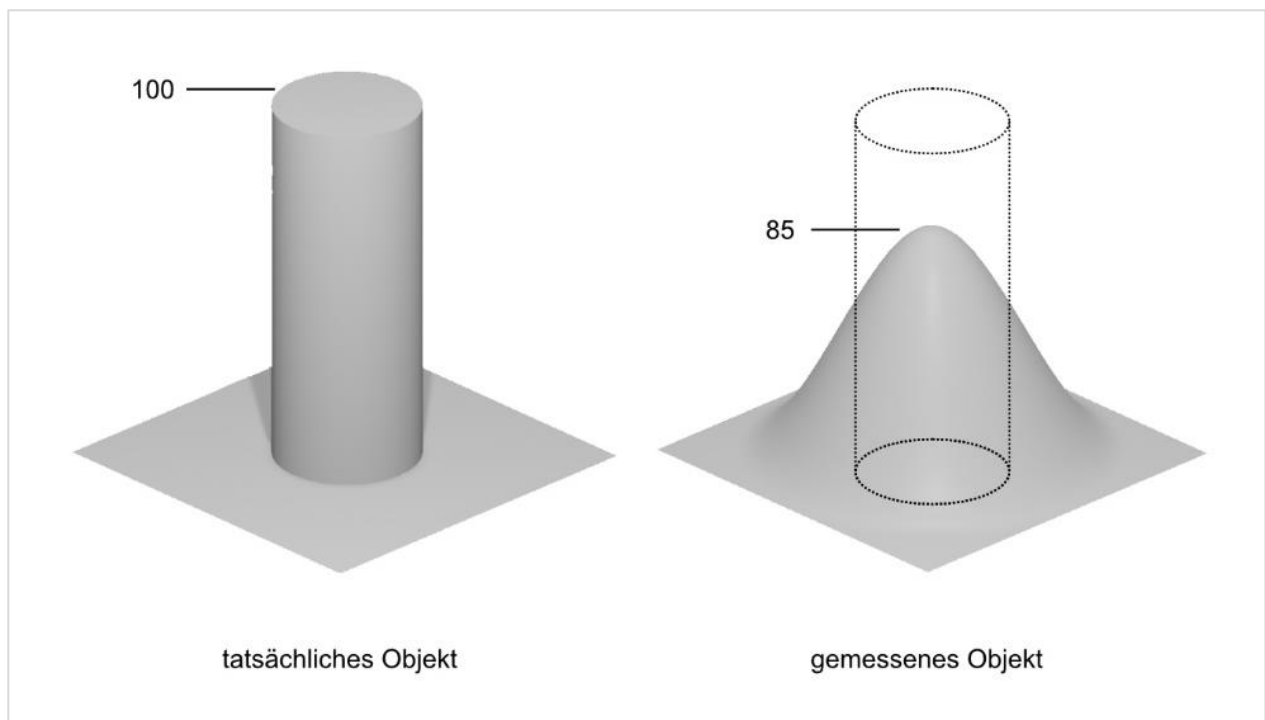


Abb. 4: Der "Image Blurring"-Effekt stellt einen Teil des Partialvolumeneffekts dar und ist im Wesentlichen auf die begrenzte Anzahl und Größe der Detektoren zurückzuführen. Hier wird der Effekt anhand eines kreisrunden Objektes mit einer Aktivität von 100 und Hintergrundaktivität von 0 verdeutlicht (in Anlehnung an Soret et al. 2007).

Partialvolumeneffekt (PVE)

Ein weiterer Faktor ist der Partialvolumeneffekt. Der PVE ist ein Zusammenspiel aus zwei unterschiedlichen Phänomenen, dem „Image Blurring“ und dem „Image Sampling“-Effekt (Soret et al. 2007). Ersterer führt bei allen Bildgebungsverfahren mit begrenzter Ortsauflösung dazu, dass sich die gemessenen Ereignisse auf mehr Detektoren aufteilen, als es der eigentlichen Objektausdehnung entsprechen würde (vgl. Abb. 4). Dies wiederum führt im rekonstruierten Bild dazu, dass Uptakes vergrößert dargestellt werden und gleichzeitig

die Aktivität pro Volumeneinheit sinkt. Dieser Effekt tritt ab einer Objektgröße auf die etwa dreimal so klein ist wie die FWHM (Halbwertsbreite der Gauss-Verteilung in einem Detektor) der Geräteauflösung. Die Hauptgründe dieses Effekts liegen zum einen in der begrenzten Detektorgröße und zum anderen in der mittleren Weglänge des Positrons bis zur Annihilation (Mix et al. 2018, 349–363).

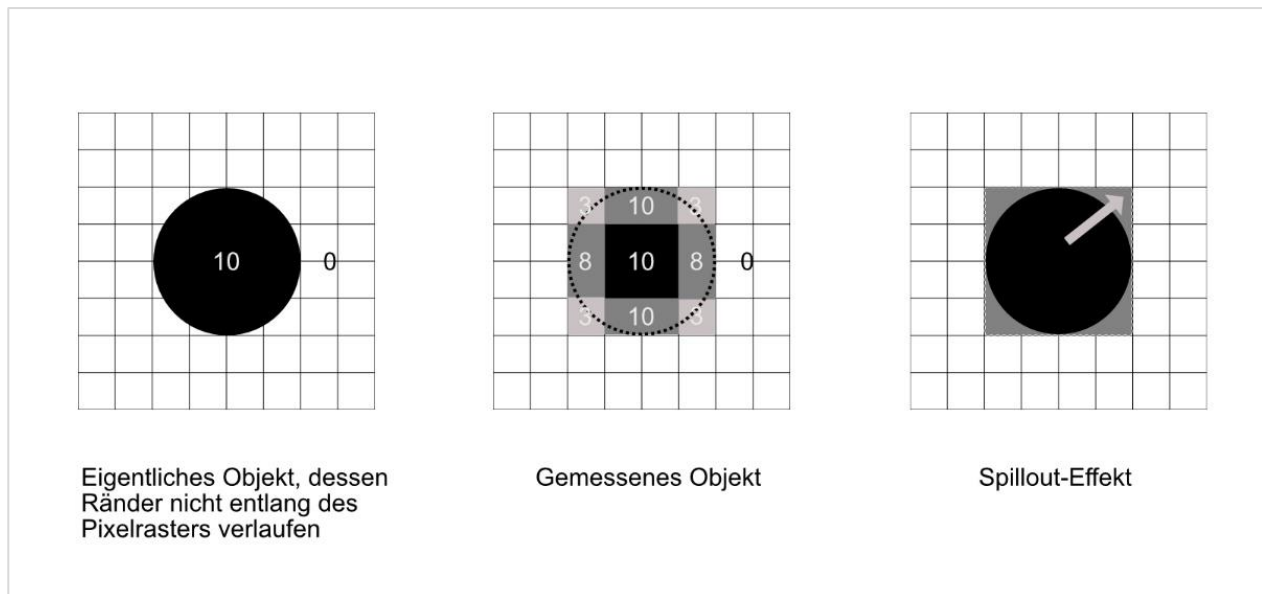


Abb. 5: Der "image-sampling"-Effekt entsteht durch die Übertragung der Ortsinformation auf ein digitales Pixelraster mit begrenzter Pixelzahl. Hier verdeutlicht anhand eines kreisrunden Objektes mit gemessener Aktivität von 10 (in Anlehnung an Soret et al. 2007).

Der PVE wird zusätzlich durch den „Image Sampling“-Effekt verstärkt. Bei der Rekonstruktion des Bildes muss die eigentliche Aktivitätsverteilung auf einem begrenzten Pixelraster dargestellt werden (vgl. Abb. 5). Da die Objektgrenzen der tatsächlichen Verteilung nie genau entlang der Pixelgrenzen verlaufen, werden diese unumgänglich geschnitten. Dabei wird die Intensität des Pixels durch die jeweiligen Anteile von Hintergrundaktivität und Objektaktivität für jeden Pixel/Voxel gemittelt. Das Objektbild franst damit an den Rändern aus, was auch als „Spill Out“ bezeichnet wird. Selbst bei einem PET/CT-Gerät mit perfekter Ortsauflösung, würde der „Image Sampling“-Effekt zum Tragen kommen, da die analogen Signale, die durch die Photomultiplier in elektrische Signale umgewandelt werden, auf einem Pixelraster mit begrenzter Pixelzahl digitalisiert werden müssen.

Der PVE kann darüber hinaus durch mehrere Parameter verstärkt werden. Neben den oben genannten gerätespezifischen Faktoren tragen vor allem Parameter wie „Tumorform und Tumorgröße“, „umgebenes Gewebe“ und „Delinierungs-Methode“ zu einer Verstärkung des PVE bei (Soret et al. 2007).

Bei der Tumorgröße ist zu beachten, dass je kleiner der Tumor ist, umso eher eine Unterschätzung des Uptake-Wertes stattfindet. Dies gilt es bei einem Vergleich zwischen zwei Läsionen unterschiedlicher Größe zu berücksichtigen, da die kleinere Läsion durch den PVE hier weniger hell am Befundungsmonitor erscheint. Darüber hinaus spielt die Tumorform, genauer das Maß der Kompaktheit eines Tumors ebenfalls eine große Rolle. Mit Kompaktheit ist hier die Größe der Oberfläche eines Tumors bei gegebenem Volumen gemeint. Demnach ist ein runder Tumor kompakter als ein zylindrischer Tumor und somit weniger anfällig für den PVE (Dewaraja et al. 2001).

Neben dem oben genannten „Spill-Out-Effekt“ existiert analog dazu ein „Spill-In-Effekt“ durch das den Tumor umgebene Gewebe. Bei starker Hintergrundaktivität addieren sich die beiden Effekte und lassen den Tumor somit aggressiver erscheinen. Eine Läsion in der Lunge wird folglich als weniger maligne empfunden als beispielsweise eine Läsion in der Leber (Soret et al. 2007).

Der PVE kann bei einem kalibrierten Gerät durch den Recovery-Koeffizienten korrigiert werden. Dieser wird in erster Näherung experimentell durch Messungen an einem Phantom in Form von unterschiedlich großen Kugeln mit jeweils gleicher Aktivitätskonzentration bestimmt. Die Formel hierzu lautet:

$$RC = \frac{\lambda_g}{\lambda}$$

Wenn nun der SUV zweier verschiedener ROI ermittelt werden soll, so rechnet das System ab einer bestimmten ROI-Größe automatisch bei der kleineren ROI den RC mit ein, und die Werte lassen sich somit vergleichen (Mix et al. 2018, 349–363).

1.3 Texturanalyse

1.3.1 Radiomics und Tumorheterogenität

Mit fortschreitender Digitalisierung und stetig wachsender Rechnerleistung in den letzten Jahrzehnten rückte das Feld der Radiomics mit seinem Teilgebiet der Texturanalyse immer mehr in den Focus von Wissenschaftlern und Ärzten weltweit. Unter Radiomics, einem Schachtelwort aus „Radiology“ und „Genomics“, versteht man dabei die systematische quantitative Analyse von Bildmerkmalen (Features) in der CT, MRT und PET/CT zur Gewinnung von Daten, die Aufschluss über Gewebeeigenschaften, Diagnosen und Therapieverlauf geben können.

Tumoren entwickeln im Laufe ihrer Existenz Heterogenität, sowohl auf genetischen wie auch phänotypischem Level. Diese äußert sich in Eigenschaften wie hohe zelluläre Proliferation, Nekrosen, Fibrosen, unterschiedliche Angiogenese, Hypoxie und Überexpression bestimmter Rezeptoren (Chicklore et al. 2013).

Es existieren verschiedene Modelle, die die Entstehung intratumoraler Heterogenität (ITH) erklären. Die Modelle, welche von einigen Autoren als am ehesten zutreffend bezeichnet werden, sind die „Branched Evolution“- und die „Punctual Evolution“-Theorie (Gerlinger Marco et al.). Beide Theorien gehen von einer einzigen Ursprungskrebszelle aus, die im Laufe der Zeit zur heterogenen Tumormasse heranreift, jedoch mit dem Unterschied, dass bei „Branched Evolution“ die Heterogenität aufgrund von genetischer Instabilität bei den Subklonen zunimmt, und bei Punctuated Evolution aufgrund der Dominanz einiger Subklone abnimmt (vgl. Abb. 6).

Weiter wird angenommen, dass sich beide Modelle nicht ausschließen, und zusammen mit weiteren epigenetischen Faktoren parallel auftreten können (Davis et al. 2017). Im Ergebnis führt ITH dann jedoch zu einem unterschiedlichen Therapieansprechen der einzelnen Subpopulationen, was zum sogenannten Bottleneck-Effekt führt. Dieser beschreibt das Überleben einzelner Subpopulationen, beispielsweise bei einer Chemotherapie, die sich dann erneut vermehren und eine gesteigerte Therapieresistenz und Aggressivität entwickeln können (Blank et al. 2018).

Diese Zusammenhänge sind vor allem dann von Bedeutung, wenn es um die Gewinnung von Gewebeproben geht, wobei sich je nach Ort der Punktion, ein unterschiedliches Grading ergeben kann. ITH, gemessen durch unterschiedliche Ki-67-Werte je nach Punktionssort, konnte in einer Studie bereits als Parameter für Aggressivität dargestellt werden (Yang et al. 2011).

Wie bereits weiter oben genannt, besteht kein Konsens darüber, wie viele Biopsien unterschiedlicher Lokalisation für eine Ki-67-Bestimmung benötigt werden. Es gibt jedoch Anhalt zu der These, dass bei NEN das Grading des Primarius sich von dem Grading der Metastasen, und auch das Grading der Metastasen untereinander, sich in vielen Fällen unterscheidet (Grillo et al. 2016). Darüber hinaus sollte man zusätzlich von einer Änderung des Gradings hin zu einer aggressiveren Form im Verlauf der Erkrankung ausgehen (Singh et al. 2014). Dies berücksichtigend können multiple Biopsien, auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf, für die suffiziente Ki-67-Bestimmung und die damit einhergehende Therapiewahl, von großem Vorteil sein.

Da eine Tumorpunktion zur Evaluierung der Dignität und Heterogenität einen invasiven Eingriff darstellt, der zudem im Optimalfall an verschiedenen Stellen des Befalls vorgenommen wird, wären häufig anwendbare nicht-invasive Verfahren, die das Verhalten des Tumors vorhersagen können, ein beträchtlicher Zugewinn für die Medizin. Die Extraktion von digitalen Parametern aus einem PET/CT-Bild wäre ein solches potentiell Verfahren.

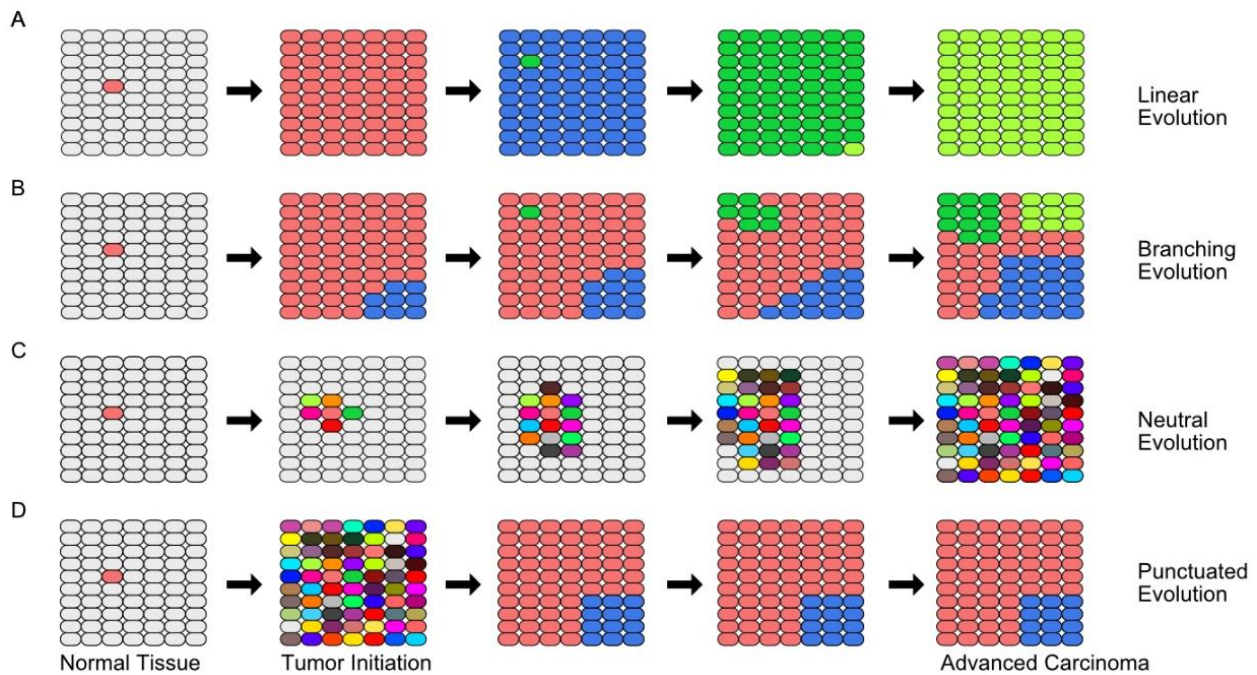


Abb. 6: Veränderung der ITH im Laufe der Tumorprogression (in Anlehnung an Davis et al. 2017)

So konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass in der FDG-PET die Parameter TLG und MTV eine bessere Vorhersagekraft, bezogen auf die Prognose und Kategorien wie „Overall Survival“ (OS) und „Metastatic Progression“, besitzen (Ryu et al. 2014). Jedoch kann mit diesen Parametern keine direkte Aussage über ITH gemacht werden. Hierfür bedarf es spezieller Heterogenitätsparameter, die den Fokus auf Quantifizierung texturaler Muster legen. Die mathematischen Grundlagen solcher Parameter höherer Ordnung sind bereits seit den frühen 1970er Jahren bekannt, kommen jedoch erst seit jüngerer Vergangenheit in der PET/CT zum Einsatz.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass man biologische Tumorheterogenität nicht mit texturaler Tumorheterogenität gleichsetzt, also ein Eins-zu-Eins-Bild der realen Situation erwarten kann (Orlhac et al. 2016).

1.3.2 Analyse-Pipeline

Es existieren drei mögliche Wege bzw. Abfolgen, wie man PET/CT-Bilder analysieren kann. Der erste Weg ist der konventionelle Weg, der nach Bildakquisition und Tumorsegmentierung, die Extraktion allgemeiner Parameter wie SUV, MTV und TLG vorsieht und

anschließend einer statistischen Auswertung unterzieht. Der zweite Weg, welcher schon unter dem Namen „Radiomics“ steht, beinhaltet die Quantisierung der Intensitätswerte und erlaubt somit die Extraktion höherer (texturaler) Parameter. Anhand von Feature-Selection-Methoden, werden relevante Parameter ausgewählt und in einem Modell vereint. Dieses sollte anschließend durch eine externe Kohorte validiert werden um sogenanntes „Overfitting“ zu vermeiden. Damit ist die ausschließliche Anwendbarkeit des Modells auf die betrachtete Kohorte gemeint.

Der dritte Ansatz beruht auf der Anwendung von künstlicher Intelligenz zum Auswerten der Daten und wird als „Deep Learning Based Radiomics“ (DLBR) bezeichnet. Hier kann das System mittels neuronaler Netze völlig autark die Auswahl geeigneter Parameter treffen und je nach Fragestellung passende Modelle erstellen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit dem zweiten genannten Weg erzeugt, und könnten in weiteren Schritten zu einem Modell zusammengefasst werden, welches bei der Fragestellung „Unterscheidung von NET nach Grading“ dienlich sein könnte.

So konnte 2014 in einer wegweisenden Studie von Aerts et. al. ein Modell mit vier Parametern, anhand einer Kohorte von 422 „Non-Small Cell Lung Cancer“ (NSCLC) erstellt werden und wiederum an 545 Patienten mit NSCLC und Kopf-Hals-Tumoren bezüglich der Fragestellung „Überleben“ ausgewertet werden. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Modell eine bessere Vorhersagekraft bezogen auf den Parameter „Überleben“ hat als ein rein klinisches Staging und dass es darüber hinaus mit einem klinischen Staging komplementär angewendet werden kann (Aerts et al. 2014).

