

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke-Laville

Nicht-invasive Bestimmung des Differenzierungsgrades  
hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumoren  
anhand der Radiomics-basierten Bildanalyse  
von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT-Daten

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu  
München

vorgelegt von  
Konstantin Krüger

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Clemens C. Cyran

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Harun Ilhan

Prof. Dr. med. Christoph Auernhammer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Ralf Eschbach

Prof. Dr. rer. nat. Michael Ingrisch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2021

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Neuroendokrine Tumoren	1
1.2	Bildgebung und Immunhistochemie	4
1.3	Radiomics	5
1.4	Hypothese und Zielsetzung	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Studienaufbau	10
2.2	Bildgebung	11
2.2.1	Funktionsweise der CT	11
2.2.2	Funktionsweise der PET	14
2.2.3	Funktionsweise der PET/CT	16
2.2.4	Aufbau des Radiotracers	17
2.2.5	Bildakquisition in der Studie	17
2.3	Radiomics	18
2.3.1	Überblick über die Arbeitsschritte	19
2.3.2	Segmentierung	20
2.3.3	Vorverarbeitung der Bilddaten	21
2.3.4	<i>Feature Engineering</i> und <i>Feature Extraction</i>	21
2.3.5	Überwachtes <i>Machine Learning</i>	26
2.3.5.1	<i>Relabeling</i> und <i>Feature-Preprocessing</i>	27
2.3.5.2	Teilen des Datensatzes	28
2.3.5.3	<i>Feature Selection</i>	28
2.3.5.4	Training und Evaluierung	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Patientengruppe	31
3.2	Segmentierung	32
3.3	<i>Features</i>	33
3.4	Training und Evaluierung	35
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1	Hintergrund	38
4.2	Ergebnis der Studie und Einordnung in die Literatur	38
4.2.1	Differenzierung des Tumorgades abhängig vom Proliferationsmarker Ki67 mit Radiomics	39
4.2.2	Differenzierung von Tumorsubtypen mit Radiomics	43
4.2.3	Fazit	46
4.3	Ausblick	48

4.4	Limitationen .....	49
5	Zusammenfassung .....	51
6	Literaturverzeichnis .....	53
7	Anhang.....	56
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	56
7.2	Tabellenverzeichnis .....	58
7.3	Abkürzungsverzeichnis .....	59
8	Lebenslauf .....	61
9	Danksagung.....	62
10	Eidstattliche Versicherung.....	63

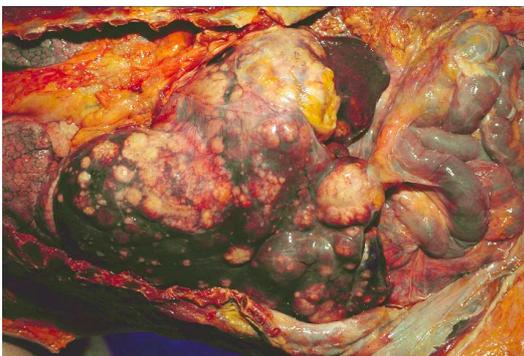


# 1 Einleitung

## 1.1 Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine heterogene Gruppe von Tumoren neuroektodermalen Ursprungs, die sowohl Merkmale von Nervengewebe als auch Merkmale endokrinen Gewebes aufweisen. NET haben zwar keine Synapsen, enthalten aber sog. *dense core granula* des Nervengewebes und produzieren hormonell aktive Monoamine wie Chromogranin und Synaptophysin [1]. Der oftmals synonym gebrauchte Begriff der *Karzinoide* geht auf den Erstbeschreiber Siegfried Oberndorfer zurück, wobei er heute nur noch Serotonin-freisetzende NET des Dünndarms beschreibt [2].

Der Hauptteil dieser Tumoren ist im Abdomen lokalisiert, bis zu 70 % im gastroenteropankreatischen System [3]. NET finden sich aber auch in der Lunge (25 %), dem zentralen Nervensystem, den oberen Atemwegen und dem Larynx, der Schilddrüse, der Haut und dem Urogenitaltrakt [2]. Häufigste Lokalisation überhaupt ist die Appendix vermiformis, wobei es sich hier oft um gutartige Zufallsbefunde nach Appendektomie handelt. Die Inzidenz von NET in Deutschland liegt bei 2-3 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr [4]. NET treten in der Regel spontan auf, können aber auch eine familiäre Häufung aufweisen. Beispiele hierfür sind ein Auftreten im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 und Typ 2, des Von-Hippel-Lindau-Syndroms, der Neurofibromatose oder der Tuberösen Sklerose [1, 5].