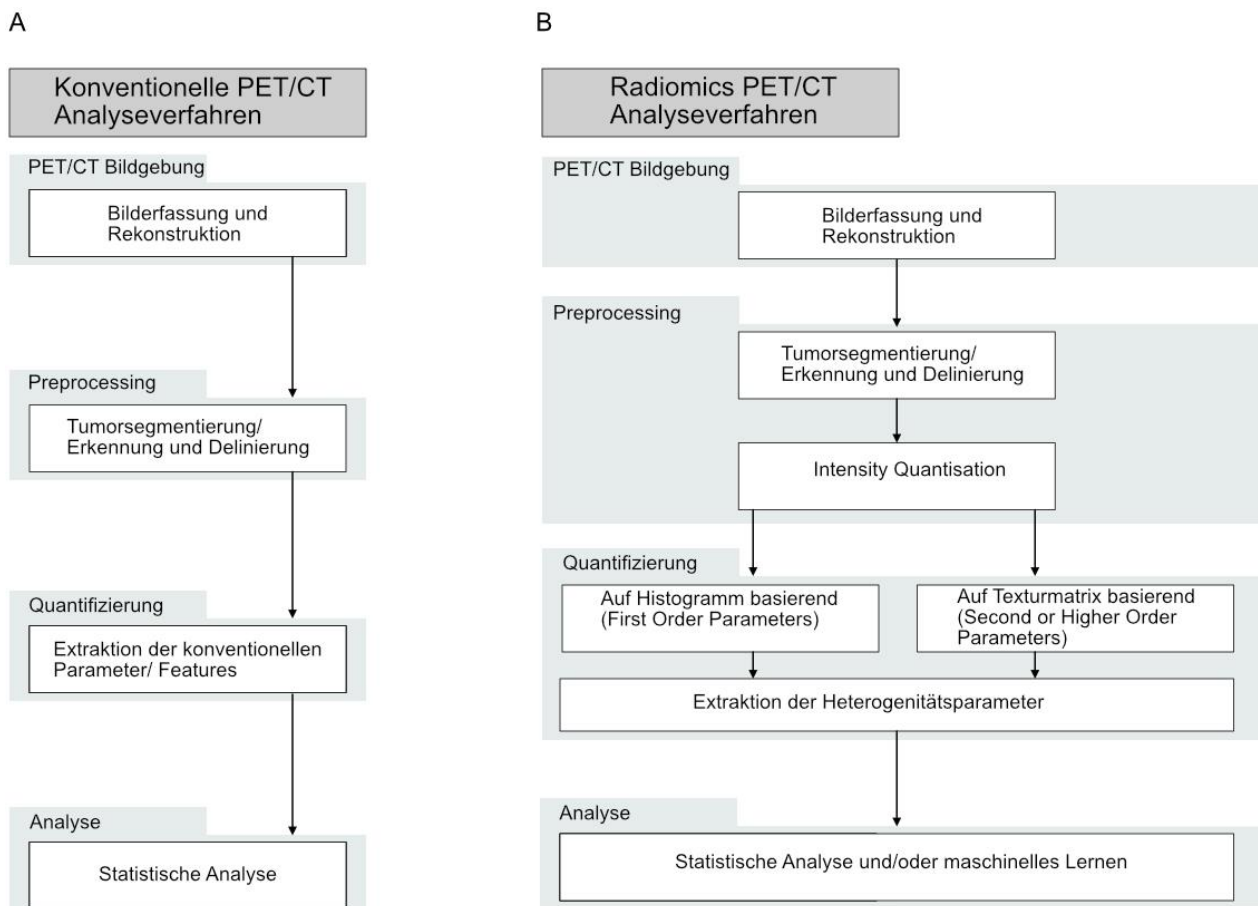


Abb. 7: Konventionelles Analyseverfahren im Vergleich zum Radiomics Analyseverfahren (in Anlehnung an Ha et al. 2019)

Bevor man texturale Parameter an einer delinierten „Region of Interest“ (ROI) oder einem „Volume of Interest“ (VOI) anwenden kann, bedarf es einer Quantisierung der Voxel-Intensitätswerte, was auch als „SUV-Discretization“ oder „Resampling“ bezeichnet wird. Dies ist nötig, um Second Order und Higher Order Parameter zu berechnen. Dabei werden die ursprünglich stetigen Intensitätswerte in diskrete Werte überführt, was die Berechnungen weniger störanfällig macht.

Zurzeit existieren zwei Methoden die Quantisierung vorzunehmen, und zwar die „Relative Quantisierung“ (RQ) und „Absolute Quantisierung“ (AQ). Bei der erstgenannten wird im Voraus eine feste Bin-Zahl „D“ bestimmt (z.B. 16, 32, 64, 128), was eine variable Bin-Breite zur Folge hat. Dabei wird folgende Formel zu Quantisierung angewendet (Ha et al. 2019):

$$I_{RQ}(x) = \left(D \times \frac{(I(x) - SUV_{min})}{SUV_{max} - SUV_{min} + 1} \right)$$

Die zweite, jüngere Methode (AQ), beinhaltet zwar eine variable Bin-Zahl, aber auch eine feste Bin-Breite (B: 0,1; 0,25; 0,5; 1 des SUV-Wertes)

$$I_{AQ}(x) = \text{round}\left(\frac{I(x)}{B}\right) - \min\left(\text{round}\left(\frac{I(x)}{B}\right)\right) + 1$$

Man erkennt, dass bei der AQ Methode die ursprüngliche SUV-Intensität berücksichtigt wird, während dies bei der RQ Methode nicht der Fall ist. Je nach Methode erhält man somit unterschiedliche Parameter, wobei bei der RQ-Methode leicht eine Überschätzung einer Traceranreicherung geschehen kann. Die AQ-Methode garantiert bei unterschiedlichen Bildern eine identische Intensitätsauflösung und erleichtert somit den Vergleich zwischen unterschiedlichen Patienten (Leijenaar et al. 2015).

1.3.3 Allgemeine Parameter und Texturale Parameter

Bei den Parametern lassen sich mehrere Untergruppen bilden. Die erste Differenzierung betrifft die Gruppen statische und dynamische Parameter. Die Statischen lassen sich weiter unterteilen in morphologische und statistische Parameter, welche zum einen geometrische Eigenschaften und zum anderen die Verteilung der Intensitätswerte beschreiben. Die statistischen Parameter wiederum lassen sich in „Absolute Intensity Parameter“, „Intensity histogram Parameter“, „Intensity-volume Histogram Parameter“, und „Texture Parameter“. Die ersten drei Gruppen lassen sich als „First Order Parameter“ und die texturalen Parameter als „Second und Higher Order Parameter“ zusammenfassen (Wei u. El Naqam 2019, 124).

Dabei beziehen sich First Order Parameter jeweils auf ein Voxel (global), Second Order auf zwei Voxel (lokal) und Higher Order Parameter drei oder mehr Voxel (lokal oder regional). First Order Parameter enthalten keine Informationen über die Verteilung von Grey Level innerhalb einer ROI, da hier nur jedes Voxel einzeln betrachtet wird, und der räumliche Zusammenhang mit der direkten Umgebung außer Acht gelassen wird (Cook et al. 2014).

Second Order Parameter werden in den meisten Fällen anhand einer Grey Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) erstellt, welche eine Auflistung für jede in der ROI enthaltenen

Paarung von in einem vorgegebenen Abstand und Winkel zueinander von Intensitätswerten darstellt. Hier wird die Beziehung zwischen genau zwei Voxeln in den Mittelpunkt gestellt. Diese können entweder direkt benachbart sein, oder sich im Abstand einer bestimmten Distanz d zueinander befinden.

Higher Order Parameter stellen die Beziehung zwischen drei und mehr Voxeln dar und können anhand von Matrizen wie der Grey Level Run Length Matrix (GLRM), Grey Level Size Zone Matrix (GLSZM) oder Neighbourhood Grey Tone Difference (NGTDM) berechnet werden. Je nach Matrix spielen Winkel, Ausleserichtung und Distanz zwischen den Voxeln eine Rolle.

Abhängigkeit von Ausleserichtung

Die GLCM und GLRM stellen beide richtungsabhängige Matrizen dar, was bei der Extraktion der Parameter berücksichtigt werden sollte, da die Parameter abhängig von der zugrundeliegenden Matrize sind. Bei einer Distanz zwischen den betrachteten Voxeln $d=1$, und damit 26 Voxeln die ein einziges Voxel umgeben, existieren 13 Richtungen nach denen eine Matrize erstellt werden kann. Diese 13 Richtungen enthalten dabei jedoch jeweils die beiden möglichen, gegenläufigen Ausleserichtungen. Jede der 13 Richtungsmatrizen M_m ist somit eine Summe (die entsprechenden Matrixfelder werden einfach übereinandergelegt und aufsummiert) der beiden gegenläufig aufgestellten Matrizen M_{m+} und M_{m-} ($M_m = M_{m+} + M_{m-}$). Die resultierende Richtungsmatrix M_m ist somit symmetrisch und richtungsunabhängig. Für $d=2$ umgeben schon 98 Voxel das betrachtete Voxel, woraus 49 mögliche Richtungen für die Matrizenerstellung resultieren. Bei der Aufstellung der Matrizen hat sich bei den meisten Autoren jedoch ein Konsens auf eine Voxeldistanz von 1 durchgesetzt (Ha et al. 2019).

Das Aufstellen einer richtungsunabhängigen GLCM soll hier kurz anhand eines einfachen Beispiels erläutert werden (Für die genauere Funktionsweise siehe Kapitel Material und Methoden): Das 2D Bild wird zuerst von links nach rechts ($\delta=0^\circ$) ausgelesen und dabei nach jeder möglichen ij -Paarung gesucht und dann im entsprechenden Feld hochgezählt (vgl. Abb. 8). Hier kommt bei einer Auslesung von links nach rechts, die Grey-Level-Kombination 1+4 genau zweimal vor. Diesen Schritt wiederholt man für alle anderen 15 möglichen Kombinationen und man erhält die Matrix M_{m+} . Um anschließend die genau

entgegengesetzte Matrix M_{m-} zu erhalten, wiederholt man die oben genannten Schritte, jedoch liest man diesmal von rechts nach links aus ($\delta=180^\circ$). Addiert man nun die beiden Matrizen miteinander, erhält man eine richtungsunabhängige, symmetrische Matrix $M_m = M_{m+} + M_{m-}$ für eine der 4 im 2D- oder 13 im 3D-Raum möglichen Richtungen (vgl. Abb. 9).

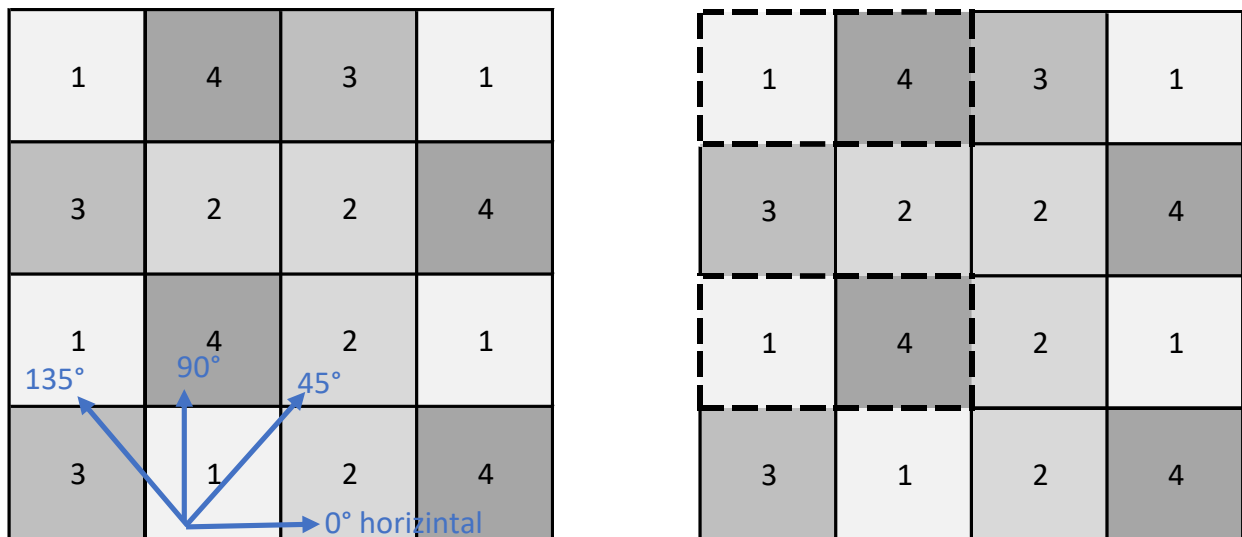


Bild mit 4 Graustufen

Abb. 8: Darstellung der vier Ausleserichtungen in einer GLCM in einem 2D-Bild mit vier Graustufen (Abbildung: Eigene Darstellung)

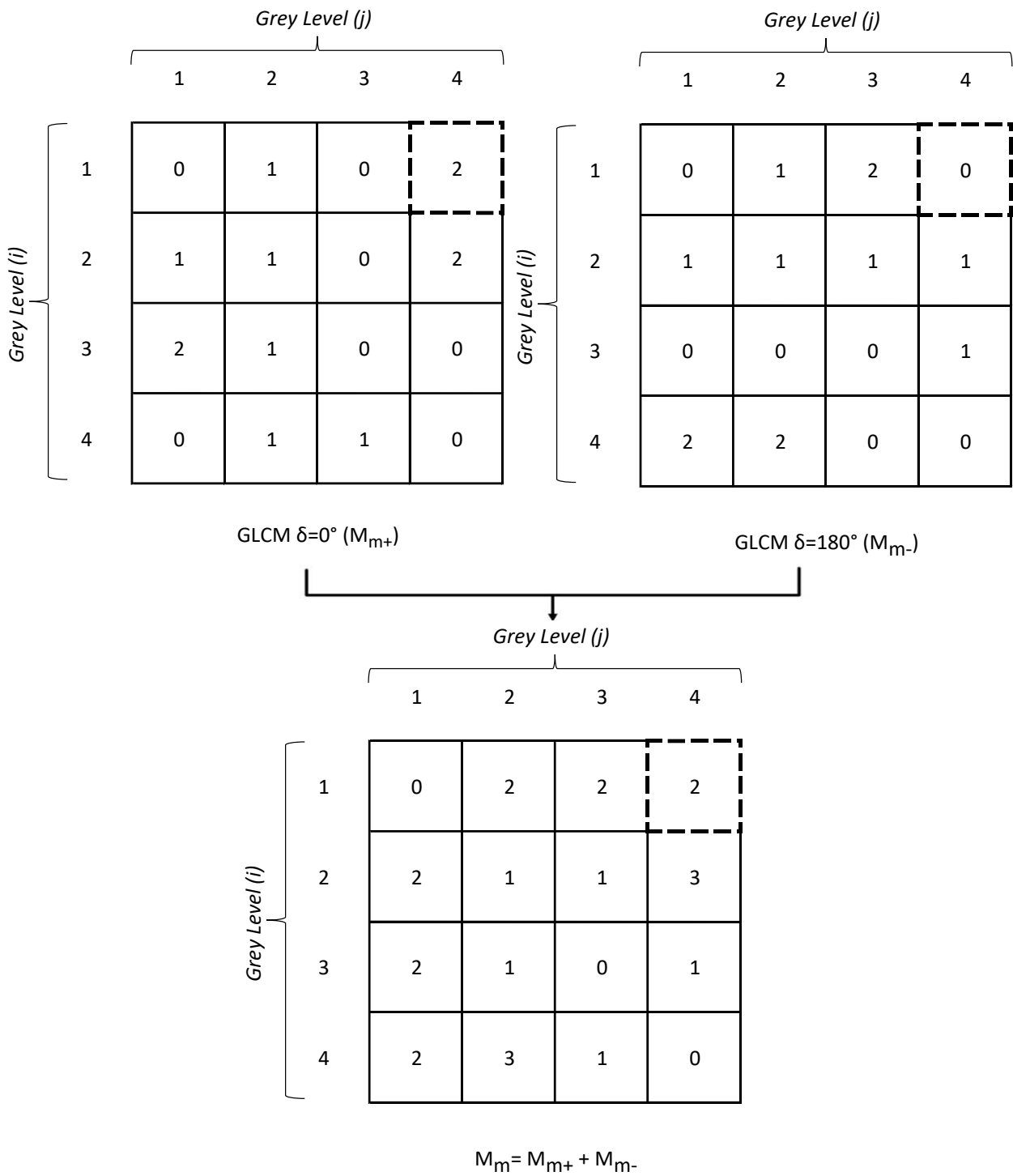


Abb. 9: Die Summe aus den Matrizen M_{m+} und M_{m-} ergibt die richtungsunabhängige Matrize M_m

Rotationsinvarianz

Um eine Rotationsinvarianz bei der Extraktion von Parametern annähernd zu erreichen, bedarf es der Einbeziehung aller möglichen Ausleserichtungen. Das oben gezeigte Beispiel zeigt eine der insgesamt 13 möglichen Richtungsmatrizen im dreidimensionalen Raum. Es existieren sechs Methoden, wie man Matrizen, bzw. Parameter aus einer gegebenen VOI extrahieren kann. Dabei bezeichnet „Merging“ das Verschmelzen der Matrizen, wobei die einzelnen Matrizen übereinandergelegt und somit die einzelnen Matrixfelder jeweils addiert werden (Zwanenburg et al. 2016).

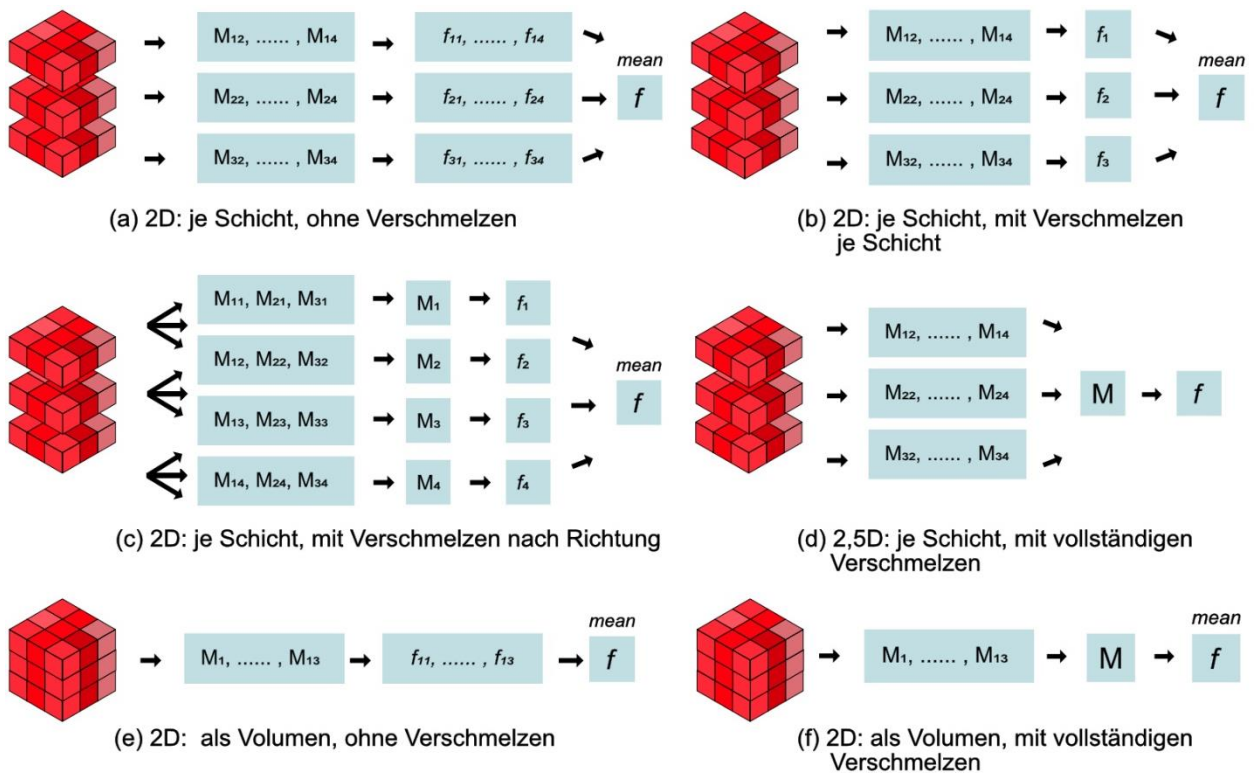


Abb. 10: Verschiedene Möglichkeiten der Extraktion von Texturparametern aus einer VOI (Modifiziert nach Zwanenburg et al. 2016)

2D: je Schicht, ohne Vereinigung der Matrizen

Bei der ersten Methode wird das VOI Schicht für Schicht betrachtet. Jede Schicht enthält vier mögliche Matrizen, da vier 2D Ausleserichtungen existieren (vgl. Abb. 10). Für jede der vier Matrizen wird dann ein Parameter berechnet (f_{11} , f_{12} , f_{13} , f_{14}) sodass pro Schicht

vier unterschiedliche Werte resultieren. Diese 12 Werte werden dann anschließend zu f_{mean} gemittelt.

2D: je Schicht, mit Vereinigung der Matrizen je Schicht

Bei der zweiten Methode wird wieder jede Schichtebene einzeln betrachtet. Der Unterschied hierbei ist, dass nachdem man pro Schicht vier Matrizen erhalten hat, diese, wie oben beschrieben, je Schicht zu einer Matrix verschmolzen werden. Man erhält dann bei der Berechnung eines Parameters, nur einen Wert pro Schicht. Die drei erhaltenen Werte werden anschließend zu f_{mean} gemittelt.

2.5D: Je Schicht, mit Vereinigung der Matrizen je Richtung

Bei der dritten Methode wird nicht nach Schicht, sondern nach Richtung zusammengefasst. Für jede der vier möglichen Richtungen wird je Schicht eine Matrix aufgestellt. Die somit erhaltenen Matrizen werden dann jeweils verschmolzen und man erhält somit vier Matrizen. Anhand der Matrizen lassen sich anschließend die Parameter ermitteln und aus diesen wieder ein Mittelwert bilden.

2.5D: Je Schicht, mit Vereinigung aller Matrizen

Bei dieser Methode wird zuerst wie bei Methode 2 vorgegangen und je Schicht vier Matrizen aufgestellt. Diese werden anschließend zu einer 3D-Matrix zusammengeschmolzen und anschließend kann aus dieser Matrix direkt ein Parameter extrahiert werden. Der Schritt der Mittelung entfällt somit.

3D: Als Volumen, ohne Vereinigung der Matrizen

Bei der fünften Methode werden 13 Matrizen für jeweils jede im 3D Raum mögliche Richtung erstellt. Anschließend werden für jede Matrize separat die Parameter extrahiert und diese zu f_{mean} gemittelt.

3D: Als Volumen, mit Vereinigung aller Matrizen

Bei der sechsten Methode werden wieder anhand der 13 im 3D Raum möglichen Auslieferrichtungen, 13 Matrizen erstellt. Diese werden dann zu einer Matrix verschmolzen und dann daraus die Parameter extrahiert.

1.3.4 Feature Selection, Modelle und maschinelles Lernen

Ziel ist es, wie oben beschrieben, geeignete Parameter für ein, auf eine bestimmte Fragestellung abgestimmtes, Modell zu finden. Da jedoch sehr viele Parameter existieren und die Einbindung einer Vielzahl von teilweise redundanten Parametern ein hochdimensionales Problem erzeugt, gilt es die Parameterauswahl so klein wie möglich und so groß wie nötig zu halten. Dieses Problem wird auch „Fluch der Dimensionalität“ bezeichnet und beschreibt die mit zunehmender Dimensionalität (Anzahl verwendeter Parameter) steigende Schwierigkeit der Validierung eines Modells, da mit jeder hinzukommenden Dimension die zur Validierung nötige Datenmenge exponentiell steigt (Demircioglu et al. 2019).

Es existieren drei sogenannte „Feature-Selection-Methoden“, welche sich jeweils im Zusammenspiel mit den dahinter geschalteten Modellen unterscheiden. Dies sind „Filter-Methoden“, „Wrapped-Methoden“ und „Embedded-Methoden“.

Bei den Filter-Methoden wird die Auswahl der Parameter unabhängig vom späteren Modell getroffen. Hierbei werden die Parameter einzeln auf Relevanz geprüft, indem man auf eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Endpunkt prüft. Ebenso werden die Parameter untereinander auf Redundanz geprüft, und redundante Parameter verworfen, was mittels Regressionsanalyse erreicht werden kann (Parekh u. Jacobs 2016). In dieser Arbeit wurden die Parameter mittels Filter-Methode selektiert. Der hierbei angewendete Wilcoxon-Mann-Whitney-Test erwies sich in einer Studie von Parmar et al. als stabilster statistischer Test zu Parameter-Selektion (Parmar et al. 2015).

Bei „Wrapping-Methoden“ wird die Parameterauswahl anhand der prädiktiven Fähigkeit einer Parameter-Kombination getroffen. Dies geschieht meistens anhand von „Forward- oder Backward-Selection“. Bei „Forward-Selection“ wird beispielsweise mit einem Parameter angefangen und geprüft, welcher Parameter die besten Ergebnisse in einem Modell liefert. Danach fügt man einen zweiten Parameter hinzu und wiederholt diesen Schritt.

Analog dazu wird bei der „Backward-Selection“ mit allen Parametern gestartet und dann schrittweise auf die Wesentlichen reduziert.

Baut man die Parameterauswahl in das Training eines Modells ein, so bezeichnet man dies als „Embedded-Methode“. Dies kann beispielsweise durch statistische Verfahren wie das „LASSO-Verfahren“ (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), oder auch durch „Support-Vector-Maschinen“ realisiert werden (Demircioglu et al. 2019).

Modelle

Die Parameter werden in einem Modell vereint und dieses anschließend auf die Vorhersage eines bekannten Endpunktes trainiert. In einem lernenden System kann somit nach jeder Dateneingabe eine Feinjustierung bei der Bewertung der einzelnen Parameter vorgenommen werden. Dieser Vorgang wird auch als überwachtes Lernen bezeichnet, da das System auf die Vorhersage eines definierten Endpunktes trainiert wird. Bei unüberwachtem Lernen, kann das System eigenständig eine Sortierung der Daten vornehmen, was man als Clustering bezeichnet.

Für die Erstellung eines Modells kann aus mehreren Modellklassen, welche jeweils auf unterschiedlichen Algorithmen beruhen, eine geeignete Klasse ausgewählt werden. Bekannte Algorithmen sind „k-Nearest Neighbors“, „Naive Bayes“, „Logistic Regression“, „Support Vector Machine“, „Decision Tree“, „Random Forest“, „Neural Networks“, und „Deep Learning“. Eine der am häufigsten verwendete Modellklassen stellen „Naiv-Bayes-Klassifikatoren“ dar. Diese beruhen auf der Hypothese, dass einzelne Parameter jeweils unabhängig bestimmten Klassen zugeordnet werden können. Abschließend steht noch eine Validierung des Modells mit Daten, die nicht im Training verwendet wurden, aus, um das oben genannte „Over- oder Underfitting“ zu vermeiden. Die Validierung kann entweder extern oder intern erfolgen, wobei die externe Validierung als höherwertig anzusehen gilt. Hierzu können beispielsweise öffentliche Bilddatenbanken wie „The Cancer Image Archive“ dienen (Demircioglu et al. 2019).

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels quantitativer Datenanalyse, Unterschiede in den den jeweiligen Heterogenitätsparametern der Gratings „G1“ „G2“ und „G3“ quantitativ darzustellen und diese abschließend als digitale Unterscheidungsmerkmale zwischen den Tumorentitäten bei NET in der ^{68}Ga -DOTATOC PET-CT benennen zu können.

Die Ergebnisse der Arbeit könnten längerfristig für die Entwicklung eines Modells dienen, welches, wie oben beschrieben, viele der im Ergebnisteil genannten Features vereint und auf die Vorhersage eines definierten Endpunktes trainiert und abschließend intern und extern validiert wird.

Dies wiederum würde den Weg ebnen für eine non-invasive, digitale Methode der histologischen Untersuchung, die beliebig oft und ohne negative Konsequenzen wiederholt werden kann, und somit die Nachteile und Limitationen (siehe ITH) einer klassischen Punktion oder Biopsie überwindet.

Da die medizinischen Leitlinien sich je nach Grading teils enorm unterscheiden, ist eine frühzeitiges und treffsicheres Grading, was durch das Heranziehen vieler „digitaler Punctionsorte“ erreicht werden kann, von außerordentlicher Bedeutung.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Dissertation um eine retrospektive Analyse, welche mit folgenden Auswahlkriterien bezüglich des Patientenkollektivs erstellt wurde.

- Der Untersuchungszeitraum liegt zwischen dem 10/2012 und dem 08/2018.
- Die Patienten wiesen einen histologisch gesicherten NET/NEC, mit den Gradings G1-G3 auf.
- In Fällen, bei denen kein Grading angegeben war, wurde anhand des Ki-67 Wertes ein Grading zugewiesen.
- Es wurde ein Staging oder Re-Staging mit ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-CT durchgeführt.
- Es wurden nach Möglichkeit je Patient der Primarius, eine Lymphknotenmetastase, eine Knochenmetastase und eine Lebermetastase im PET/CT-Bild deliniert und ausgewertet. Falls kein Primarius vorhanden war, wurden insgesamt fünf Metastasen im PET/CT-Bild deliniert. Falls ein Patient beispielsweise ausschließlich Metastasen in der Leber aufwies, so wurden alle VOI in der Leber deliniert.
- Alle PET/CT-Untersuchungen, die in dieser Dissertation ausgewertet wurden, entstanden in der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Bonn.

2.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden 60 Patienten untersucht, davon waren 25 weiblich (41,6 %) und 35 männlich (59,4 %). Das Patientenalter reichte von 14 Jahre bis 84 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 61,05 Jahre und der Median lag bei 61 Jahre.

Bei 48 Patienten zeigte sich ein NET/NEC des Gastrointestinaltrakt oder des Pankreas, bei 3 Patienten ein NET der Lunge und bei 5 Patienten ein „Carcinoma of Unknown Primary“ (CUP). Der Wertebereich des Ki-67-Index reichte von 1 % bis 70 %, mit einem Mittelwert von 14,84 und einem Median von 7,5. Vor der Bildgebung erhielten 13 Patienten eine Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT), 18 Patienten erhielten eine Sandostatin-Therapie und 47 Patienten unterzogen sich einer Operation.

2.1.2 Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte in allen Fällen mittels ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT. Hierfür wurde der Siemens Biograph 2 PET/CT der Firma Siemens Medical Solutions aus Erlangen verwendet. Die Datenrekonstruktion wurde mit der Software des Herstellers durchgeführt. Die Aufnahmen wurden rund eine Stunde nach intravenöser Gabe des Radiopharmakons, ^{68}Ga -DOTATOC, erstellt.

2.1.3 Therapie

In 12 Fällen wurde eine PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE durchgeführt. In 18 Fällen bekamen die Patienten vor der Bildgebung eine Therapie mit Sandostatin-Analoga und 47 Patienten unterzogen sich vor der Bildgebung einem chirurgischen Eingriff. Bei 14 Patienten wurde vor der Bildgebung eine Chemotherapie durchgeführt. Bei 10 Patienten wurden keinerlei Therapiemaßnahmen vor der Bildgebung durchgeführt.

2.1.4 Bildanalyse

Die Staging-Bilder wurden mithilfe der Software Interview der Firma „Mediso“ ausgewertet (Mediso Medical Imaging Systems Ltd., Budapest, Ungarn).

Das Programm ist in der Lage, nach Delinierung der Läsionen die weiter unten genannten konventionellen Parameter und Heterogenitätsparameter (Texturale Parameter) zu extrahieren. Die Auswahl der Läsionen erfolgte nach einem Kompromiss aus Intensität der Anreicherung, Größe der Läsion und Delinierbarkeit der Läsion. Die Läsionen wurden anschließend manuell pro Schicht deliniert und anschließend wurden alle so erhaltenen ROI zu einer VOI verschmolzen. Um eine zweckmäßige Delinierung der Läsionen zu erreichen, bedarf es eines SUV-Filters, der nach dem Standard des Universitätsklinikums Bonn auf 0-20 eingestellt war. So wurden alle Läsionen die einen SUV von > 20 haben, als intensive Anreicherung (Farbe Rot) angezeigt. Auf einen unteren Schwellenwert wurde im Hinblick auf die G3 Tumoren, die meist eine schwächere Intensitätsanreicherung aufweisen, verzichtet. Ebenso wurden nekrotische Bereiche, die meist im Tumorzentrum zu finden sind, nicht in die Delinierung eingeschlossen.

Abbildungen 11 und 12 sollen die Delinierungstechnik noch einmal verdeutlichen.

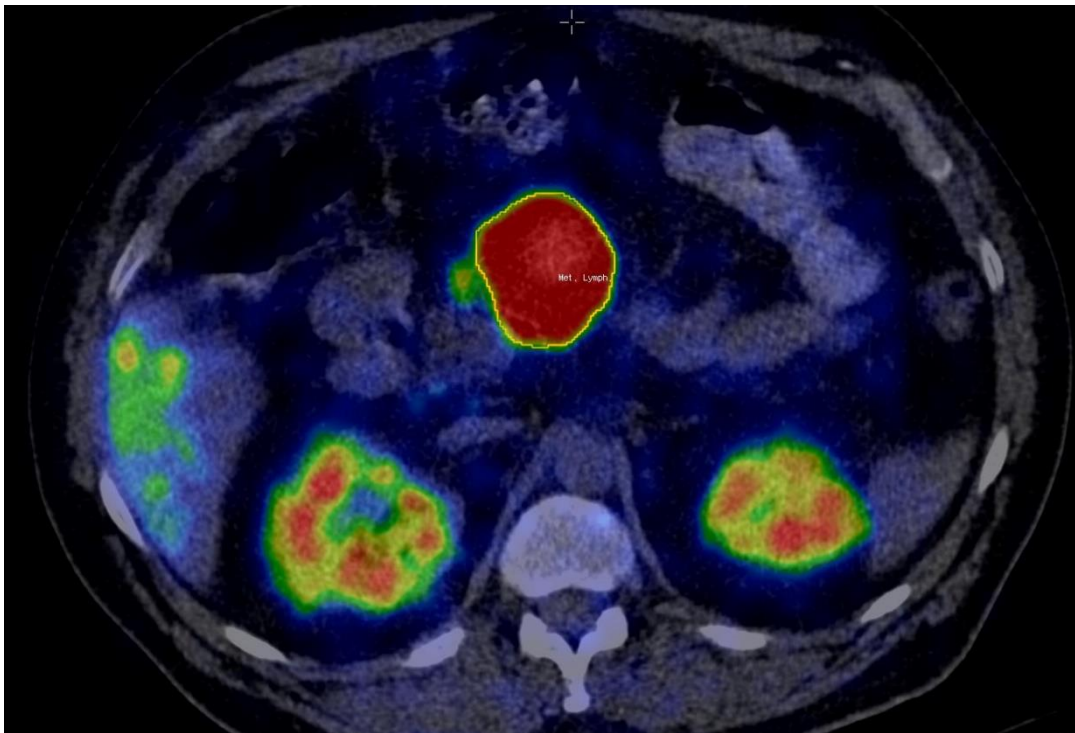


Abb. 11: Delinierung einer Lymphknotenmetastase

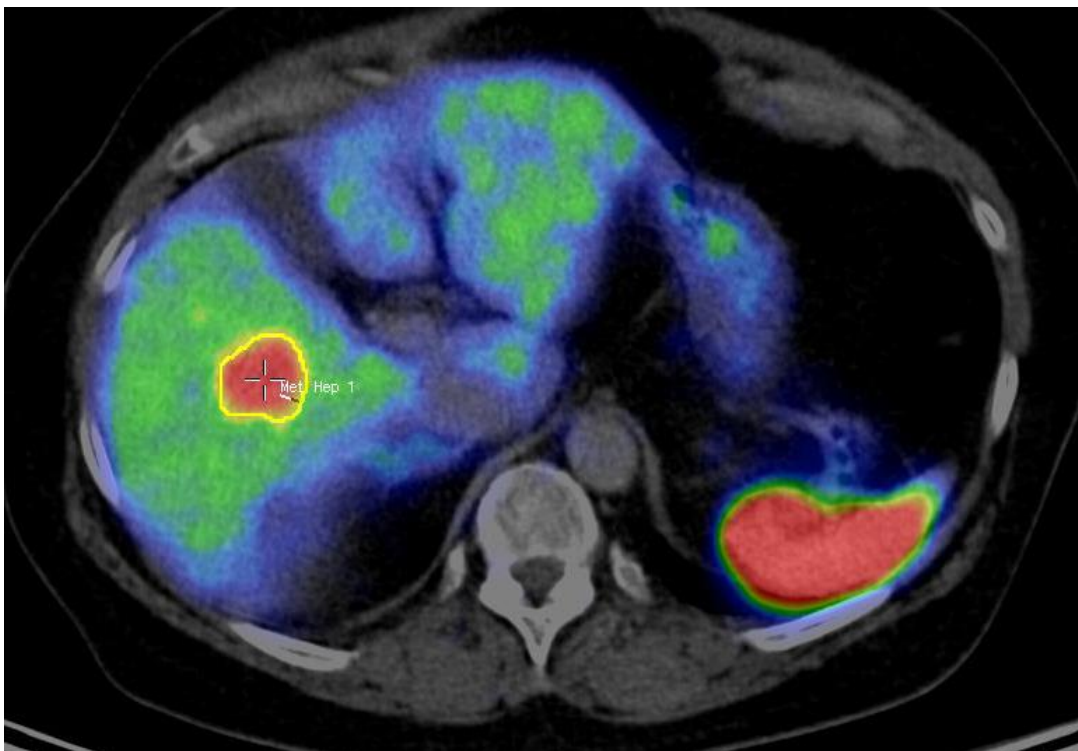


Abb. 12: Delinierung einer Lebermetastase

2.1.5 Parameterauswahl

Es wurden folgende Parameter je Läsion berechnet:

Konventionelle Parameter (First Order Parameter)

- Deviation
- SUV Mean
- SUV Max
- SUV Min
- SUV Sum
- TLG
- Volume

Heterogenitätsparameter (Texturale Parameter)

- COV
- Entropy
- Homogeneity
- Correlation
- Contrast
- Contrast
- Size Variation
- Intensity Variation
- Skewness
- Kurtosis
- Max Diameter
- Short Zone Emphasis
- Long Zone Emphasis
- Low Grey Level Zone Emphasis
- High Grey Level Zone Emphasis
- Short Zone Low Grey Level Emphasis
- Short Zone High Grey Level Emphasis
- Long Zone Low Grey Level Emphasis
- Long Zone High Level Grey Emphasis

- Grey Level Non-Uniformity
- Zone Length Non-Uniformity
- Zone Percentage
- Short Run Emphasis
- Long Run Emphasis
- Low Grey Level Run Emphasis
- High Grey Level Run Emphasis
- Short Run Low Grey Level Emphasis
- Short Run High Level Grey Emphasis
- Long Run Low Grey Level Emphasis
- Long Run High Level Grey Emphasis
- Grey Level Non-Uniformity
- Run Length Non-Uniformity

2.2 Konventionelle Parameter und Heterogenitätsparameter

Es sollen hier im Folgenden je Feature-Kategorie jeweils zwei der Features mit der zugrundeliegenden Systematik erläutert werden. Ein Beispielbild mit vier Intensitätswerten soll dabei zum besseren Verständnis dienen. Die Definitionen der Parameter werden im Einklang mit der „image biomarker standardisation initiative“ (IBSI) aufgeführt (Zwanenburg et al. 2016).

2.2.1 First Order Parameter (Histogram Based)

First Order Parameter betrachten jedes Voxel für sich und werden anhand von Histogrammen der Intensitätsfrequenzen von Graustufen innerhalb einer ROI ermittelt. Da die Werte nicht von benachbarten Voxeln abhängen, werden sie als globale Parameter bezeichnet und sind streng genommen keine Texturparameter. Die First Order Parameter lassen sich weiter unterteilen in:

1. Absolute Statistical Features
2. Intensity Histogramm Features
3. Intensity Volume-Histogramm Features

Absolute Statistical Features

Sie umfassen Parameter wie „mean“, „minimum“ und „maximum intensity“, „standard deviation“, „skewness“ und „kurtosis“ und werden anhand der rohen, nicht-gesampten Daten errechnet. Mit diesen Parametern wird die Stärke der Streuung der Verteilung charakterisiert. Skewness beschreibt etwa die Asymmetrie der Verteilung und Kurtosis die Spitzigkeit bzw. Flachheit der Verteilung.

I stellt die Intensitätswerte in einer ROI mit N Voxeln dar und \bar{I} die Durchschnittsintensität im ROI.

Mean stellt den Durchschnittswert aller in der ROI enthaltenen Grey Level Intensitätswerte dar:

$$Mean = \frac{1}{N} \sum_i^N I(i)$$

Deviation, auch „Standard Deviation“, misst das Ausmaß der Streuung um den Durchschnittswert aller Intensitätswerte:

$$Deviation = \left(\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (I(i) - \bar{I})^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

Intensity Histogramm features

Das Intensity Histogramm besteht aus den gesampten Rohdaten, welche in Grey Level-Bins unterteilt wurden und damit weniger störanfällig sind. Aus I wird hierbei I_d (discretized intensity) und das Histogramm P wird aufgrund der Normalisierung zu P_N . Es sind die gleichen oben genannten Features anwendbar. Die Intensitätswerte werden gezählt und in ein Histogramm übertragen, woraus anschließend diverse Features berechnet werden können (vgl. Abb. 13).