**Abbildung 1** mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Jens Neumann und des Pathologischen Institutes der LMU München:  
Hepatische Metastasen in situ bei Autopsie (links) und im Organanschnitt (rechts)

Klinische Symptome sind meist unspezifisch und umfassen abdominale Schmerzen oder Druckgefühl, Diarrhoe oder Teerstühle. Ungefähr die Hälfte der NET ist funktionell

aktiv und produziert Hormone mit entsprechenden Hormonwirkungen. Das klassische *Karzinoid-Syndrom* wird durch Serotonin hervorgerufen, welches durch enterochromaffine Zellen produziert wird. Serotonin verursacht eine Flushsymptomatik mit Tachykardien und Blutdruckschwankungen sowie wässrige Diarrhoe und Rechtsherzinsuffizienz [1]. Gastrin bewirkt durch Stimulation der Magensäureproduktion Reflux und peptische Ulzera, Insulin löst für den Patienten zum Teil bedrohliche Hypoglykämie-Zustände aus und Glukagon bedingt Diabetes mellitus und Hautveränderungen. Da diese Symptome sowohl für den Patienten als auch für den Arzt im Frühstadium schwer greifbar sind, erfolgt die Erstdiagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium, und es besteht bei über der Hälfte der Patienten bereits eine Metastasierung [2]. Diese erfolgt hauptsächlich in die parenchymatösen Bauchorgane, insbesondere die Leber (Abbildung 1) [3]. Häufig treten Symptome erst bei bestehender Lebermetastasierung auf, da die gesunde Leber die Hormone der in die Pfortader drainierenden Organe ansonsten im Rahmen des First-Pass-Effekts vor der systemischen Wirkung herausfiltert. NET manifestieren sich teilweise auch als sog. *cancer of unknown primary* (CUP). Hierbei sind Metastasen lokalisierbar, v.a. in der Leber, und können histologisch eingeordnet werden, die Identifikation eines Primarius ist hingegen nicht möglich [7].

Generell werden NET anhand von Histologie, Proliferationsrate und Klinik in zwei große Gruppen unterteilt. Gut differenzierte (*low-grade*) Tumoren, sog. *Neuroendokrine Neoplasien*, weisen histologisch organisierte Strukturen und Wachstumsmuster auf, wachsen langsam und metastasieren selten. Sie sind häufig lange asymptomatisch. Gering differenzierte (*high-grade*) Tumoren, sog. *Neuroendokrine Karzinome*, zeigen ein schichtartiges oder unorganisiertes Wachstum und weisen hohe Teilungsraten mit vielen Mitosefiguren und irregulären Zellkernen auf. Sie wachsen aggressiv und metastasieren früh. Paradoxerweise gibt es jedoch auch *low-grade* Tumoren, die ein solches Verhalten zeigen [1].

NET sind eine sehr heterogene Tumorentität und erfordern eine multimodale Diagnostik. Nicht selten stellen sie einen Zufallsbefund in der Sonographie oder Endosonographie dar [2]. Bei Verdacht auf NET stellen die Röntgen-Thorax-Untersuchung für die Lunge und die Endoskopie für den Gastrointestinaltrakt die Standard-Erstuntersuchungen dar. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) dienen anschließend der Erfassung der Gesamtheit

der Tumormanifestationen und Metastasen, wobei sich diese durch eine geringe Größe oder submuköses Wachstum der Detektion in der Schnittbildgebung entziehen können. Hier kann die Sensitivität durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erhöht werden, da NET in Abhängigkeit ihres Differenzierungsgrades zu über 90 % auf ihrer Oberfläche Somatostatinrezeptoren (SSR) exprimieren, welche durch spezielle *Radiotracer* detektiert werden können.

Da NET häufig Hormone produzieren, kann die Laborchemie einen großen Beitrag sowohl in der initialen Diagnostik als auch für Verlaufsbeurteilung und Prognose leisten. Ahmed et al. konnten in einer Metaanalyse eine erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) Urinkonzentration und eine erhöhte Chromogranin-A (CgA) Plasmakonzentration als Prädiktoren für ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben identifizieren [8]. 5-HIAA ist ein Metabolit des Serotonins und daher ein guter Marker für NET, die dieses Hormon produzieren. CgA hingegen ist v.a. als Marker für NET geeignet, die seltener Serotonin produzieren, wie z.B. NET der Lunge oder des Rektums, und lässt zudem Rückschlüsse auf Differenzierung und Hormonaktivität des Tumors zu [1]. In der Studie konnten zudem neben der Laborchemie auch ein hohes Alter bei Diagnose sowie ein hoher *Ki67-Proliferationsindex* und damit ein hohes *Tumorgrading* als negative Prädiktoren bestimmt werden [8].