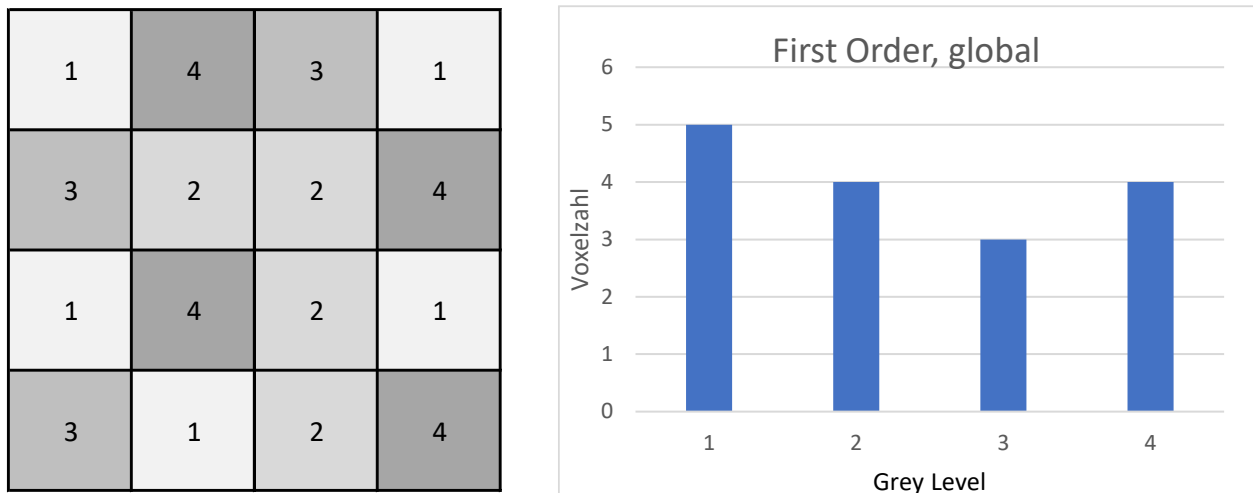


Abb. 13: Histogrammerzeugung zur Ermittlung von First-Order-Parametern. Jedes der vier vorhandenen Grey-Level wird aufgezehlt und in einem Histogramm dargestellt (Quelle: eigene Darstellung).

Exemplarisch ist hier der Parameter „Entropy“ erwähnenswert. Dieser stammt ursprünglich aus der Thermodynamik und beschreibt die Unordnung eines Systems. Hierbei wird die Anzahl der einzelnen Intensitätswerte aufsummiert. Die Entropie ist hierbei maximal, wenn jeder Intensitätswert in gleicher Häufigkeit vorkommt.

$$Entropy = - \sum_i^L P_N(i) \log_2 P_N(i)$$

2.2.2 Second Order Parameter (GLCM-Based)

Haralick und Shanmugam (1973) waren die ersten, die Parameter aufgezeigt haben, welche ohne weiteres nicht mit dem bloßen menschlichen Auge erfasst werden können.

Diese Parameter werden anhand einer „Grey Level Co-Occurrence Matrix“ (GLCM) ermittelt. N_g stellt die Anzahl der Grey Level dar, folglich erhält man eine $N_g \times N_g$ große Matrix (vgl. Abb. 14).

Der Auslesewinkel θ des Bildes ist bei den meisten Matrizen variabel und beträgt üblicherweise $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$. Die Distanz „ d “, die die Entfernung zwischen den Voxelpaaren definiert, ist ebenfalls variabel und soll der Einfachheit halber in den folgenden Beispielen $d = 1$ sein. Wenn es N_g verschiedene Grey Level in der ROI gibt und P die

Pixelzahl darstellt, so existieren $P' = N_g * (N_g - d)$ Möglichkeiten (die Spalte am rechten Rand bildet keine Paare), wie sich zwei benachbarte Intensitätswerte in Abhängigkeit von der Richtung anordnen lassen.

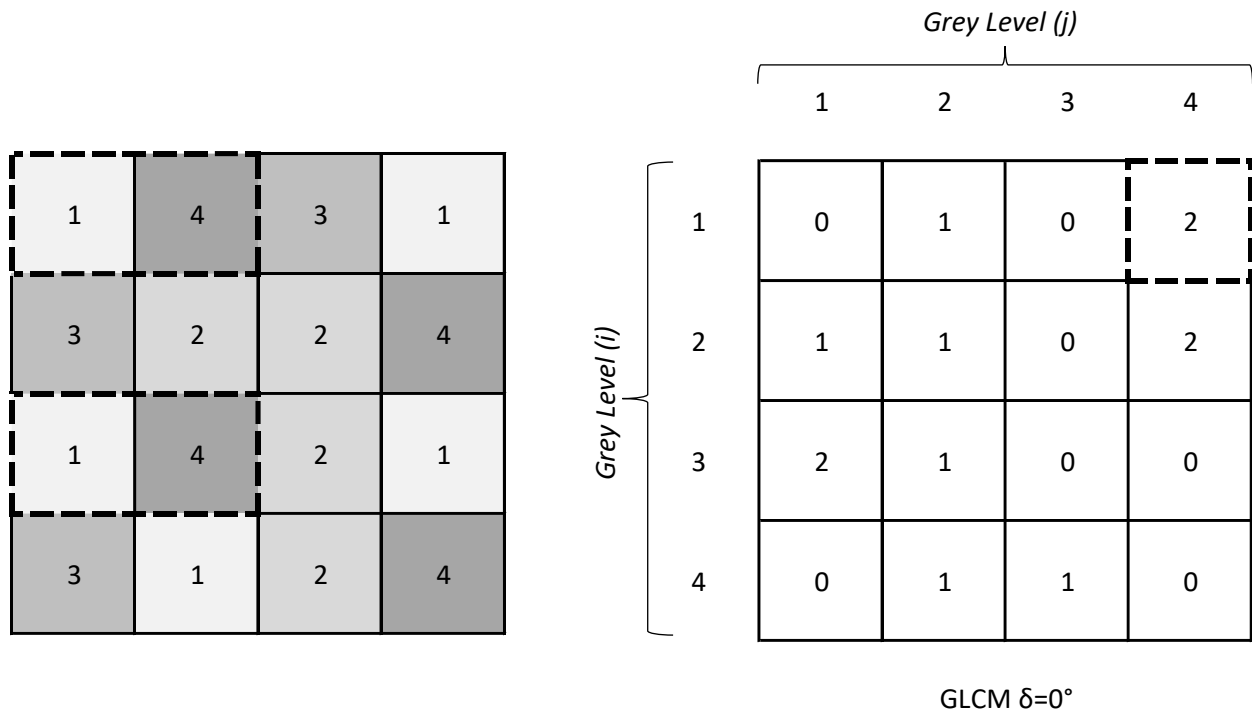


Abb. 14: Aufstellung einer GLCM mit der Distanz $d=1$ innerhalb der Ausleserichtung $\delta=0^\circ$ (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Anzahl der Kombinationen (hier $2 \times (1 \text{ und } 4)$) wird dann in der entsprechenden Matrixposition $P(i,j)$ hochgezählt. Wir erhalten dann die Wahrscheinlichkeit für jede Kombination durch Normalisierung mittels Division durch P' : $p_{ij} = \frac{P(i,j)}{P'}$

Nach dem Aufstellen der Matrix braucht man zur Feature-Berechnung die diagonalen/kreuz-diagonalen Randwahrscheinlichkeiten entlang der Matrix (vgl. Abb. 15). Es ergibt sich folgende Funktion für diagonale Randwahrscheinlichkeiten von Grey Level (i,j) .

$$p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)$$

$$k = |i - j|, \quad k = 0, 1, 2, 3, \dots, N_g - 1$$

Für kreuz-diagonale Randwahrscheinlichkeiten:

$$p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)$$

$$k = i + j, \quad k = 2, 3, 4, 5, \dots, 2N_g$$

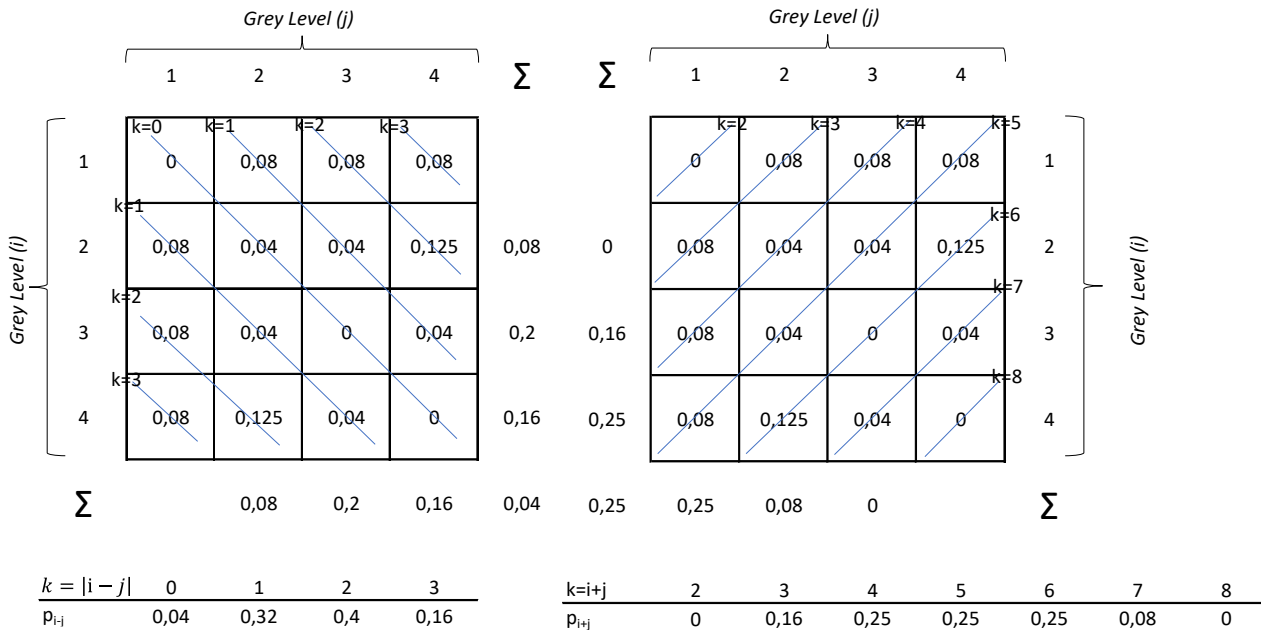


Abb. 15: Ermitteln der diagonalen und kreuz-diagonalen Randwahrscheinlichkeiten (Quelle: eigene Darstellung)

Weiter stellt μ die Mean Grey Level Intensity von p_x dar und σ_x die Standardabweichung von p_x dar.

Contrast ist ein Maßstab für lokale Intensitätsunterschiede. Je größer der Wert, umso stärker ist der Kontrast zwischen benachbarten Pixeln bzw. umso häufiger kommen kontrastreiche Voxelpaare in der ROI vor. Der Faktor $(i - j)$ stellt dabei die Diagonale der Matrix dar, entlang welcher der Kontrast zwischen zwei Voxeln 0 ist. Je häufiger Paare abseits der Diagonalen in der Matrix vorkommen, desto stärker ist der Kontrast.

$$contrast = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p(i, j)$$

Correlation kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen und stellt die lineare Abhängigkeit zwischen Grey Level-Werten im Bild und der dazugehörigen GLCM dar:

$$correlation = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) ij - \mu_y \mu_x}{\sigma_x(i) \sigma_y(j)}$$

2.2.3 Higher Order Parameter (GLRLM, GLSZM, NGTDM-Based)

Higher Order Parametern werden anhand unterschiedlicher Matrizen berechnet, von denen drei exemplarisch hier gezeigt werden sollen.

GLRLM (Grey Level Run Length Matrix)

Diese Matrix ist definiert durch die Frequenz von zusammenhängenden Voxeln gleicher Intensität in einer vorgegebenen Richtung/Winkel. Die „Run Length“ N_r ist dabei variabel und kann beliebig hoch sein. In diesem Beispiel ist die „Run Length“ maximal 4 (vgl. Abb. 16). Die maximale Zahl von zusammenhängenden Pixeln mit der Intensität 2, ist 1. Somit ist eine Voxelfolge mit der Intensität 2 und einer „Run Length“ von 2, einmal in der $N_g \times N_r$ Matrix vorhanden. Jedes Matrixfeld wird auf diese Weise hochgezählt.

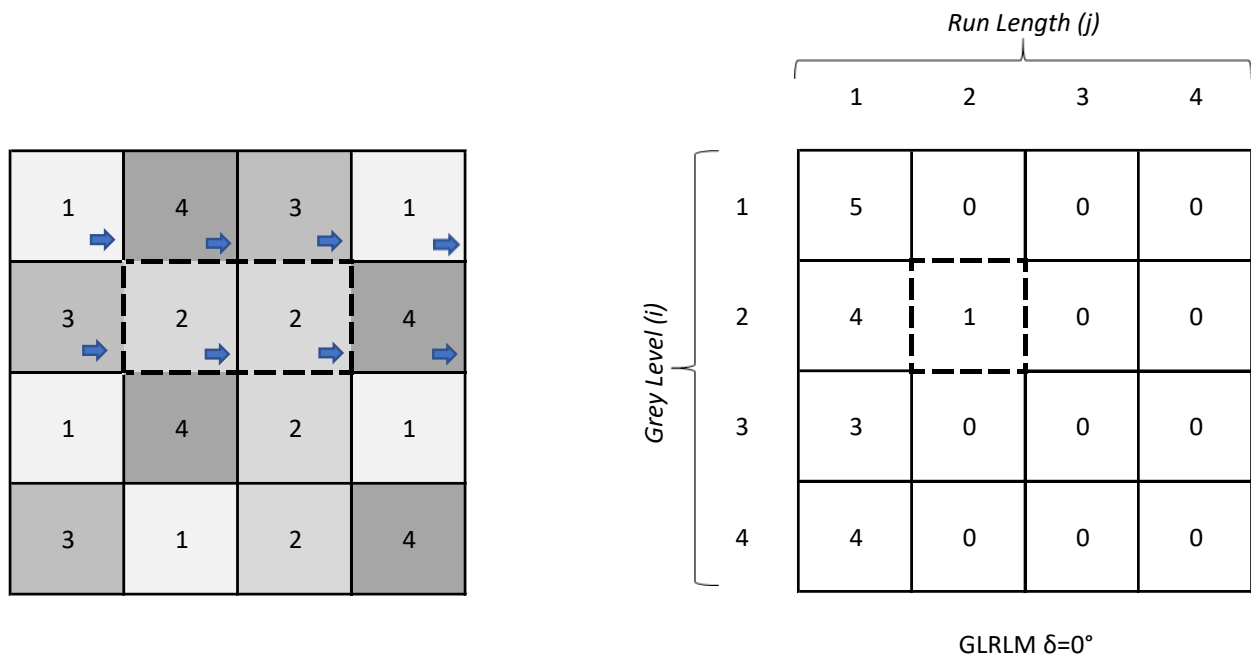


Abb. 16: Aufstellung einer GLRLM mit der Ausleserichtung 0° und einer Runlength von 4 (Quelle: Eigene Darstellung)

- N_g sei die Zahl von diskreten Intensity Values im Bild
- N_r sei die Zahl von diskreten Run Length im Bild
- N_p sei die Zahl von Voxeln im Bild
- $N_r(\theta)$ sei die Zahl aller Runs in einem definierten Winkel und ist definiert als

$$N_r(\theta) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j; \theta)$$

Short Run Emphasis beschreibt die Verteilung von kurzen Run Length. Dieser Wert wird größer, wenn viele kurze Run Length in der Matrix vorhanden sind:

$$SRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j | \theta)}{j^2}}{N_r(\theta)}$$

Grey Level Non-Uniformity beschreibt die Ähnlichkeit von Grey Level-Intensitäten in einem Bild. Ein niedriger GLN Wert bedeutet, dass viele Intensitätswerte im Bild eine ähnliche Stärke besitzen.

$$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_r} P(i, j | \theta))^2}{N_r(\theta)^2}$$

GLSZM (Grey Level Size Zone Matrix)

Mit einer GLSZM können zusammenhängende Grey-Level-Zonen gleicher Intensität quantifiziert werden. Zwei Voxel zählen dabei als verbunden, wenn eines der 8 möglichen Nachbarvoxel, die gleiche Intensität wie das Bezugsvoxel aufweist (vgl. Abb. 17). Im Gegensatz zu GLCM und GLRLM sind GLSZM rotationsunabhängig.

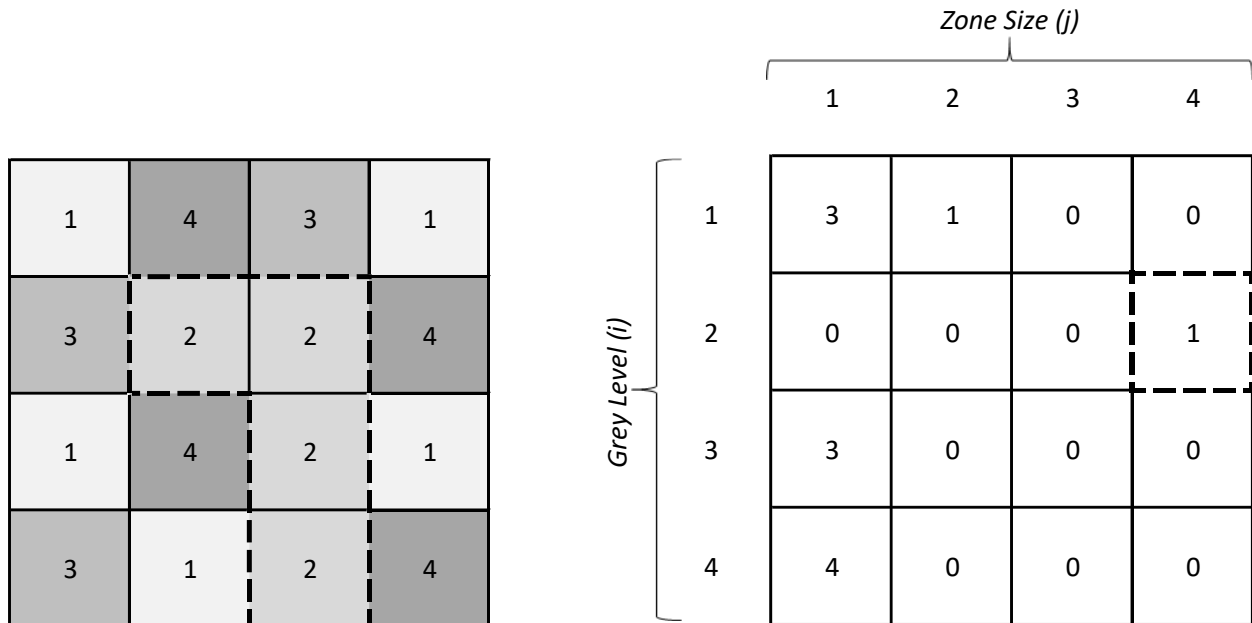


Abb. 17: Aufstellung einer GLSZM. In diesem Bild existieren bis auf den Grey Level 2 keine weiteren Grey Level, die sich in direkter Nachbarschaft mit Pixeln von gleicher Intensität befinden. Diese Matrix ist rotationsinvariant und benötigt keinen definierten Auslesewinkel (Quelle: eigene Darstellung)

Zone Percentage misst die Grobheit eines Bildes, indem die Zahl der Zonen im Verhältnis zur Zahl der Voxel angezeigt wird:

$$ZP = \frac{N_z}{N_p}$$

Die Werte bewegen sich dabei zwischen $\frac{1}{N_p} \leq ZP \leq 1$. Ein Wert nahe 1 lässt dabei auf eine sehr feine Textur schließen, da viele kleine Zonen vorhanden sind.

Low Grey Level Zone Emphasis misst die Verteilung von Size Zones mit niedrigem Grey Level. Der Wert wird größer, wenn viele Zonen mit niedrigem Grey Level vorhanden sind:

$$LGLZE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i, j)}{i^2}}{N_z}$$

NGTDM (Neighbourhood Grey Tone Difference Matrix)

Bei einer NGTDM wird der Unterschied eines Grey Level Value zu seiner Umgebung in der Distanz δ quantifiziert. Der Einfachheit halber soll hier eine 2D Matrix und eine Distanz von $\delta=1$ herhalten. Man erhält bei dem vorliegenden Beispielbild folgende Matrix (vgl. Abb. 18).

	n_i	p_i	s_i
1	5	0,313	8,8
2	4	0,25	2,025
3	3	0,188	2
4	4	0,25	8,583

1	4	3	1
3	2	2	4
1	4	2	1
3	1	2	4

Abb. 18: Aufstellung einer NGTDM-Matrix. Der Grey Level "1" kommt 5 mal im Bild vor. Die Grey Level der jeweils umgebenden Pixel werden addiert und durch die Pixelanzahl dividiert. Hier umgeben 3 Pixel, deren Summe 9 ergibt, das Pixel oben links im Bild. Daraus ergibt sich der Term $\left|1 - \frac{9}{3}\right|$. So wird mit allen weiteren Pixeln mit dem Grey Level „1“ verfahren und der absolute Betrag in die Matrix übertragen (Quelle: eigene Darstellung).