Aufgrund der Heterogenität von NET gibt es diverse therapeutische Ansätze, je nach Lokalisation, Metastasierung, Hormonaktivität, Grading und Rezeptorstatus. Bei singulären *low-grade* Tumoren ist primär die chirurgische Resektion anzustreben, da sie einen unabhängigen positiven Prädiktor für das Überleben darstellt, aber auch bei bestehenden Fernmetastasen konnte die Resektion des Primarius als vorteilhaft für das Überleben identifiziert werden [8-11]. Auf die Leber begrenzte Tumoren können durch lokale Verfahren therapiert werden. Möglichkeiten hierfür sind beispielsweise die Radiofrequenzablation, bei der eine Sonde in den Tumor eingeführt wird, um diesen durch Radiofrequenzwellen thermisch zu nekrotisieren, oder die transarterielle Embolisation, die die dem Tumor zuführenden Arterien embolisiert. Bei schnell wachsenden und funktionell aktiven *high-grade* NET ist eine Chemotherapie indiziert, wobei neben Platin-basierten Schemata u.a. mTOR-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren Verwendung finden. Somatostatin-Analoga (SSA) kommen zur Symptomkontrolle bei hormonaktiven Tumoren zum Einsatz und können zum Teil das

Tumorwachstum begrenzen. *Peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT) ist eine speziell auf SSR ausgerichtete Therapie und findet Anwendung beim Versagen chirurgischer oder medikamentöser Therapien. Es konnte nachgewiesen werden, dass die PRRT zur klassischen Chemotherapie in der Wirksamkeit mindestens gleichwertig ist [10-12]. Metastasen sollten bei kurativer Therapieintention immer entfernt werden, bei palliativer Therapie ggf. zur Symptomkontrolle, z.B. wenn Metastasen das Darmlumen oder Gefäße komprimieren [1].

## 1.2 Bildgebung und Immunhistochemie

Das *Staging* der NET erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation, die Tumorausdehnung, Befall regionärer Lymphknoten und das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt. Sie wird ergänzt durch die Bestimmung von Biomarkern (z.B. Synaptophysin, CgA, S100 oder CD56). Die bildgebende Diagnostik umfasst MRT, CT, PET/CT, Sonographie, Endoskopie und Endosonographie. Da 90 % der NET-Tumorzellen auf ihrer Oberfläche SSR exprimieren, spielt insbesondere die PET/CT mit Radiotracern, die über SSA an diese Rezeptoren binden, eine entscheidende Rolle. Neben  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotid ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) und  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Nal<sup>3</sup>-Octreotid ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC) findet hierbei insbesondere der Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotat ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE) Verwendung [13].

Die S2k-Leitlinie für NET der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt bei der histopathologischen Befundung die Angabe der histologischen Klassifikation, des Differenzierungsgrads und des proliferationsbasierten Gradings anhand des Ki67-Index [11]. Dieser wird nach immunhistochemischer Färbung als Anteil der Ki67-positiven Zellkerne an allen Tumorzellkernen in einem gegebenen Areal in Prozent angegeben und dient der WHO-Klassifikation zur Unterteilung in drei Grade: Grad 1 = Ki67-positiv Zellen < 3 %; Grad 2 = Ki67-positiv Zellen 3 – 20 %; Grad 3 = Ki67-positiv Zellen > 20 % [14]. Ein hohes Grading bedeutet hierbei einen hohen Grad der Entdifferenzierung des NET mit starker Wachstumstendenz und hat sowohl therapeutische als auch prognostische Relevanz. Zur Durchführung einer Ki67-Färbung ist die Gewinnung einer Gewebeprobe durch Resektion des Primarius oder häufig auch durch Biopsie einer NET-Metastase erforderlich, was technisch und zeitlich aufwändig ist und für den Patienten Risiken wie Blutungen, Infektionen oder Perforation von Darm oder Lunge birgt [5]. Die Heterogenität des Tumorgewebes sowie Veränderungen des

Proliferationsverhaltens im zeitlichen Therapieverlauf erschweren eine vollständige Tumorcharakterisierung anhand von Gewebeproben und erfordern ggf. wiederholte Biopsien. Eine nicht-invasive, bildbasierte Methode zur Klassifizierung des Tumorgrades wäre deshalb von großem Interesse.

Die PET/CT mit SSA-basierten Radiotracern erlaubt neben der Darstellung der Anatomie der Tumoren auch die Erfassung der SSR-Expression, sodass sie neben morphologischen, zusätzlich auch funktionelle Informationen liefern kann [13]. Die S2k-Leitlinie für NET der DGVS empfiehlt daher für alle Gradings und CUP der NET eine SSR-Bildgebung mit der PET/CT [11].

Manche Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass mit funktioneller und molekularer Bildgebung potentiell Rückschlüsse auf den Tumorgrad möglich sind [15]. In einer kürzlich erschienenen Studie von Aerts et al. wurde mit CT-Daten ein neuartiger Ansatz zur automatisierten Analyse und Klassifizierung von Tumordaten demonstriert [5]. Neben der regulären Befundung wurde eine Vielzahl zusätzlicher bildbasierter Tumorcharakteristika erhoben; u.a. Form, Textur und Heterogenität der Tumoren. Dieser *radiomischen Signatur* konnte eine prognostische Aussage zugeordnet werden. Ingrisich et al. konnten in einer Untersuchung anhand von MRT-Daten und daraus erhobenen, radiomischen Tumorcharakteristika wichtige prognostische Informationen zum Gesamtüberleben von Glioblastom-Patienten gewinnen [16]. Die diagnostische Methode dieser Studien nennt man *Radiomics*.

### 1.3 Radiomics

Radiomics bezeichnet ein innovatives Teilgebiet der radiologischen Grundlagenforschung, das sich mit der automatisierten, quantitativen Analyse von Bildparametern befasst, die für das menschliche Auge ggf. nicht erkennbar sind. Der Begriff Radiomics umfasst die Kombination von automatischer quantitativer Bildanalyse mit *machine learning*, da man auf der Basis radiologischer Bilddaten unterschiedlicher Modalitäten statistische Aussagen über Gewebeeigenschaften, Diagnosen und Krankheitsverläufe zu treffen versucht und radiomische Signaturen mit Gen-Expressions-Profilen assoziiert sein können [6]. Die Endung „-omics“ beschreibt hierbei Techniken, die die Generierung komplexer, hochdimensionaler Daten aus einzelnen Objekten oder Proben ermöglichen [17].

Die erhobenen quantitativen Parameter basieren u.a. auf Intensität, Größe, Form, Volumen und Textur des Tumors und ermöglichen in klinischen Angaben bisher nicht erwähnte quantitative Aussagen zum Phänotyp des Gewebes [18]. Insbesondere im Umgang mit Biomarkern und Radiopharmaka verspricht Radiomics Erkenntnisgewinne zu Prognose, Ansprechen auf die Therapie und Monitoring des Krankheitsverlaufs.

Genomische Heterogenität innerhalb eines Tumors (*intraindividual tumor heterogeneity*) bzw. zwischen dem Primärtumor und den Metastasen (*metastatic heterogeneity*) ist einer der Hauptgründe für eine unzureichende Wirkung onkologischer Therapeutika bzw. eine Resistenzbildung gegen diese [19]. Bioptisch gewonnenes Tumormaterial, das immunhistochemisch diagnostiziert und anhand von Biomarkern klassifiziert wird, ist daher nur bedingt für die verlaufsgerechte Ausrichtung der Tumortherapie nutzbar, da das bioptisch gewonnene Material eventuell gar nicht repräsentativ für das übrige Tumor- und Metastasengewebe ist (*sampling error*). Radiomics kann die im Krankheitsverlauf immer wieder akquirierten Bildgebungen auswerten und so adaptierte Aussagen über solche *in vivo Biomarker*, wie die Gewebheterogenität treffen. Jeder Tumorpatient erhält im Krankheitsverlauf mindestens eine, meistens mehrere Bildgebungen, genomische Testungen der Erkrankten sind jedoch insbesondere longitudinal nicht flächendeckend klinisch etabliert. Durch die Verarbeitung der Bilddaten ermöglicht Radiomics Rückschlüsse auf die genomischen Hintergründe der Erkrankung und weitere Informationen darüber hinaus [18].

Entsprechende Daten können in Datenbanken zusammengeführt und erweitert werden, um in Zukunft neue diagnostische Möglichkeiten zu erschließen. In der Vergangenheit konnten hierdurch Entscheidungen zu Diagnose, Prognose, Wahl der Therapie und der Lokalisation geplanter Biopsien und Resektionen von Tumoren maßgeblich beeinflusst werden. Auf diese Weise ist Radiomics in den Interessenfokus der klinischen Forschung und Anwendung gerückt und Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

Gillies et al. beschrieben, dass Radiomics Organlokalisationen für Biopsien detektieren könne, die am wahrscheinlichsten prognostische, bzw. diagnostische Informationen enthalten. Zudem merkten sie an, insbesondere die Bildbewertung der Gewebheterogenität sei bereits in einigen diagnostischen Systemen enthalten, so z.B. dem *breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*, dem *prostate imaging and*

*reporting system* (PI-RADS) sowie dem *lung imaging reporting and data system* (Lung-RADS) [18].