5 Pixel weisen den Grey Level 1 auf. Daraus folgt:

$$s_1 = \left|1 - \frac{9}{3}\right| + \left|1 - \frac{9}{3}\right| + \left|1 - \frac{13}{5}\right| + \left|1 - \frac{12}{5}\right| + \left|1 - \frac{14}{5}\right| = 8,8$$

4 Pixel weisen den Grey Level 2 auf. Daraus folgt:

$$s_2 = \left|2 - \frac{20}{8}\right| + \left|2 - \frac{21}{8}\right| + \left|2 - \frac{20}{8}\right| + \left|2 - \frac{12}{5}\right| = 2,025$$

⋮

- Weiter sei n_i die Anzahl von Voxeln mit der Intensität i
- s_i die Summe aller Grey Level-Unterschiede für einen Intensitätswert i
- N_v die Anzahl von Voxeln im Bild
- p_i die Grey Level Probability $p_i = \frac{n_i}{N_v}$
- N_g die Anzahl diskreter Grey Levels

Coarseness misst den durchschnittlichen Grey Level-Unterschied aller im Bild enthaltenen Voxel zu ihrer Umgebung:

$$Coarseness = \frac{1}{\sum_{i=1}^{N_g} p_i \cdot s_i}$$

Busyness misst die räumliche Frequenz von Intensitätsänderungen im Bild. Ein hoher Wert steht für ein Bild mit schnellen Intensitätswechseln zwischen benachbarten Voxeln:

$$Busyness = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} p_i \cdot s_i}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} |ip_i - jp_j|}$$

2.2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm „IBM SPSS Statistics Version 26“ verwendet. Für die statistische Analyse wurden die Heterogenitätsparameter nach dem Grading gruppiert. Anschließend wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die drei gebildeten Gruppen jeweils eine Normalverteilung der Daten aufweisen. Dies war bei keiner Gruppe der Fall, daher wurde zum Vergleich der unabhängigen Stichproben ein Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Das Konfidenzintervall wurde mit 95% festgelegt und das Signifikanz-Niveau mit 0,05.

Dabei wurde folgende weitere Unterteilung getroffen:

- p-Wert < 0,05 = signifikant
- p-Wert < 0,01 = hoch signifikant

Anschließend wurde für die Parameter, welche sich als signifikant und hoch signifikant herausstellten, eine ROC-Analyse, ebenfalls mithilfe von SPSS, durchgeführt. Hierbei mussten die Parameter die Kriterien „Area under the Curve“ (AUC) $> 0,5$ und 95-Konfidenzintervall (95%-KI) $> 0,5$ erfüllen. Anschließend wurde für die die Kriterien erfüllenden Parameter ein geeigneter Cut-Off-Value mittels Youden-Index ermittelt.

Die grafische Darstellung der Daten in Boxplots und ROC-Kurven wurde ebenfalls mit IBM SPSS realisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht und deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 60 ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-CT-Stagingaufnahmen ausgewertet und nach histologisch gesichertem Grading-Befund in drei gleich große Gruppen G1, G2 und G3 à 20 Patienten aufgeteilt.

Der Fokus bei den Ergebnissen liegt auf der Gruppe G3 und deren Unterscheidung zu den Gruppen G1 und G2. Der Vergleich zwischen den Gruppen G1 und G2 wird hier nicht näher betrachtet. Es wurden also folgende Gegenüberstellungen vorgenommen:

G1 vs. G3

G2 vs. G3

Bei allen 39 Parameter wurde nach signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen in der oben genannten Einteilung gesucht.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61 Jahre. Der durchschnittliche Ki-67-Wert betrug ~14,75 (vgl. Tab. 5).

38 Patienten wiesen Lebermetastasen auf, bei 25 Patienten zeigten sich Knochenmetastasen und bei 33 Patienten zeigten sich Lymphknotenmetastasen.

Insgesamt wurden VOI von 103 Leber/Pankreas-Metastasen (3 Metastasen im Pankreas), 47 VOIs von Knochenmetastasen und 57 VOIs von Lymphknotenmetastasen deliniert. Ein VOI eines Primarius wurde in 19 in Fällen deliniert. Insgesamt wurden 226 VOI deliniert.

Tab. 5: Deskriptive Statistik

Merkmal		Anzahl/ Ø	In %
Geschlecht	m	35	59,4
	w	25	41,6
Alter		61	
Ki-67		~14,75	
Therapie vor PET	Chirurgie	47	78,3
	PRRT	12	20
	Sandostatin	18	30
	Chemotherapie	14	23,3
Primarius	Gastrointestinal	49	81,6
	Lunge	4	6,7
	CUP	7	11,7
Metastasen	hepatisch	38	63,3
	ossär	25	41,6
	lymphogen	33	55

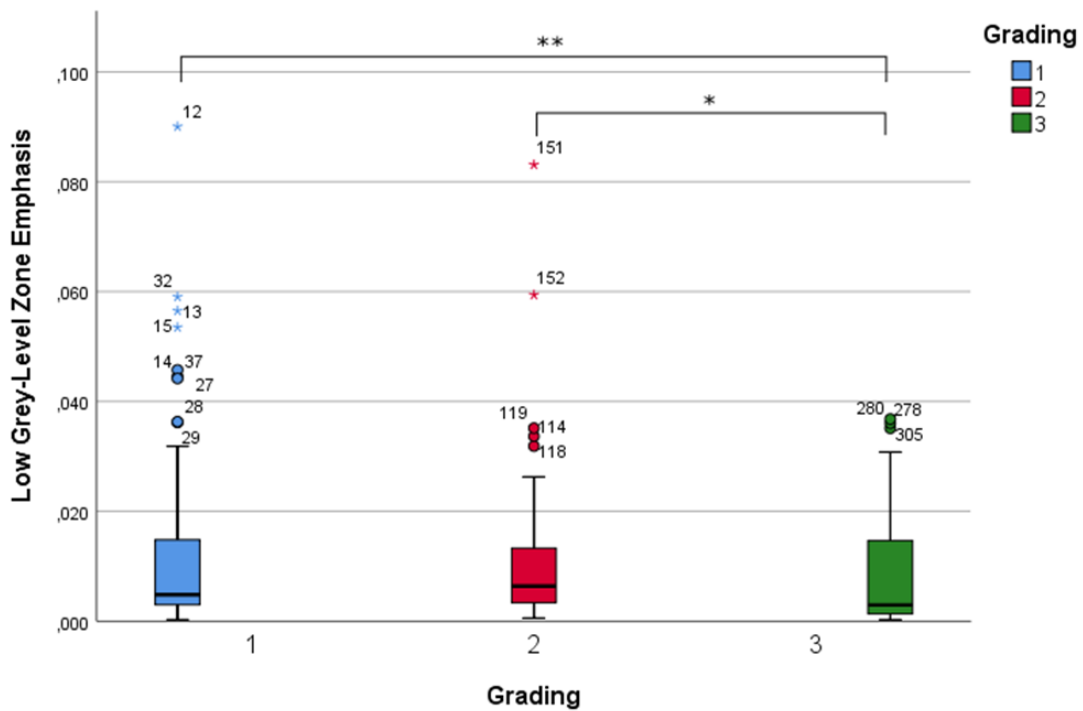
3.2 Vergleich der Gruppen G1 und G3

Bei diesem Vergleich zeigte sich bei 9 Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei 3 der 9 Parameter (Deviation, Mean, Max) zeigte sich sogar ein hochsignifikanter Unterschied.

Anschließend wurden, um die Lage der Stichproben in den einzelnen Gruppen zu verdeutlichen, Boxplots erstellt (vgl. Abb. 19-22).

Tab. 6: Signifikante und hochsignifikante Parameter in Vergleichsgruppe G1 vs. G3

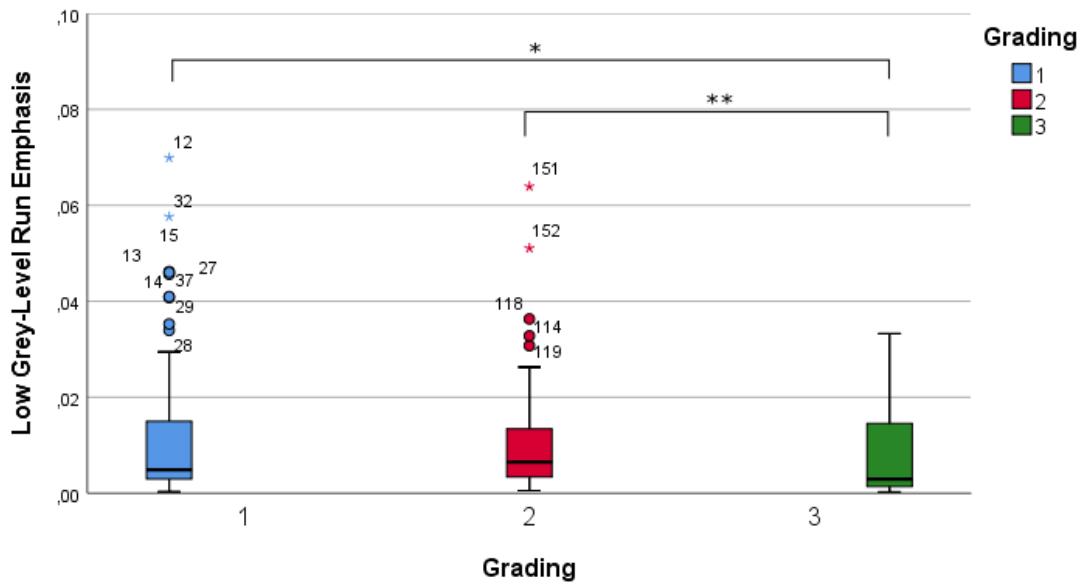
<i>Parameter</i>	<i>P-Wert</i>
Deviation	0,006
Mean	<0,0001
Max	0,003
Low Grey-Level Zone Emphasis	0,019
Short Zone Low Grey-Level Emphasis	0,019
Long Zone High Grey-Level Emphasis	0,025
Low Grey-Level Run Emphasis	0,018
Short Run Low Grey-Level Emphasis	0,025
Long Run Low Grey-Level Emphasis	0,018



Median G1: 0,005
 Median G2: 0,006
 Median G3: 0,003

Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,019 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,003 **

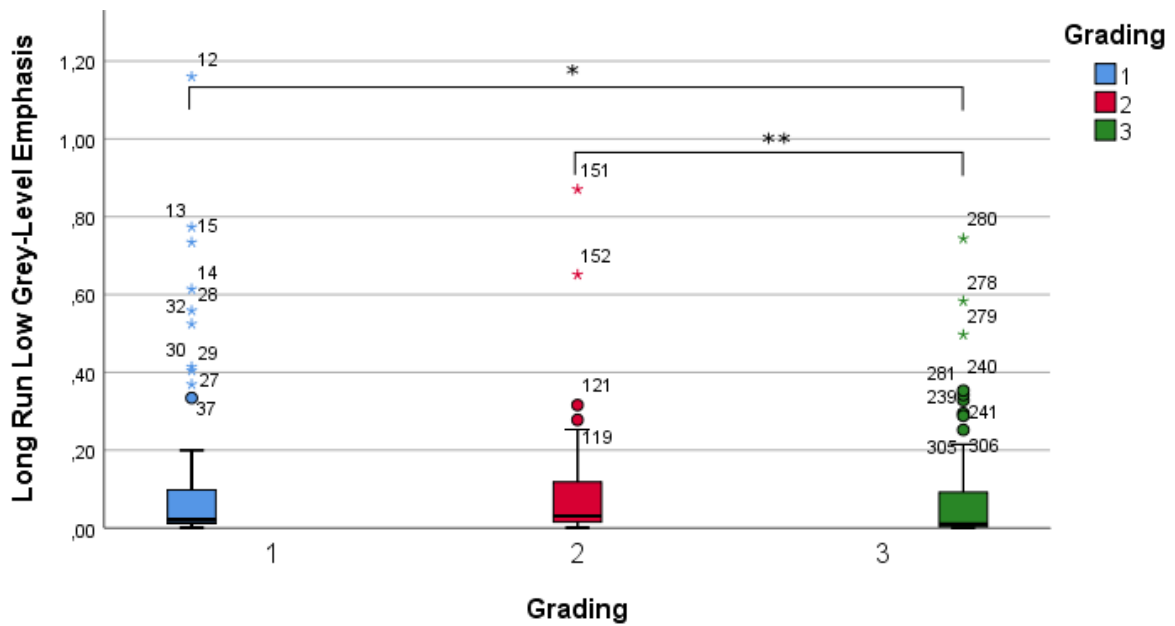
Abb. 19: Vergleich Low Grey-Level Zone Emphasis zwischen Gradings



Median G1: 0,005
 Median G2: 0,006
 Median G3: 0,003

Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,018 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,004 **

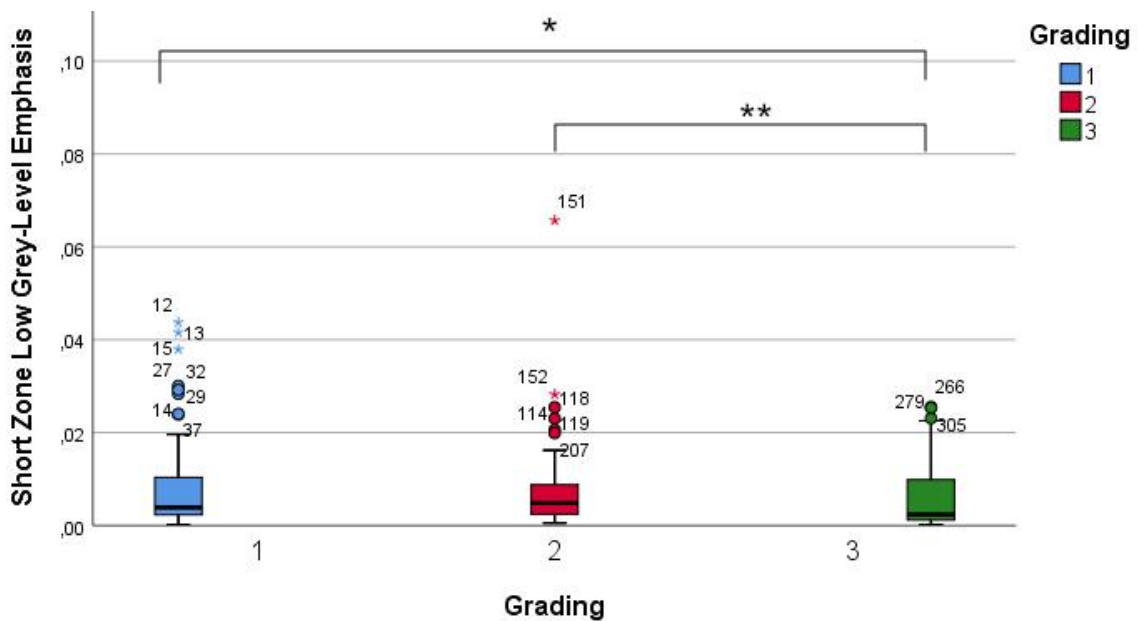
Abb. 20: Vergleich Low Grey-Level Run Emphasis zwischen Gradings



Median G1: 0,021
 Median G2: 0,031
 Median G3: 0,010

Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,018 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,001 **

Abb. 21: Vergleich Long Run Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings



Median G1: 0,004
 Median G2: 0,005
 Median G3: 0,002

Vergleich G1 vs G2 p-Wert: 0,626
 Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,019 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,005 **

Abb. 22: Vergleich Short Zone Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings

Für die oben aufgeführten Parameter wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und anschließend für Parameter, die sowohl $AUC > 0,5$ und $95\%-KI > 0,5$ erfüllten, mittels Youden-Index der optimale Cut-Off-Wert berechnet.

Alle oben genannten signifikanten und hochsignifikanten Parameter erfüllten diese Kriterien. Bei den hoch-signifikanten Parametern (Deviation, Mean, Max) handelt es sich um konventionelle Parameter. Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Texturparametern liegt, wird auf die 4 Texturparameter mit dem höchsten P-Wert (Low Grey-Level Zone Emphasis, Low Grey-Level Run Emphasis und Long Run Low Grey-Level Emphasis) näher eingegangen. Die Ergebnisse der konventionellen Parameter können im Anhang betrachtet werden.

Die Ergebnisse können in Tabelle 7 näher betrachtet werden. Wie man sieht, zeigen die texturalen Parameter im Gruppenvergleich G1 vs. G3 allesamt signifikante Unterschiede ($p\text{-Wert} < 0,05$ = signifikant), jedoch keine hochsignifikanten Unterschiede ($p\text{-Wert} < 0,01$ = hoch signifikant).

Tab. 7: Texturale Parameter mit signifikantesten Unterschieden in Vergleichsgruppe G1 vs. G3

Parameter	AUC	95%-KI	p-Wert
LGZE	0,611	0,519-0,703	0,019
LGRE	0,612	0,520-0,704	0,018
LRLGE	0,612	0,520-0,705	0,018
SZLGE	0,611	0,519-0,703	0,019

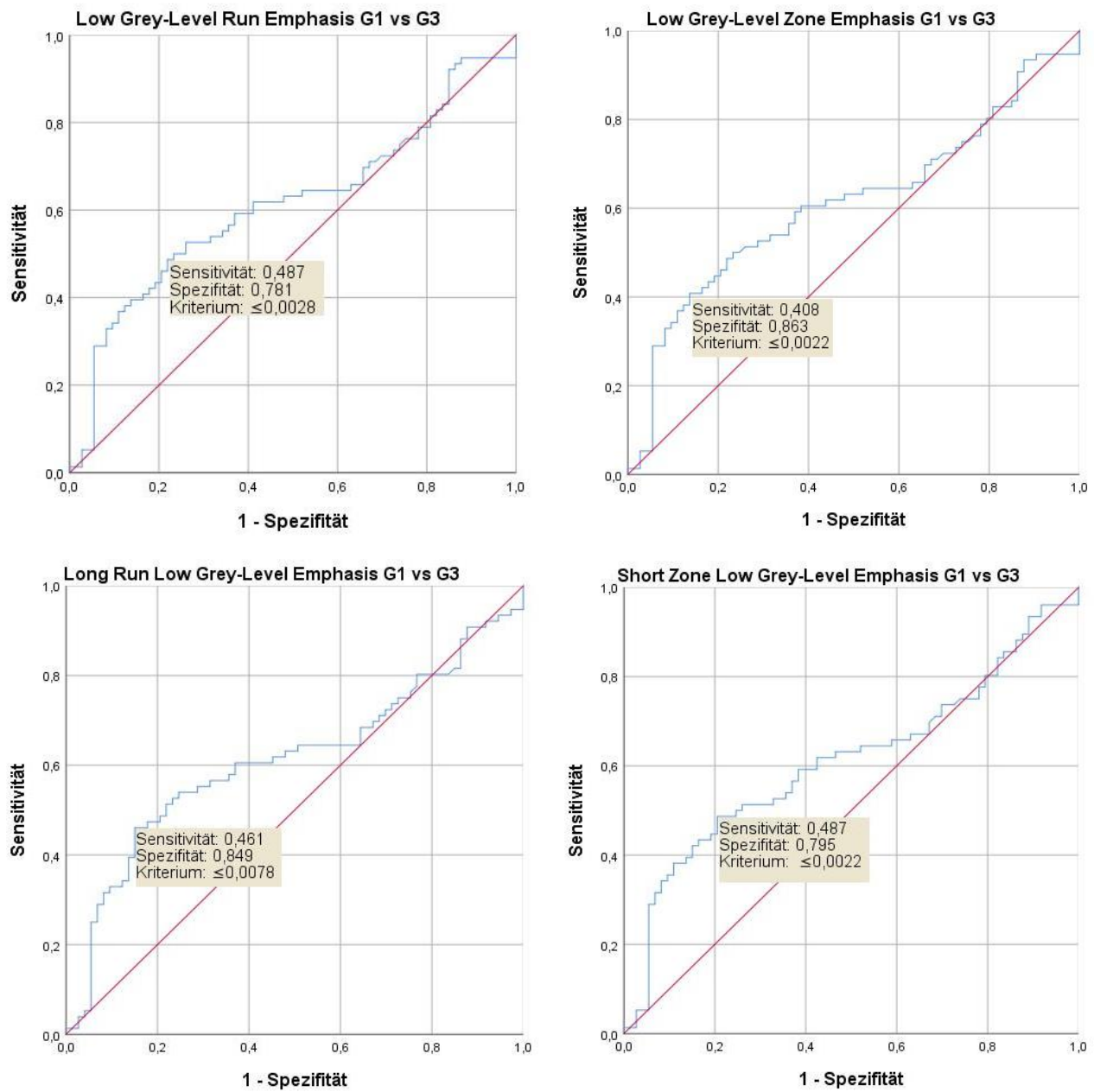


Abb. 23: Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index

3.3 Vergleich der Gruppen G2 und G3

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein deutlich erhöhtes Vorkommen signifikanter und hochsignifikanter Unterschiede bezüglich der Parameter. So zeigten 25 Parameter einen signifikanten Unterschied und 14 von diesen einen hoch-signifikanten Unterschied auf (vgl. Tab. 8).

Tab. 8: signifikante und hochsignifikante Parameter in Vergleichsgruppe G2 vs. G3

<i>Parameter (hochsignifikant)</i>	<i>p-Wert</i>
Deviation	<0,0001
Mean	<0,0001
Max	<0,0001
TLG	0,008
Correlation	<0,0001
Low Grey-Level Zone Emphasis	0,003
Short Zone Low Grey-Level Emphasis	0,005
Long Zone Low Grey-Level Emphasis	0,003
Grey-Level Non-Uniformity	<0,0001
Short Run Emphasis	0,007
Long Run Emphasis	0,009
Low Grey-Level Run Emphasis	0,004
Long Run Low Grey-Level Emphasis	0,001
Gray-Level Non-Uniformity 2	0,009

Parameter (signifikant)	
Sum	0,032
Volume	0,017
Intensity Variation	0,023
Short Zone Emphasis	0,021
Long Zone Emphasis	0,024
High Grey-Level Zone Emphasis	0,026
Short Zone High Grey-Level Emphasis	0,023
High Grey-Level Run Emphasis	0,03
Short Run Low Grey-Level Emphasis	0,019
Short Run High Grey-Level Emphasis	0,015
Run Percentage	0,01

Die 6 texturalen Parameter mit den höchsten p-Werten (Correlation, Low Grey Level Zone Emphasis, Long Zone Low Grey-Level Emphasis, Grey-level Non-Uniformity, Low Grey-Level Run Emphasis, Long Run Low Grey-Level Emphasis) wurden näher untersucht.

Es wurden erneut Boxplots zur Veranschaulichung der Lage der Stichproben erstellt (vgl. Abb. 24-29) und eine ROC-Analyse bei den hochsignifikanten Parametern durchgeführt. Anschließend wurde auf die Kriterien $AUC > 0,5$ und $95\text{-KI} > 0,5$ geprüft und für die Parameter, die diese Kriterien erfüllten, mittels Youden-Index der optimale Cut-Off-Wert bestimmt.

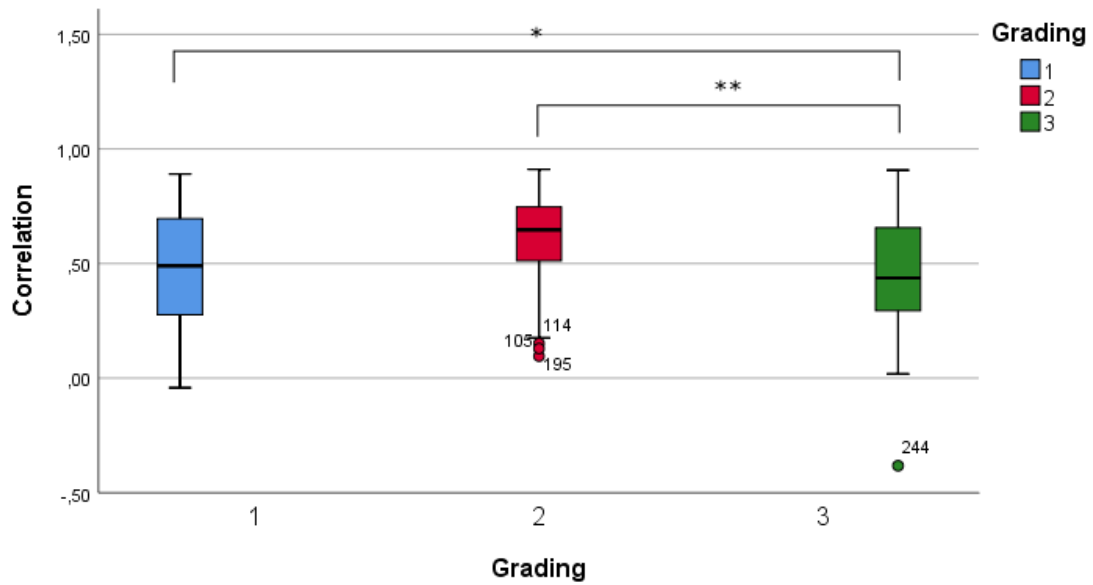


Abb. 24: Vergleich Correlation zwischen Gradings

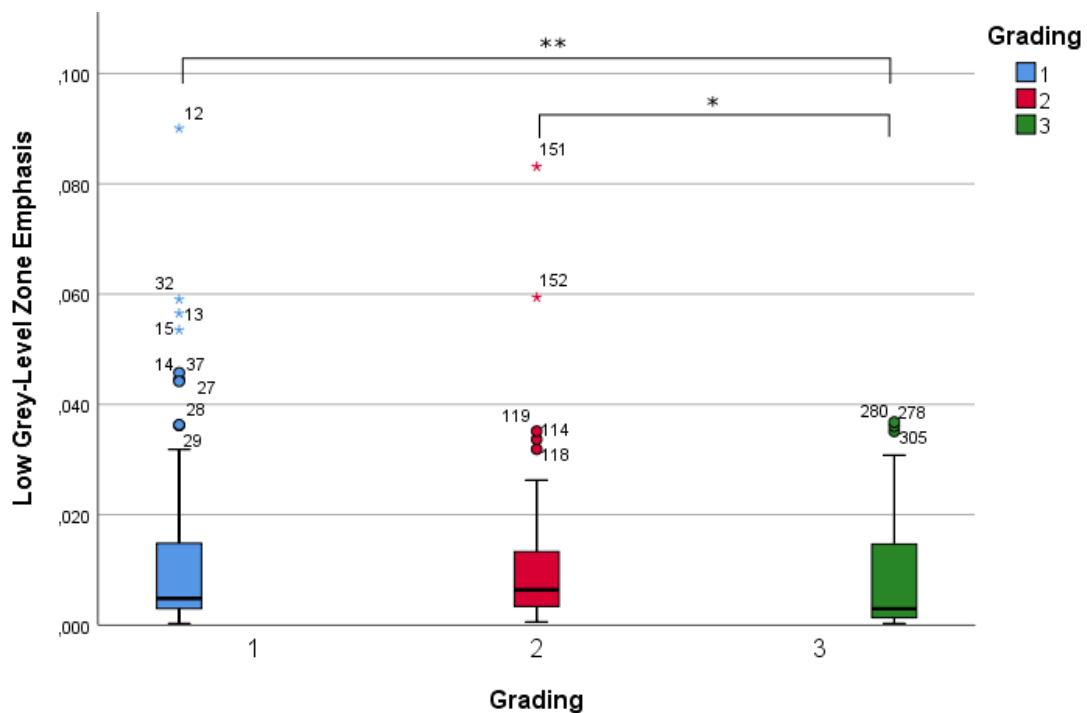


Abb. 25: Vergleich Low Grey-Level Zone Emphasis zwischen Gradings

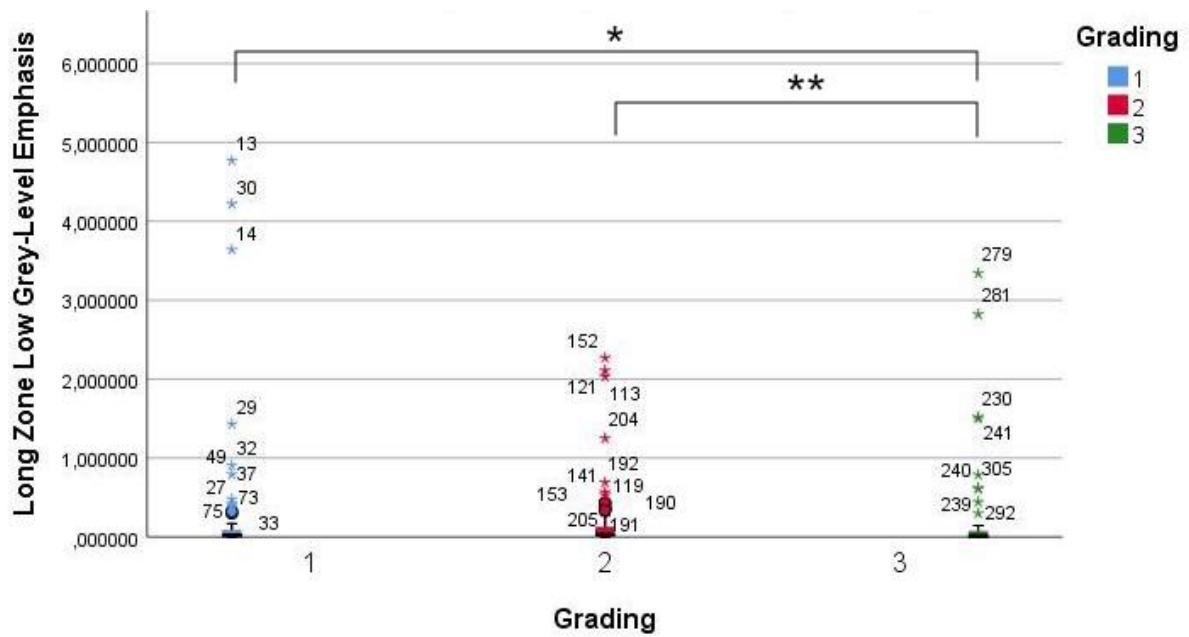


Abb. 26: Vergleich Long Zone Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings

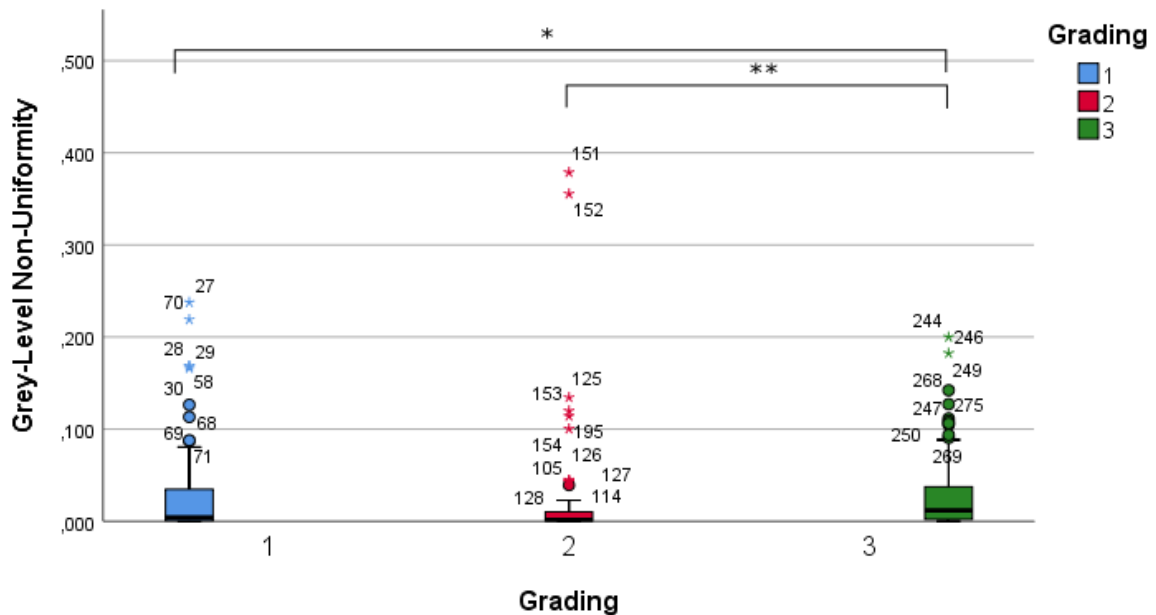
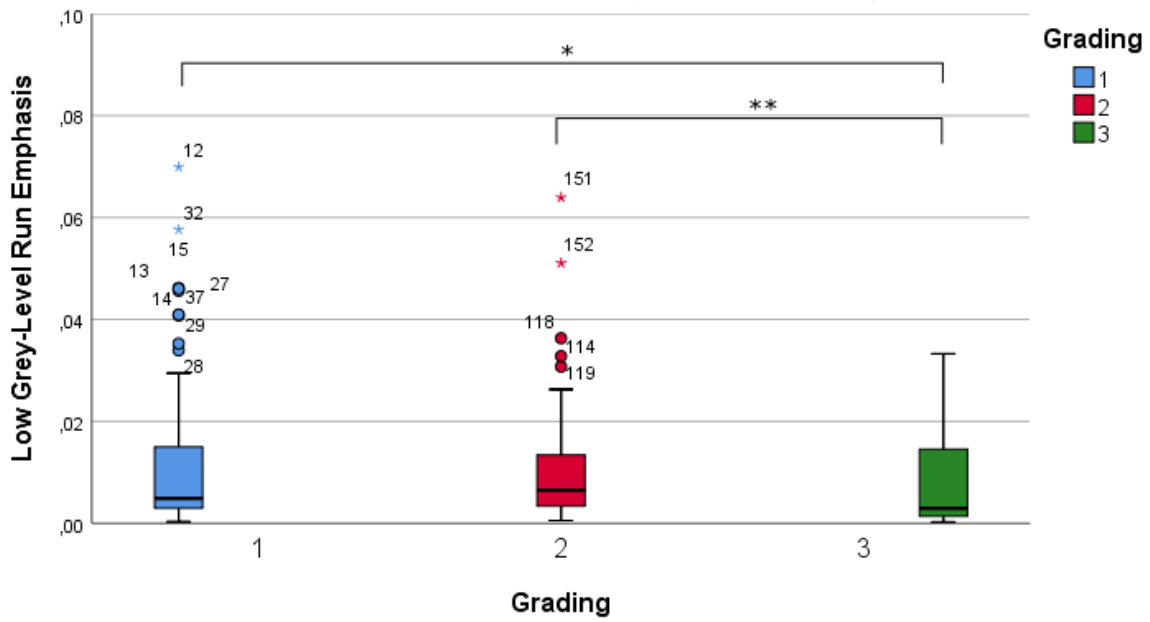


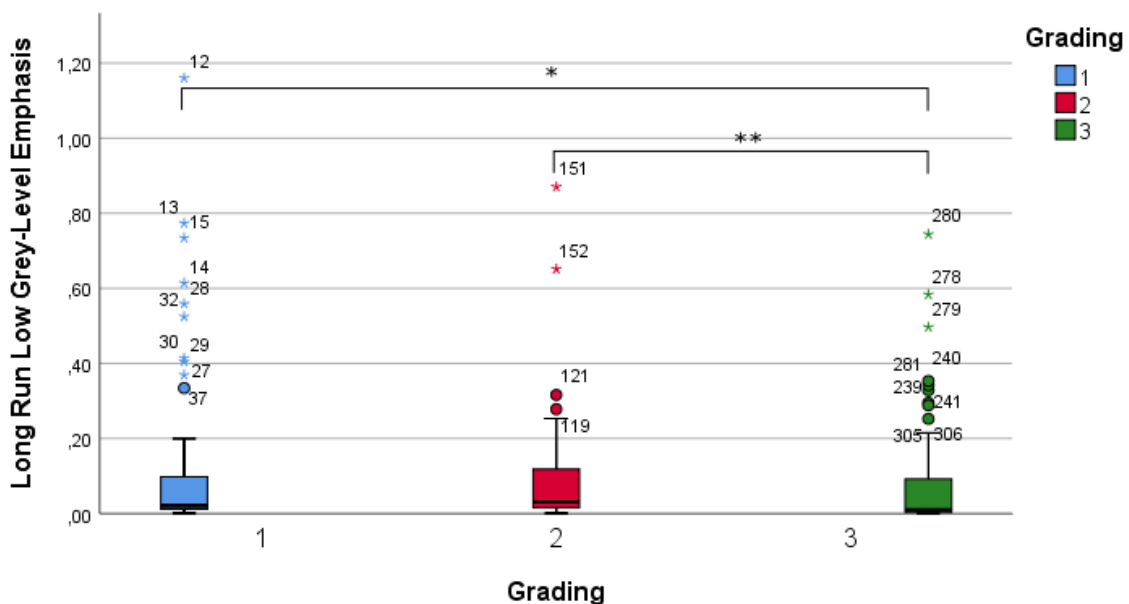
Abb. 27: Vergleich Grey-Level Non-Uniformity zwischen Gradings



Median G1: 0,005
 Median G2: 0,006
 Median G3: 0,003

Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,018 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,004 **

Abb. 28: Vergleich Low Grey-Level Run Emphasis zwischen Gradings



Median G1: 0,021
 Median G2: 0,031
 Median G3: 0,010

Vergleich G1 vs G3 p-Wert: 0,018 *
 Vergleich G2 vs G3 p-Wert: 0,001 **

Abb. 29: Vergleich Long Run Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings

Erneut wurde mittels ROC-Analyse für die hochsignifikanten texturalen Parameter die AUC und das 95%-KI berechnet und, sofern die Kriterien $AUC > 0,5$ und $95\%-KI > 0,5$ zutrafen, mittels Youden-Index der optimale Cut-Off-Wert für jeden Parameter berechnet (vgl. Abb 30).

Wie bereits in der Vergleichsgruppe G1 vs. G3, erfüllten alle näher untersuchten Parameter in der Vergleichsgruppe G2 vs. G3 die geforderten Kriterien. Die Ergebnisse können in Tabelle 9 betrachtet werden.

Alle in Tabelle 9 aufgelisteten Parameter zeigen hochsignifikante Unterschiede (p -Wert $< 0,01$ = hoch signifikant) auf, wobei Correlation ($p < 0,0001$) und GLNU ($p < 0,0001$) sich noch einmal deutlich von den übrigen Parametern abheben.