Wibmer et al. untersuchten malignes und nicht-malignes Prostatagewebe sowohl in der peripheren als auch in der Transitionszone auf Textur-Unterschiede in der MRT. Hierzu nutzten sie MRT-Aufnahmen mit besonderem Fokus auf die *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) Aufnahmen. Der ADC ist ein Parameter für die Diffusion von Wassermolekülen. Bei geringem Wert ist die molekulare Diffusion im Tumor begrenzt. Es konnte nachgewiesen werden, dass einige Textur-Merkmale kanzeröses von nicht-kanzerösem Prostatagewebe differenzieren können und manche Merkmale in der ADC sogar mit dem Gleason-Score des Prostatatumors korrelieren können [20].

Liang et al. wiesen die Möglichkeit einer präoperativen Tumorkategorisierung beim kolorektalen Karzinom nach. Sie untersuchten hierzu CT Aufnahmen der Tumoren und identifizierten einige radiomische Merkmale als aussagekräftig, um ein frühes Stadium (I und II) gegen ein fortgeschrittenes Stadium (III und IV) abzugrenzen. Diese Unterscheidung ist für die Therapie sehr relevant, da frühe Stadien vorrangig chirurgisch, späte eher chemotherapeutisch therapiert werden, was auch für die Prognose der Erkrankung eine essentielle Rolle spielt [21].

Auch Cheng et al. untersuchten CT-Aufnahmen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom mit Fokus auf hepatisch metastasierte Tumoren. Sie beschrieben an Leberteilektaten verschiedene Wachstumsmuster der Metastasen mit möglichen Auswirkungen auf Prognose und Therapiewahl. Sie untersuchten präoperative CT-Aufnahmen auf mögliche Korrelationen mit dem Wachstumsverhalten und konnten diese bestätigen [22].

Yin et al. veröffentlichten zuletzt eine Differenzierbarkeit molekularer Subtypen des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (NCC). Dieses wird in die Subtypen ccA und ccB unterteilt, wobei ccB-Tumoren eine höhere Tendenz zur Metastasierung haben sowie ein kürzeres Gesamtüberleben gegenüber ccA-Tumoren. Yin et al. untersuchten daher PET/MRT-Daten der Tumoren und erzielten eine gute Genauigkeit durch die Korrelation der Bildmerkmale mit anderen Angaben wie mikrovaskulärer Dichte, mRNA-Informationen und klinischen Parametern [23].

Aerts et al. wiesen die prognostische Aussagekraft des Phänotyps von Lungen- und Kopf-Hals-Tumoren im CT nach. Hierbei bemerkten sie, insbesondere die intratumorale

Gewebeheterogenität sei prognostisch aussagekräftig, da sie mit der Zellproliferation korreliert und mit Genexpressions-Profilen assoziiert sei [5].

Segal et al. untersuchten CT-Bilder auf prognostische Aussagen zu Genexpressionsprofilen beim hepatozellulären Karzinom (HCC). Sie konnten u.a. Aussagen zu Zellproliferation, Leber-Syntheseleistung und Patientenüberleben treffen. Die Analyse der Genexpression anhand der Bildgebung könnte somit ihrer Aussage nach die histologische Untersuchung des Tumorgewebes irgendwann ersetzen [24].

Diehn et al. untersuchten durch Radiomics die Prognose beim Glioblastoma multiforme. Sie werteten hierfür MRT-Bilder aus und konnten feststellen, dass der Vaskularisierungsgrad mit Hypoxie im Tumor sowie Expression von proliferationsfördernden Genen im Zusammenhang stand. Zudem konnten sie einen Phänotyp in der Bildgebung identifizieren, der besonders infiltrativ wächst, starke Tendenz zur Metastasierung hat und mit einem deutlich verkürzten Überleben verknüpft ist [25].

Tan et al. untersuchten MRT Daten von Patienten mit hochgradigen Gliomen in Kombination mit genetischen und klinischen Patientendaten auf Aussagen zum Gesamtüberleben. Neben dem Alter und dem Isozitat-Dehydrogenase-Spiegel konnten sie hierfür eine Kombination aus 11 radiomischen Features als prognostische Biomarker identifizieren [26].

Teruel et al. führten eine Texturanalyse bei MRT-Bildern von lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen durch. Einige Texturmerkmale korrelierten mit dem später festgestellten Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie. Hierbei wurden sowohl das klinische Ansprechen nach durchgeführter Chemotherapie entsprechend der *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) als auch das pathologische Ergebnis nach durchgeführter Operation berücksichtigt. Ihr Ergebnis könnte in Zukunft die Entscheidung bezüglich einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom beeinflussen [27].

Zhou et al. versuchten bei inoperablen Pankreaskarzinompatienten mit maligner biliärer Obstruktion diejenigen zu identifizieren, die am ehesten von der Behandlung mit einem lokal strahlentherapeutisch wirksamen Stent profitieren. Dazu verglichen sie das Restenose freie Intervall derart behandelter Patienten mit Bildmerkmalen ihrer CT-Daten. Sie stellten fest, dass die radiomische Signatur Korrelationen mit dem Restenose

freien Intervall erlaubt und dass Patienten mit langsamer Tumorprogression am ehesten vom Einbringen eines Stent profitieren [28].

In der vorliegenden Studie wurde der radiomische Ansatz auf  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT-Bilddaten bei NET-Patienten angewendet. Durch den hohen Informationsgehalt der multiparametrischen Daten soll eine robuste bildbasierte Klassifizierung des Tumorgrades von NET ermöglicht werden. Aus den akquirierten Bilddaten wurden zunächst nicht-invasiv quantitative Tumorcharakteristika erhoben. Hierzu zählen Form, Textur und Heterogenität der Tumoren. In einem weiteren Schritt wurden die erhobenen Eigenschaften mit statistischen Methoden und *machine learning* Algorithmen auf ihr Potential zum Grading und zur Klassifizierung der NET untersucht. Ziel war es, diejenige Kombination von Eigenschaften mit dem höchsten prädiktiven Wert zu identifizieren und so ein statistisches Modell zum Tumorgrading zu definieren.

#### **1.4 Hypothese und Zielsetzung**

Die Hypothese des vorliegenden Projekts war, dass eine automatisierte, Radiomics-basierte Analyse quantitativer Parameter in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT-Datensätzen eine nicht-invasive Vorhersage des Differenzierungsgrades von NET erlaubt. Die Zielsetzung umfasste die Bestimmung des Differenzierungsgrades Neuroendokriner Tumoren durch Analyse entsprechender Merkmale der hepatischen Metastasen von NET-Patienten in der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, in Korrelation zum bioptisch gewonnenen und immunhistochemisch bestimmten Tumorgrading anhand des Proliferationsindex Ki67.

Ziel ist es eine invasive Biopsie im Abdominalbereich zu vermeiden, welche Risiken wie Blutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen, Lungen- oder Darmperforationen birgt. Zudem besteht auch bei bildgeführten Biopsien das Risiko, dass die Zielläsion entweder verfehlt wird oder nicht ausreichend Gewebe entnommen werden kann. Aus diesem Grund wäre es in der Diagnostik von NET von Vorteil, die konventionelle, invasive Biopsie durch eine nicht-invasive bildbasierte Differenzierung des Tumorgrades ersetzen oder zumindest ergänzen zu können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Im Rahmen dieser monozentrischen Studie wurden Patienten mit hepatisch metastasierten NET, die eine  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT erhalten hatten, retrospektiv analysiert. Die Studie mit der Projektnummer 18-122 wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München genehmigt. Die Ergebnisse der radiomischen Bildparameteranalyse wurden mit dem Proliferationsmarker Ki67 korreliert, mit dem Ziel einer automatisierten, bildbasierten Klassifizierung des tumoralen Differenzierungsgrades.

Die Studie evaluierte die PET/CT-Daten von NET-Patienten, die im Rahmen der klinischen Routine an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT untersucht wurden. Hierbei wurden die Daten der Patienten aus einem Gesamtkollektiv von  $n = 2766$  NET-Patienten im Untersuchungszeitraum zwischen 01.01.2008 und 31.05.2017 inkludiert, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Hepatische Metastasen bestätigt
2. Grading und Proliferationsmarker Ki67 histologisch gesichert
3.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT am Klinikum der Universität München
4. Histologie bzw. Biopsie und PET/CT mit einem zeitlichen Abstand von maximal 6 Monaten durchgeführt

Gründe für den Ausschluss von Patienten waren: Nicht vorhandene Lebermetastasen, bereits erfolgte Leberresektion bzw. Teilresektion oder relevante systemische Therapie vor Durchführung der PET/CT, externe Bildgebung, zeitlicher Abstand von über 6 Monaten zwischen Histologie und Bildgebung oder keine ausreichenden Bilddaten, wobei u.a. Patientendaten ohne CT ausgeschlossen wurden.

Insgesamt 130 Fälle erfüllten die Voraussetzungen und wurden in die Studie eingeschlossen. Die erforderlichen Patientendaten wurden dem klinikinternen Patienteninformationssystem entnommen und gemäß den Vorgaben der Ethikkommission pseudonymisiert gesammelt. Nach Selektion der passenden NET-Datensätze wurden die entsprechenden PET/CT-Bilddaten ausgewertet und nicht-

invasive, quantitative Tumorcharakteristika wie Form, Textur und Heterogenität der Tumoren erhoben. Daraufhin wurden die erhobenen Bildeigenschaften mit statistischen Methoden und *machine learning* Algorithmen auf ihre diagnostische Aussagekraft zur bildbasierten, nicht-invasiven in vivo Differenzierung der NET untersucht. Ziel war es, die Eigenschaften mit dem höchsten diagnostischen Wert zu identifizieren.