Tab. 9: Parameter mit signifikantesten Unterschieden

Parameter	AUC	95%-KI	p-Wert
Correlation	0,672	0,588-0,757	$< 0,0001$
LGZE	0,635	0,543-0,727	0,003
LZLGE	0,639	0,547-0,730	0,003
GLNU	0,668	0,582-0,754	$< 0,0001$
LGRE	0,633	0,541-0,725	0,004
LRLGE	0,650	0,558-0,743	0,001

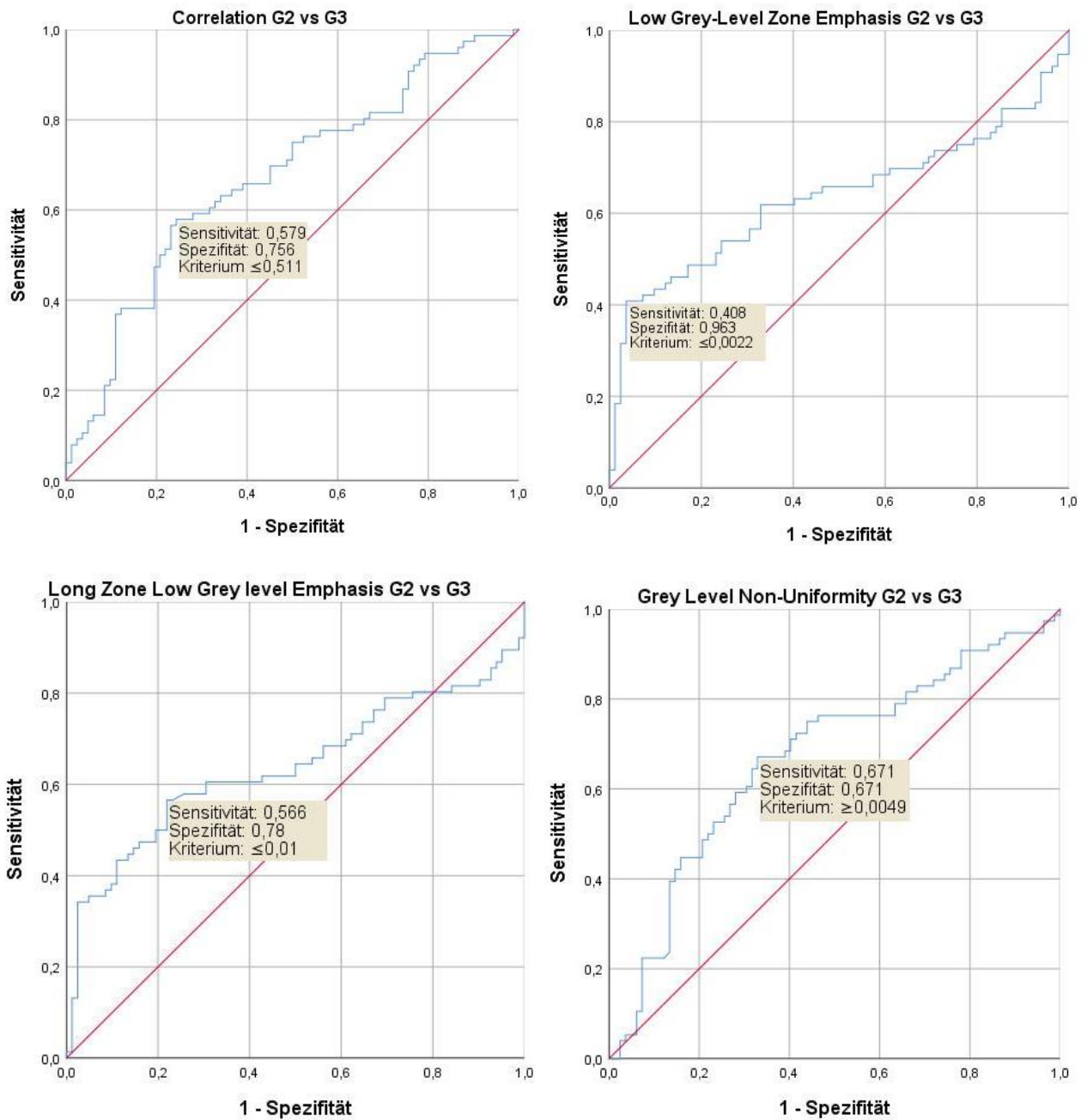


Abb. 30: Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index

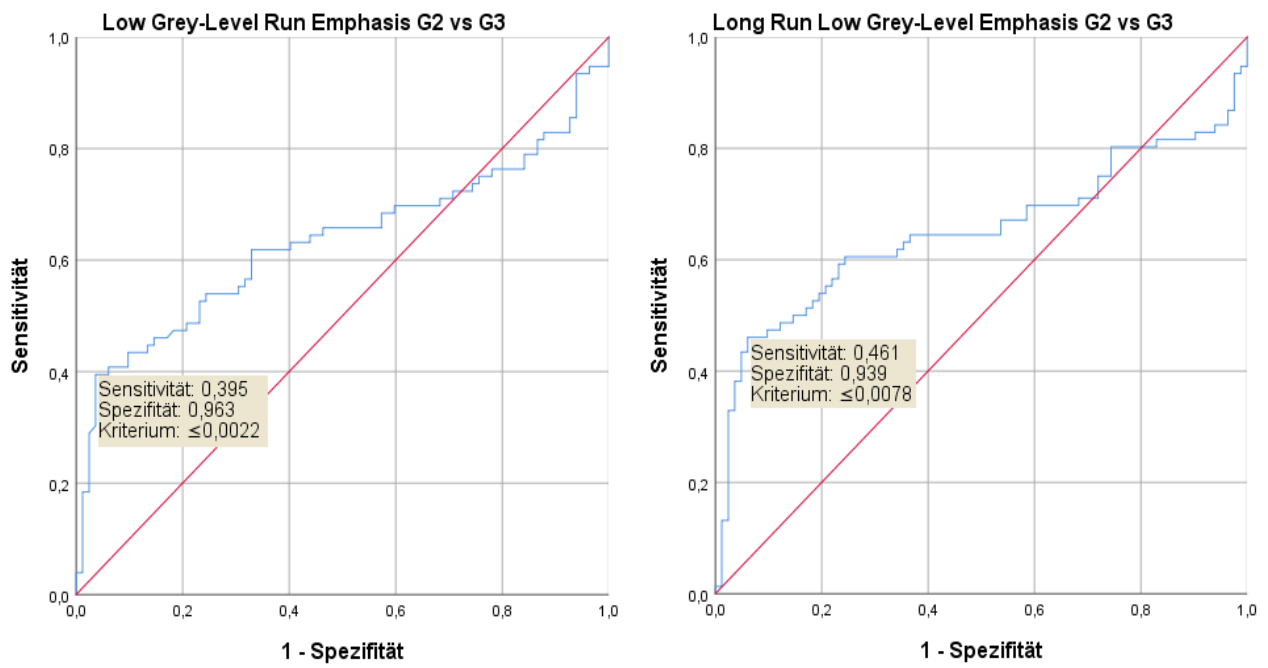


Abb. 31: Fortsetzung der Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Es zeigten sich in beiden Vergleichsgruppen signifikante und hoch signifikante Unterschiede, sowohl bei den konventionellen, wie auch bei den texturalen Parametern. In der Gruppe G1 vs. G3 war die Anzahl der differierenden Parameter deutlich geringer, als in der Gruppe G2 vs. G3. Der Unterschied machte sich vor allem bei den texturalen Parametern bemerkbar, da hier in der letztgenannten Gruppe 19 Texturparameter signifikante und hoch-signifikante Unterschiede zeigten. In der Gruppe G1 vs. G3 hingegen liegt die Anzahl nur bei 6 Texturparametern. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die texturalen Eigenschaften der Gruppen G1 und G3 ähnlicher sind als jene der Gruppen G2 und G3.

Anhand der Boxplot-Diagramme lässt sich die Verteilung der Parameter gut veranschaulichen und es zeigt sich bei fast allen Parametern, ausgenommen Grey-Level Non-Uniformity, ein Anstieg der Parameter-Werte von G1 zu G2, und wiederum ein Abfallen von G2 zu G3, was auch erklärt, weshalb der Unterschied zwischen G1 und G3 geringer ausfällt. Die Boxplots von G1 und G3, respektive deren Mediane, befinden sich auf einem ähnlichen Niveau, was sich auch in den höheren P-Werten beim Mann-Whitney-U-Test niederschlägt.

Da dieses Verhalten bei allen Parametern, ausgenommen GLNU, vorliegt, scheint es einen Anstieg der Heterogenität von G1 zu G2 zu geben (hohe Werte bei Heterogenitätsparametern bedeuten hohe Heterogenität in der Textur) und ein Abfallen der Heterogenität hin zur G3 Gruppe. Hier liegt die Vermutung nah, dass durch die Entdifferenzierung vieler G3 Tumoren die SSTR-Rezeptor-Affinität nachlässt und somit ebenfalls die Aktivitätsanreicherung (SUV mean) nachlässt. Interessant ist hierbei jedoch, dass obwohl die Parameterwerte von G2 zu G3 hin kleiner werden, es immer noch einen hoch-signifikanten Unterschied zwischen G1 und G3 bei dem Parameter SUV-mean gibt, wohingegen sehr viele Texturparameter keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen G1 und G3 aufzeigen. Daraus könnte man folgern, dass die Texturparameter weniger sensibel als die konventionellen Parameter auf sich ändernde Aktivitätsanreicherung reagieren und somit robuster sind.

Weshalb der Texturparameter GLNU ein gegenläufiges Verhalten als die restlichen Parameter aufweist, lässt sich nicht eindeutig nachvollziehen, da ein hoher Parameterwert ebenso wie bei den anderen Heterogenitäts-/Texturparametern für eine hohe texturale Heterogenität steht. Hier wären gegebenenfalls weitere Untersuchungen angebracht.

Weiter fällt auf, dass bei allen Texturparametern in der Vergleichsgruppe G1 vs. G3 (LGRE, LGZE, LRLGE, SZLGE) die p-Werte zur Vergleichsgruppe G2 vs. G3 hin kleiner werden (Unterschiede werden größer). Dies spricht für ein ähnliches Verhalten der Heterogenitätsparameter.

Beim Betrachten der ROC-Kurven fällt auf, dass die Sensitivität im Vergleich zur Spezifität, sofern man den Youden-Index zur Cut-Off-Wert-Bestimmung heranzieht, deutlich niedriger ausfällt. Dies deutet darauf hin, dass es bei den meisten Parametern zwischen den drei Grading-Gruppen große Übereinstimmungsbereiche gibt und nur ein kleiner Wertebereich eindeutig als G3 klassifiziert werden kann. Bezogen auf die Sensitivität, stechen einige Parameter mit wesentlich höheren Werten gegenüber den restlichen Texturparametern heraus. Dies sind GLNU, LZLGE und „Correlation“. Wenn man sich die Signifikanz der Unterschiede vor Augen hält, würde man intuitiv von einer höheren Sensitivität ausgehen.

Wenn man die Parameter unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Matrix betrachtet, und die jeweils 4 Parameter mit den höchsten p-Werten berücksichtigt, dann zeichnet sich folgendes Bild:

Tab. 10: Aufteilung nach zugrundeliegender Matrix

	G1 vs G3	G2 vs G3
GLCM		Correlation (p<0,0001)
GLRM	LRLGLE (p=0,018)	LRLGLE (p=0,001)
	LGLRE (p=0,018)	
GLSZM	SZLGLE (p=0,019)	GLNU (p<0,0001)
	LGLZE (p=0,019)	LZLGLE (p=0,003)

Auffallend ist hier, dass „Correlation“ den einzigen GLCM-Parameter mit hoch-signifikanten Unterschied in beiden Gruppen darstellt. Zwar zeigte „Intensity Variation“, welcher ebenfalls ein GLCM-Parameter ist (vergleiche Anhang) in der Gruppe G2 vs. G3 einen signifikanten Unterschied, jedoch findet man in der Gruppe G1 vs. G3 keinen einzigen signifikanten GLCM-Parameter. Dies ist auffällig, da in vielen Studien die GLCM Parameter als sehr stabil und gut reproduzierbar genannt wurden (Leijenaar et al. 2013). Die weiteren Parameter sind bei GLRM und GLSZM ungefähr gleich verteilt, jedoch zeigen sich in der Gruppe G2 vs. G3 deutlich signifikantere p-Werte.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Das Feld der nuklearmedizinischen Tumoranalyse mittels Extraktion von Heterogenitätsparametern bei der PET/CT ist noch relativ jung und besteht bis zu diesem Zeitpunkt überwiegend aus Studien, die sich mit der ^{18}F FDG-PET/CT befassen.

Dabei wurde anfangs das Hauptaugenmerk auf Parameter 1. Ordnung, wie SUV, TLG und MTV gelegt, die jedoch nur zu einem begrenzten Umfang den texturalen Eigenschaften und Informationen der VOI Rechnung tragen. So konnten Bundschuh et al. in einer Studie von 2013 über die ^{18}F FDG-PET/CT bei kolorektalen Karzinomen den Parameter COV als überlegenden Prädiktor bezogen auf histopathologisches Therapieansprechen gegenüber anderen konventionellen Parametern darstellen (Bundschuh et al. 2014).

Einige Studien zielen auf den prognostischen Wert von Radiomic Features bezogen auf Parameter wie OS und PFS ab und konnten nennenswerte Zusammenhänge darstellen, auch in der DOTATOC-PET/CT. Werner et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 2018 den Parameter 2. Ordnung „Entropy“ als validen Prädiktor bezogen auf die OS präsentieren (Werner et al. 2019).

Andere Studien versuchen anhand von Heterogenitätsparametern eine Diskriminierung zwischen unterschiedlichen Tumorentitäten zu ermöglichen und wiederum weitere Studien befassen sich mit der mikroskopischen Korrelation zwischen histopathologischen Proben und extrahierten Parametern. Eine Studie von Bashir et al. etwa suchte nach Korrelationen zwischen Heterogenitätsparametern aus ^{18}F FDG-PET/CT-Bildern und histologischen Schnitten, genauer gesagt, darin erkennbare geometrische Muster wie Lakunarität

und mittlere Tumordichte. Es konnten signifikante Korrelationen bei den Parametern „SUV-lacunarity“, „Metabolically Active Tumour Volume“ (MTV), „SUVmean“, „Entropy,Skewness“, und „Kurtosis“ gezeigt werden (Bashir et al. 2018) .

Bei letzterem Punkt steht jedoch eine abschließende Klärung, ob ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen der Textur einer Biopsie und der übertragenen Textur in einem PET/CT-Bild gibt, noch aus. Unter den heutigen technischen Voraussetzungen scheint dies nicht der Fall zu sein (Orlhac et al. 2016). Darüber hinaus zeigen manche Parameter sogar ein kontraintuitives Verhalten. So kann ein Parameter der intuitiv eine hohe ITH verspricht, und somit ein schlechteres Therapieansprechen, einen Prädiktor für bessere OS darstellen, wie es Werner et al. kürzlich in der bereits oben genannten Studie für den Parameter „Entropy“ (Unordnung) für die DOTATOC PET/CT gezeigt haben (Werner et al. 2019).

Ein großes Augenmerk wurde in den letzten Jahren auf die Reproduzierbarkeit von Studien mit dem Thema Texturanalyse gelegt, da eine Standardisierung des Work-Flows und des Rekonstruktions-Algorithmus eine entscheidende Rolle bei der Zusammentragung von Daten und Ergebnissen aus unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen spielt. Aus diesem Grund wurde die „Image Biomarker Standardisation Initiative“ (IBSI), ein Zusammenschluss mehrerer internationaler Forscherteams, gegründet, mit dem Ziel, eine einheitliche Grundlage für „High Througput Radiomics“ zu manifestieren. In einer Langzeitstudie, welche 2020 abgeschlossen wurde, konnten aus ursprünglich 174 definierten Parametern, in einem iterativen Prozess, welcher aus 3 Phasen bestand, ein Konsens von 169 Parametern erzielt werden. Diese Parameter zeigten ein hervorragendes Reproduktionsverhalten unabhängig der Modalität (166 bei CT; 164 bei PET; und 164 bei MRI) (Zwanenburg et al. 2020). Um eine Übersicht über die gängigen Parameter zu erlangen und die mathematische Herleitung und Anwendung dieser Parameter in Gänze zu verstehen, empfiehlt sich die Lektüre des IBSI-Manuals, welches auch als Grundlage für diese Dissertation gedient hat (Zwanenburg et al. 2016).

Zusätzlich wurde bereits früher in mehreren Studien die Robustheit, speziell die von Texturparametern, in der ^{18}F FDG-PET/CT in Bezug auf den Rekonstruktions-Algorithmus untersucht. Galavis et al. teilten die ermittelten Parameter, je nach Variabilität, in drei Gruppen (Small $\leq 5\%$, intermediate 10-15 %, large $>30\%$) ein und geben an, dass „First Order

Entropy“, „Energy“, „Correlation“ und LGRE in die erste Kategorie fallen. Dabei sind „Correlation“ und LGRE ebenfalls Parameter mit hoch signifikanten Werten, bezogen auf die Diskriminierbarkeit zwischen den Gruppen, Teil unserer Arbeit.

In einer Studie zum selben Thema von Shiri et al. kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass die Parameter „Entropy“, „Homogeneity“, „Dissimilarity“, SRE, LRE, RLNU, RP, SZE, GLNUs, ZP in die Kategorie mit der geringsten Variabilität ($CV < 5\%$), respektive Robustheit, fallen. Hier wären RP und GLNU als Überschneidungen mit unserer Arbeit zu nennen.

Nennenswert ist zudem eine Studie von Bailley et al., die Texturparameter aus ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT-Bildern von 26 mit NET diagnostizierten Patienten extrahiert und auf Robustheit untersucht haben. Die Studie konnte zeigen, dass nur vier Texturparameter im Vergleich zu den konventionellen Parametern, als stabil eingestuft werden können. Diese sind „Entropy“, „Homogeneity“, RP and ZP. Für die Anwendung in multizentrischen Studien wurden zudem die Parameter „Correlation“, „Contrast“, LGRE, LGZE and LZLGE als hinreichend stabil eingestuft. In der Studie wurde außerdem gezeigt, dass Voxelgröße und Bildrauschen einen enormen Einfluss auf die Stabilität der Parameter haben (Bailly et al. 2016).

Ein weiterer Faktor, der großen Einfluss auf Reproduzierbarkeit von Heterogenitätsparametern zu haben scheint, ist die Art und Weise der Quantisierung. Wie auf Seite 34 vorgestellt, existieren zwei unterschiedliche Quantisierungsmethoden, relative Quantisierung und absolute Quantisierung. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Bilder mit absoluter Quantisierung ausgewertet (Fixed Bin Size). Leijenaar et al. haben gezeigt, dass die absolute Quantisierung in Punkto Reproduzierbarkeit die überlegene Methode darstellt, da sinnvollere Ergebnisse erzielt werden und der Intra- und Inter-Patientenvergleich deutlich erleichtert wird (Leijenaar et al. 2015).

Abschließend zum Thema Reproduzierbarkeit sind noch die Wahl der Delinierungsmethode und der Umgang mit nekrotischen Bereichen zu nennen. In beiden Punkten besteht zum jetzigen Zeitpunkt kein Konsens. Zwar existieren mehrere anerkannte Ansätze bei der Delinierung, wie „Manuelle Delinierung“, „Fixed Threshold“, „Machine Learning“ und „Boundary Based“, jedoch konnte sich bisher keiner dieser Ansätze durchsetzen, obgleich viele Autoren eine Kombination der beiden erstgenannten Methoden zu bevorzugen

scheinen (Ha et al. 2019). Man darf jedoch nicht außer Acht lassen, dass bei der Anwendung eines „Thresholds“, eine Unterschätzung der Tumorausdehnung riskiert wird, wie Hatt et al. anhand von ^{18}F FDG-PET/CT -Aufnahmen bei NSLC-Patienten zeigen konnten (Hatt et al. 2011). Wir haben uns in dieser Arbeit für die manuelle Delinierung entschieden, jedoch ohne Anwendung eines „Thresholds“, aufgrund der vorne genannten Gründe.

Da sich diese Arbeit mit der Diskriminierbarkeit von NEN unterschiedlicher Gradings anhand extrahierter Heterogenitätsparameter beschäftigt, ist ein Vergleich mit anderen Studien, die dieser Fragestellung nachgehen, obgleich in der PET/CT, CT oder MRT, von Interesse.

Ohnehin ist die Datenlage bezüglich Texturanalyse in der DOTATOC-PET/CT bei NET relativ dünn und es besteht noch viel Forschungsbedarf. Das Ziel, anhand von nicht-invasiver Bildgebung, Rückschlüsse auf pathohistologische Merkmale zu erlangen, ist jedoch nicht weit hergeholt, wie eine kürzlich erschienene Studie, die sich mit der Texturanalyse von pNET CT-Bildern befasst, zeigen konnte. Dort konnten Gu et al. anhand einer Texturparameter-Signatur das Grading bei pNETs zuverlässig vorhersagen ($p < 0,001$) (Gu et al. 2019).

Ferner gelang es Peeken et al. in der Magnetresonanztomografie drei aus Heterogenitätsparametern gespeiste Modelle zu entwickeln (AUC von 0.78, 0.69, und 0.76), die in der Lage sind zwischen low grade (G1) und high grade (G2 + G3) Tumoren bei Patienten mit Weichteilsarkom zuverlässig zu unterscheiden (Peeken et al. 2019).

4.3 Praktischer Nutzen/ Ausblick

Generell ist das klinische Interesse für eine hinreichend genaue Bestimmung der ITH mittels Texturanalyse groß, da hierdurch beispielsweise im Vorfeld einer Punktion der optimale Punktionsort für die Gewinnung von histologischem Material, bestimmt werden kann. Hier würde man den Ort wählen, an dem die Texturparameter die größte ITH vorhersagen, um bei der anschließenden histopathologischen Untersuchung die Areale mit dem aggressivsten Erscheinungsbild mit relativer Sicherheit inkludiert zu haben.

Diese Treffsicherheit wiederum hat enormen Einfluss auf die weitere Therapiewahl für den Patienten, da sich vor allem bei G3 NEN die Therapie maßgeblich von den anderen Grading-Unterschieden unterscheidet. G3 NEN werden in der Regel aufgrund des geringen Ansprechens auf Somatostatin-Analoga und der aggressiven Ausbreitungstendenz, schnellstmöglich nach Diagnosestellung mit den Chemotherapeutika Cisplatin und Etoposid behandelt.

Während die Chemotherapie bei NET des Pankreas einen elementaren Bestandteil des Therapiealgorithmus darstellt, ist diese bei extrapancreatischen gastrointestinalen NET nur in Ausnahmefällen, wie etwa der Ausschöpfung aller übrigen Therapieansätze, indiziert.

Meist handelt es sich bei NET um Zufallsdiagnosen, die im Rahmen einer Endoskopie gestellt werden. Oft treten die NET hierbei als Polypen in Erscheinung, die endoskopisch abgetragen oder biopsiert werden. Hieran lässt sich erkennen, dass bei der Diagnosestellung oft ein gewisser Zufall mitentscheidet, da weitere Informationen über die mögliche Lokalisation weiterer Filiae, fehlen.

Falls weitere Informationen über die lokale Ausbreitung benötigt werden, wird zusätzlich zur Diagnostik in vielen Fällen die Endosonografie herangezogen.

Eine direkte Vergleichbarkeit von CT- und PET/CT-Texturanalyse anzunehmen, mag zum jetzigen Zeitpunkt, aufgrund der stark differierenden Ortsauflösung zwischen beiden Systemen gewagt erscheinen, jedoch kann man auch weiterhin von einer sich ständig verbessernden Technologie in Bezug auf die PET/CT ausgehen.