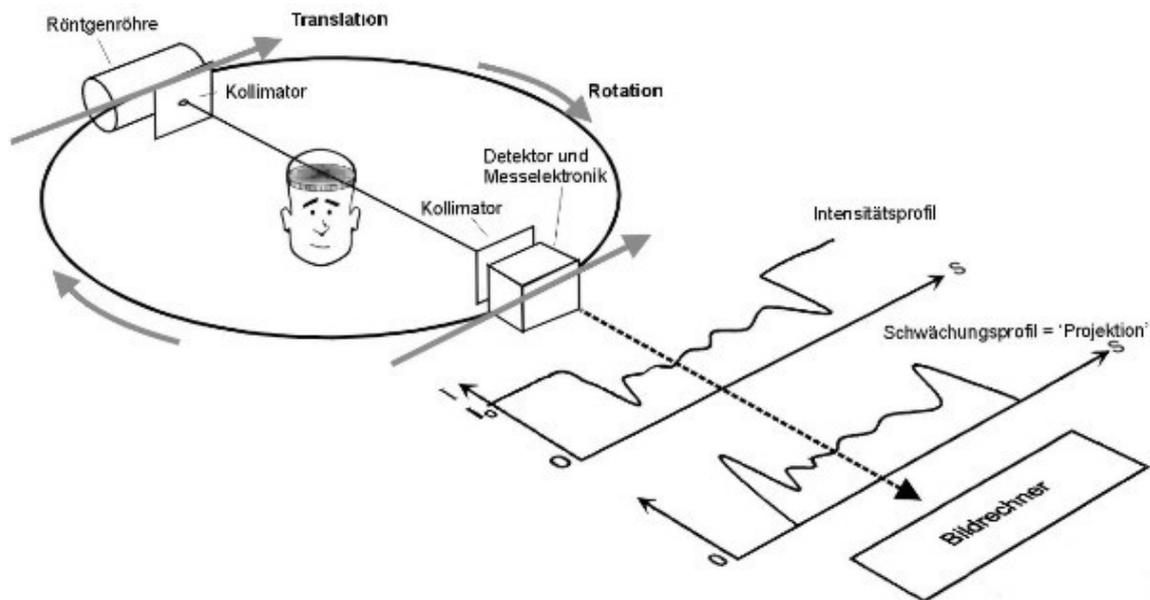
Hierzu wurden die aus den Bilddaten abgeleiteten Parameter mit dem routinemäßig erhobenen immunhistochemischen Proliferationsmarker Ki67 als Referenzstandard korreliert. Der Proliferationsindex Ki67 wurde am Institut für Pathologie der LMU bzw., wenn dort nicht verfügbar, extern bestimmt und in die Auswertung einbezogen.

## **2.2 Bildgebung**

Die PET/CT als kombinierte radiomorphologische und funktionelle Bildgebungsmethode ermöglicht eine differenzierte Tumordiagnostik des Patienten. Die meisten NET exprimieren SSR auf der Tumorzelloberfläche, die sensitiv durch spezifische Radiotracer darzustellen sind [29]. Geeignete Radiotracer hierfür sind SSA, die über sog. DOTA-Peptide an <sup>68</sup>Gallium gekoppelt werden.

### **2.2.1 Funktionsweise der CT**

Die Computertomographie ist eine morphologische Bildgebung und erzeugt überlagerungsfreie röntgendensitometrische Schnittbilder, die auf Messung der Abschwächung der Röntgenstrahlen durch den durchstrahlten Körper beruhen. Röntgenröhre und Detektoren sind starr gekoppelt und rotieren um den Patienten, wobei pro Winkelgrad ein fächerförmiger Röntgenstrahl ausgesendet und detektiert wird, sodass pro Detektorzeile etwa 1000 verschiedene Projektionen akquiriert werden. Die Dauer einer vollständigen Rotation um den Patienten beträgt typischerweise 0,5 – 2 s, und die Schichtdicke liegt zwischen 1 und 8 mm [30]. Die Detektorelemente messen das Intensitätsprofil des Röntgenstrahls nach Abschwächung im Körper [30] (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2** mit freundlicher Genehmigung aus Gramer, M., Neue iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen in der kardialen CT [31]:

Der Detektor empfängt die von der Röhre ausgesendete Röntgenstrahlung, nachdem diese durch die Körperstrukturen abgeschwächt wurde. Daraus ergibt sich ein individuelles Intensitätsprofil