4.4 Methodenkritik

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive, deskriptive Analyse handelt, ist ein Selection-Bias nicht auszuschließen. Darüber hinaus wurden mögliche Einflussgrößen auf die Parameter, wie vorangegangene Bestrahlung und/oder medikamentöse Therapien, nicht berücksichtigt.

Eine weitere Fehlerquelle stellt die Delinierungstechnik dar. Wie oben beschrieben, existiert hier unter den Wissenschaftlern zwar kein Konsens, jedoch muss vermerkt werden, dass die angewandte Technik der manuellen Delinierung starken Schwankungen zwischen unterschiedlichen Benutzern unterliegt.

Nekrotisches Gewebe wurde bei der Delinierung möglichst nicht berücksichtigt. Großflächige Aussparungen im Falle von zentral gelegenem nekrotischem Gewebe, wurden bestmöglich vorgenommen.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die Verteilung der VOI dar. Es war bei der Erhebung der Daten nicht immer möglich, die gleiche Anzahl an VOI pro Patient zu generieren. Bei einigen Patienten konnte so beispielsweise nur ein VOI deliniert werden, bei anderen hingegen konnten bis zu 5 VOI deliniert werden. Dies bringt eine gewisse Verzerrung mit sich.

Ein weiterer Faktor, stellt die oben genannte ITH dar. Zwar wurden alle Gradings anhand von histologisch gesichertem Gewebe vorgenommen, jedoch besteht auch hier die Möglichkeit einer Fehldiagnose, da sich die Gradings je nach Punktionsort unterscheiden können. Dies würde zu einer unsaubereren Gruppeneinteilung und damit zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse führen. Ebenfalls könnte man die Vergleichbarkeit von Texturparametern aus unterschiedlichem Ursprungswebe hinterfragen. Eine Aufteilung je nach Lage des Tumors wurde nicht vorgenommen.

5 Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumoren sind maligne Neoplasien, die mit etwa zwei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern zu den seltenen Erkrankungen gehören, und ihren Ursprung in neuroendokrinen Zellen aus dem Neuroektoderm haben und meist selbst in der Lage sind Hormone zu bilden.

Man unterteilt diese Tumorart in drei Gradings, wobei die Prognose des Gradings „G3“ deutlich schlechter ist als bei „G1“ und „G2“ und daher ein treffsicheres Grading, gerade bei metastasierten NET mit potentiell großer ITH, von außerordentlicher Relevanz ist.

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit im Zeitraum von 10/2012 bis 08/2018 insgesamt 9040 Parameter aus 226 VOI von 60 unterschiedlichen Patienten extrahiert, um mögliche texturale Unterschiede, zwischen den Vergleichsgruppen der unterschiedlichen Gradings bei NEN zu quantifizieren.

Wir konnten nachweisen, dass bei insgesamt 34 Parametern signifikante und hoch-signifikante Unterschiede zwischen den Grading-Gruppen auftraten. 25 dieser Parameter waren Texturparameter, auf denen der Fokus dieser Arbeit liegt. Die Unterschiede waren bei den Texturparametern „Correlation“ ($p < 0,0001$) und GLNU ($p < 0,0001$) in der Vergleichsgruppe G2 vs. G3 am signifikantesten.

In der Gruppe G1 vs. G3 war die Anzahl der differierenden Parameter deutlich geringer, als in der Gruppe G2 vs. G3.

Eine Diskriminierbarkeit von NEN unterschiedlichen Gradings mit Hilfe von Heterogenitätsparametern scheint möglich zu sein. Weitere Schritte könnten die Entwicklung von Modellen anhand der vorgeschlagenen Parameter und deren externe Validierung darstellen.

Das relativ junge Feld der Radiomics schließt solche Fragestellungen ein und bietet riesige, unausgeschöpfte Potentiale, die im Zuge der Digitalisierung erstmals freigesetzt werden können.

6 Anhang

Tab. 11: Vergleich Parameter gesamt

	G1-G2	G1-G3	G2-G3
Deviation	0,204	0,006	0
Mean	0,847	0	0
Max	0,394	0,003	0
Sum	0,064	0,657	0,032
TLG	0,131	0,298	0,008
Volume	0,08	0,665	0,017
Max. Diameter	0,263	0,976	0,122
Entropy	0,242	0,592	0,985
Homogeneity	0,919	0,214	0,125
Correlation	0,005	0,52	0
Contrast	0,936	0,254	0,173
Size Var.	0,38	0,6	0,936
Intensity Var.	0,491	0,115	0,023
Kurtosis	0,358	0,339	0,135
Coarseness	0,376	0,77	0,488
Busyness	0,375	0,771	0,488
Complexity	0,712	0,323	0,311
Short Zone Emphasis	0,565	0,103	0,021
Long Zone Emphasis	0,185	0,209	0,024
Low Grey-Level Zone Emphasis	0,457	0,019	0,003
High Grey-Level Zone Emphasis	0,875	0,064	0,026

	G1-G2	G1-G3	G2-G3
Short Zone Low Grey-Level Emphasis	0,626	0,019	0,005
Short Zone High Grey-Level Emphasis	0,752	0,07	0,023
Long Zone Low Grey-Level Emphasis	0,184	0,055	0,003
Long Zone High Grey-Level Emphasis	0,522	0,025	0,097
Gray-Level Non-Uniformity	0,019	0,242	0
Zone Length Non-Uniformity	0,103	0,72	0,222
Zone Percentage	0,651	0,852	0,817
Short Run Emphasis	0,141	0,137	0,007
Long Run Emphasis	0,221	0,094	0,009
Low Grey-Level Run Emphasis	0,482	0,018	0,004
High Grey-Level Run Emphasis	0,937	0,065	0,03
Short Run Low Grey-Level Emphasis	0,999	0,025	0,019
Short Run High Grey-Level Emphasis	0,588	0,057	0,015
Long Run Low Grey-Level Emphasis	0,228	0,018	0,001
Long Run High Grey-Level Emphasis	0,657	0,126	0,164
Gray-Level Non-Uniformity	0,026	0,867	0,009
Run Length Non-Uniformity	0,119	0,69	0,238
Run Percentage	0,024	0,737	0,01

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Zellulärer Ursprung von pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien	10
Abb. 2:	Schematische Darstellung einer LOR im Detektorring	22
Abb. 3:	Strukturformel des Radiopharmakons DOTATOC	25
Abb. 4:	Der "Image Blurring"-Effekt stellt einen Teil des Partialvolumeneffekts dar und ist im Wesentlichen auf die begrenzte Anzahl und Größe der Detektoren zurückzuführen	29
Abb. 5:	Der "image-sampling"-Effekt entsteht durch die Übertragung der Ortsinformation auf ein digitales Pixelraster mit begrenzter Pixelzahl	30
Abb. 6:	Veränderung der ITH im Laufe der Tumorprogression.....	34
Abb. 7:	Konventionelles Analyseverfahren im Vergleich zum Radiomics Analyseverfahren (in Anlehnung an Ha et al. 2019).....	36
Abb. 8:	Darstellung der vier Ausleserichtungen in einer GLCM in einem 2D-Bild mit vier Graustufen	39
Abb. 9:	Die Summe aus den Matrizen M_{m+} und M_{m-} ergibt die richtungsunabhängige Matrize M_m	40
Abb. 10:	Verschiedene Möglichkeiten der Extraktion von Texturparametern aus einer VOI	41
Abb. 11:	Delinierung einer Lymphknotenmetastase	48
Abb. 12:	Delinierung einer Lebermetastase	48
Abb. 13:	Histogrammerzeugung zur Ermittlung von First-Order-Parametern	52
Abb. 14:	Aufstellung einer GLCM mit der Distanz $d=1$ innerhalb der Ausleserichtung $\delta=0^\circ$	53
Abb. 15:	Ermitteln der diagonalen und kreuz-diagonalen Randwahrscheinlichkeiten.....	54
Abb. 16:	Aufstellung einer GLRLM mit der Ausleserichtung 0° und einer Runlength von 4 (Quelle: Eigene Darstellung)	55
Abb. 17:	Aufstellung einer GLSZM	57
Abb. 18:	Aufstellung einer NGTDM-Matrix	58
Abb. 19:	Vergleich Low Grey-Level Zone Emphasis zwischen Gradings	64

Abb. 20: Vergleich Low Grey-Level Run Emphasis zwischen Gradings	64
Abb. 21: Vergleich Long Run Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings	65
Abb. 22: Vergleich Short Zone Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings	65
Abb. 23: Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index	67
Abb. 24: Vergleich Correlation zwischen Gradings	70
Abb. 25: Vergleich Low Grey-Level Zone Emphasis zwischen Gradings	70
Abb. 26: Vergleich Long Zone Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings	71
Abb. 27: Vergleich Grey-Level Non-Uniformity zwischen Gradings	71
Abb. 28: Vergleich Low Grey-Level Run Emphasis zwischen Gradings	72
Abb. 29: Vergleich Long Run Low Grey-Level Emphasis zwischen Gradings	72
Abb. 30: Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index	74
Abb. 31: Fortsetzung der Bestimmung des optimalen Cut-Off-Werts mittels Youden-Index	75

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Relative Häufigkeit von neuroendokrinen Neoplasien nach Ursprungsort	6
Tab. 2:	Neuroendokrine Zellen im Gastrointestinaltrakt und Pankreas	7
Tab. 3:	Nomenklatur in verschiedenen WHO Klassifikationen	17
Tab. 4:	Vergleich WHO Klassifikation 2010 zu 2017	19
Tab. 5:	Deskriptive Statistik	62
Tab. 6:	Signifikante und hochsignifikante Parameter in Vergleichsgruppe G1 vs. G3	63
Tab. 7:	Texturale Parameter mit signifikantesten Unterschieden in Vergleichsgruppe G1 vs. G3	66
Tab. 8:	signifikante und hochsignifikante Parameter in Vergleichsgruppe G2 vs. G3	68
Tab. 9:	Parameter mit signifikantesten Unterschieden	73
Tab. 10:	Aufteilung nach zugrundeliegender Matrix	77
Tab. 11:	Vergleich Parameter gesamt	85

9 Literaturverzeichnis

Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Cavalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications* 2014; 5: 4006

Anlauf M, Perren A, Klöppel G. Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 2007; 74: 279–284

Bailly C, Bodet-Milin C, Couespel S, Necib H, Kraeber-Bodéré F, Ansquer C, Carlier T. Revisiting the Robustness of PET-Based Textural Features in the Context of Multi-Centric Trials. *PLoS one* 2016; 11: e0159984

Bashir U, Foot O, Wise O, Siddique MM, Mclean E, Bille A, Goh V, Cook GJ. Investigating the histopathologic correlates of 18F-FDG PET heterogeneity in non-small-cell lung cancer. *Nuclear medicine communications* 2018; 39: 1197–1206

Benali N, Ferjoux G, Puente E, Buscail L, Susini C. Somatostatin Receptors. *Digestion* 2000: 27–32

Blank A, Roberts DE, Dawson H, Zlobec I, Lugli A. Tumor Heterogeneity in Primary Colorectal Cancer and Corresponding Metastases. Does the Apple Fall Far From the Tree? *Frontiers in medicine* 2018; 5: 234

WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Reg. Lyon: IARC 2010

Boy C, Poeppel TD, Kotzerke J., Krause, B. , J., Amthauer H, Baum, R. , P... DGN-S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2017

Bundschuh RA, Dinges J, Neumann L, Seyfried M, Zsótér N, Papp L, Rosenberg R, Becker K, Astner ST, Henninger M, Herrmann K, Ziegler SI, Schwaiger M, Essler M. Textural Parameters of Tumor Heterogeneity in ^{18}F -FDG PET/CT for Therapy Response Assessment and Prognosis in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2014; 55: 891–897

Büther F. Von PET und PET/CT zur PET/MRT: Ein technologisches Update. *Nuklearmediziner* 2018; 41: 202–210

Abdominal Neuroendocrine Tumors. Carlini M, Reg. Milano: Springer Milan 2018a

Carlini M. Abdominal Neuroendocrine Tumors. Milano: Springer Milan 2018b

Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018; 72: 153–167

Chang S, Choi D, Lee SJ, Lee WJ, Park M-h, Kim SW, Lee DK, Jang K-T. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2007; 27: 1667–1679

Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJR. Quantifying tumour heterogeneity in ^{18}F -FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013; 40: 133–140

Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong S-M, Ryu J-S, Tirumani SH, Krajewski K, Ramaiya N. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean journal of radiology* 2019; 20: 5–17

Christie AC. A Study of the Kultschitzky (Argentaffin) Cell with the Electron-microscope, after Fixation by Osmium Tetroxide. *Quarterly Journal of Microscopical Science* 1955; 96: 295–299

Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. Radiomics in PET: principles and applications. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 269–276

Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The oncologist* 2016; 21: 1191–1199

David S. Klimstra, Himisha Beltran, Rogerio Lilenbaum, and Emily Bergsland. *The Spectrum of Neuroendocrine Tumors: Histologic Classification, Unique Features and Areas of Overlap*. American Society of Clinical Oncology 2015

Davis A, Gao R, Navin N. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer* 2017; 1867: 151–161

Demircioglu A, Koitka S, Nensa F. Big Imaging Data: Klinische Bildanalyse mit Radiomics und Deep Learning. *Nuklearmedizin* 2019; 42: 97–111

Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral KF. Monte Carlo evaluation of object shape effects in iodine-131 SPET tumor activity quantification. *European journal of nuclear medicine* 2001; 28: 900–906

Farrell JM, Pang JC, Kim GE, Tabatabai ZL. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer cytopathology* 2014; 122: 770–778

Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, Li J, Broelsch CE. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Annals of surgery* 2010; 252: 850–856

Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Guggenberg E von, Bale R, Virgolini IJ. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007; 48: 508–518

Gerlinger Marco, Rowan Andrew J., Horswell Stuart, Larkin James, Endesfelder David, Gronroos Eva, Martinez Pierre, Matthews Nicholas, Stewart Aengus, Tarpey Patrick, Varela Ignacio, Phillimore Benjamin, Begum Sharmin, McDonald Neil Q., Butler Adam, Jones David, Raine Keiran, Latimer Calli, Santos Claudio R., Nohadani Mahrokh, Eklund Aron C., Spencer-Dene Bradley, Clark Graham, Pickering Lisa, Stamp Gordon, Gore Martin, Szallasi Zoltan, Downward Julian, Futreal P. Andrew, Swanton Charles. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, Borra T, Boschetti M, Fiocca R, Ferone D, Mastracci L. Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 452–459

Gu D, Hu Y, Ding H, Wei J, Chen K, Liu H, Zeng M, Tian J. CT radiomics may predict the grade of pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study. *European radiology* 2019; 29: 6880–6890

Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *International journal of experimental pathology* 2011; 92: 219–231

Ha S, Choi H, Paeng JC, Cheon GJ. Radiomics in Oncological PET/CT: a Methodological Overview. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2019; 53: 14–29

Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2011; 52: 1690–1697

Kauffmann GW, Moser E, Béhé M. *Radiologie*. München: Elsevier Urban & Fischer 2011

Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *British journal of cancer* 2013; 108: 1838–1845

Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen C-Y, Washington MK, Wiedenmann B, Yao J. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *The American journal of surgical pathology* 2010; 34: 300–313

Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-related cancer* 2011; 18 Suppl 1: S1-16

Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visceral medicine* 2017; 33: 324–330

Knösel T, Assmann H, Vogelsang H. Pathologie. In: Fürst H, Hrsg. *Endokrine Tumoren. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2017a: 166–170*

Knösel T, Konukiewitz B, Schlitter AM, Assmann G, Kirchner T, Klöppel G. Pathologie. In: Fürst H, Hrsg. *Endokrine Tumoren. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2017b: 159–166*

Leijenaar RTH, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmp WJC, Parmar C, Hoekstra OS, Hoekstra CJ, Boellaard R, Dekker ALAJ, Gillies RJ, Aerts HJWL, Lambin P. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2013; 52: 1391–1397

Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmp WJC, Troost EGC, Boellaard R, Aerts HJWL, Gillies RJ, Lambin P. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Scientific reports* 2015; 5: 11075

Mix M, Schlegel W, Karger CP, Jäkel O. *Medizinische Physik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2018*

Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, Herder WW de, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology* 2008; 9: 61–72

Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human pathology* 2004; 35: 1440–1451

Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer metastasis reviews* 2011: 3–7

Orlhac F, Thézé B, Soussan M, Boisgard R, Buvat I. Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016; 57: 1823–1828

Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert review of precision medicine and drug development* 2016; 1: 207–226

Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Scientific reports* 2015; 5: 13087

Peeken JC, Spraker MB, Knebel C, Dapper H, Pfeiffer D, Devecka M, Thamer A, Shouman MA, Ott A, Eisenhart-Rothe R von, Nüsslin F, Mayr NA, Nyflot MJ, Combs SE. Tumor grading of soft tissue sarcomas using MRI-based radiomics. *EBioMedicine* 2019; 48: 332–340

Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Hrsg. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC, 2010: 13–14

Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, Campanini N, Carbognani P, Pas TM de, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocrine-related cancer* 2014; 21: 1–16

Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, Krijger RR de, Dietel M, El-Naggar AK, Fernandez-Cuesta L, Klöppel G, McCluggage WG, Moch H, Ohgaki H, Rakha EA, Reed NS, Rous BA, Sasano H, Scarpa A, Scoazec J-Y, Travis WD, Tallini G, Trouillas J, van Krieken JH, Cree IA. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2018; 31: 1770–1786

Ryu IS, Kim JS, Roh J-L, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Prognostic significance of preoperative metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured by (18)F-FDG PET/CT in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014; 41: 452–461

Singh S, Hallet J, Rowsell C, Law CHL. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014; 40: 1517–1522

Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007; 48: 932–945

Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 3–7

Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World journal of clinical oncology* 2011; 2: 28–43

Wei L, El Naqam N. Feature Extraction and Qualification. In: Li R, Xing L, Napel S, Rubin D, Hrsg. *Radiomics and radiogenomics*. Boca Raton FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2019: 121–149

Welsch U, Deller T. *Lehrbuch Histologie*. München: Elsevier Urban & Fischer 2010

Werner RA, Ilhan H, Lehner S, Papp L, Zsótér N, Schatka I, Muegge DO, Javadi MS, Higuchi T, Buck AK, Bartenstein P, Bengel F, Essler M, Lapa C, Bundschuh RA. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Molecular imaging and biology* 2019; 21: 582–590

Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, Wilde RF de, Maitra A, Hicks J, Demarzo AM, Shi C, Sharma R, Laheru D, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Hruban RH, Tang LH, Klimstra DS, Iacobuzio-Donahue CA. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *The American journal of surgical pathology* 2012; 36: 173–184

Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of Tumor Heterogeneity on the Assessment of Ki67 Labeling Index in Well-differentiated Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver. *American Journal of Surgical Pathology* 2011: 853–859

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 3063–3072

Zwanenburg A, Leger S., Vallieres M, Löck S... Image biomarker standardisation initiative: CancerData

Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, Ashrafinia S, Bakas S, Beukinga RJ, Boellaard R, Bogowicz M, Boldrini L, Buvat I, Cook GJR, Davatzikos C, Depeursinge A, Desseroit M-C, Dinapoli N, Dinh CV, Echegaray S, El Naqa I, Fedorov AY, Gatta R, Gillies RJ, Goh V, Götz M, Guckenberger M, Ha SM, Hatt M, Isensee F, Lambin P, Leger S, Leijenaar RTH, Lenkiewicz J, Lippert F, Losnegård A, Maier-Hein KH, Morin O, Müller H, Napel S, Nioche C, Orhac F, Pati S, Pfaehler EAG, Rahmim A, Rao AUK, Scherer J, Siddique MM, Sijtsma NM, Socarras Fernandez J, Spezi E, Steenbakkers RJHM, Tanadini-Lang S, Thorwarth D, Troost EGC, Upadhaya T, Valentini V, van Dijk LV, van Griethuysen J, van Velden FHP, Whybra P, Richter C, Löck S. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020; 295: 328–338

10 Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Markus Essler und Herrn Prof. Dr. Dr. Ralph A. Bundschuh bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation die größtmögliche Betreuung haben zukommen lassen und diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Dr. Ralph A. Bundschuh, der mich in den letzten vier Jahren durchgehend mit seiner unglaublichen fachlichen Kompetenz und seiner Hilfsbereitschaft unterstützt sowie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Besonders hervorheben möchte ich auch die Zuarbeit von Herrn PD Dr. Feldmann, die meiner Arbeit erst den erforderlichen wissenschaftlichen Mehrwert verliehen hat.

Ebenso gilt mein Dank den übrigen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn für ihren freundlichen und hilfsbereiten Umgang miteinander.

Schließlich möchte ich meiner Ehefrau Larissa, meiner Familie und insbesondere meinen Eltern danken, dass sie mich während des Studiums und der Anfertigung der Dissertation unterstützt haben, wo sie nur konnten.