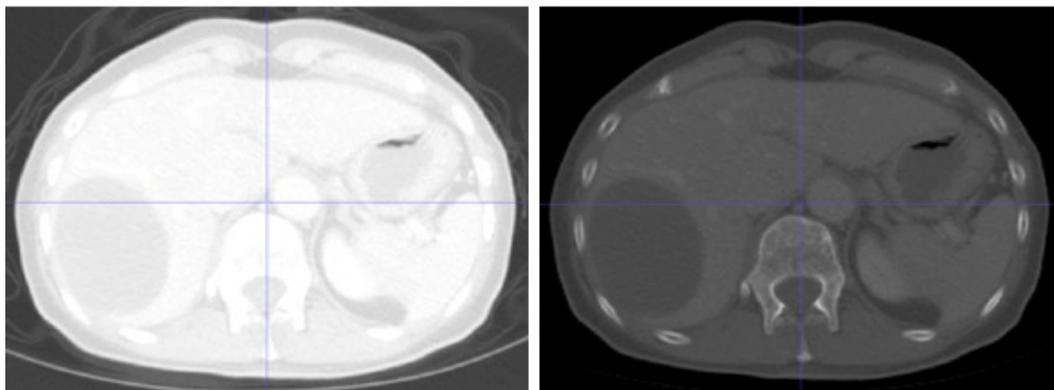
Nach analog-digitaler Umwandlung der Absorptionswerte der jeweiligen Röntgenstrahlen in Bildelemente (sog. Pixel) lassen sich Schnittbilder rekonstruieren und auf Bildrechnern darstellen. Die Absorptionswerte sind relative Schwächungswerte und werden in *Hounsfield-Einheiten* (HE) bzw. *Hounsfield units* (HU) angegeben. Das Referenzmedium ist Wasser, das per Definition eine Röntgenabsorption von 0 HU aufweist. Da Luft eine deutlich geringere Dichte als Wasser aufweist, ergibt sich aus unten angeführter Gleichung (siehe Abbildung 3) ein Absorptionswert von -1000 HU. Die Werte der übrigen Körperstrukturen sind relativ. Sehr dichter Knochen hat 1000 bis 2000 HU und die Leber beispielsweise 40 bis 65 HU. Die Werte für die einzelnen Organe sind in der Hounsfield-Skala vermerkt [30]. Die Pixel werden in Graustufen abhängig von ihren HU angezeigt. Luft wird in der Regel schwarz, Knochen weiß dargestellt. Da das menschliche Auge aber nur ca. 60 bis 80 verschiedene Grautöne unterscheiden kann, wäre eine Aufnahme bei Darstellung aller Körperstrukturen sehr kontrastarm [30]. Deshalb macht man sich die sog. Fensterung zunutze, bei der die gesamte Graubstufung nur auf einen Ausschnitt der Hounsfield-Skala angewendet wird und somit eine Differenzierung ähnlich dichten Gewebes erleichtert (siehe Abbildung 4). Die Fensterung wird üblicherweise durch die Parameter *center* (Zentrum) und *width* (Breite) charakterisiert. Die Width umfasst den Bereich der HU, der im gegebenen Fenster dargestellt wird. Ist sie eng gefasst (50-350 HU), werden Strukturen mit ähnlicher Dichte kontrastreicher dargestellt und sind dadurch besser abgrenzbar. Das

Center beschreibt den Mittelwert der dargestellten HU. Ist es mit niedrigeren Werten definiert, sind mehr Körperstrukturen relativ dichter und das Bild wird somit generell heller. Neben dem Lungenfenster und dem Knochenfenster findet häufig das sogenannte Weichteilfenster Anwendung, bei dem beispielsweise Veränderungen im Lebergewebe durch Zysten, entzündliche Prozesse und Tumoren mit dem bloßen Auge differenziert werden können [30].

$$HU = \left( \frac{\mu_x - \mu_{Water}}{\mu_{Water} - \mu_{Air}} \right) \times 1000$$

### Abbildung 3

Formel zur Berechnung der *Hounsfield units*



### Abbildung 4

1. Leber im Weichteilfenster (*center*: 50 HU, *width*: 400 HU) Die Leberstruktur ist gut erkennbar, inkl. angeschnittener Gefäße und einer großen Zyste
2. Leber im Lungenfenster (*center*: -600 HU, *width*: 1500 HU). Das Bild ist überstrahlt.
3. Leber im Knochenfenster (*center*: 400 HU, *width*: 1800 HU) Das Bild ist zu dunkel.

Die Bildrekonstruktion und -manipulation leidet unter einem gewissen Verlust an räumlicher Auflösung, insbesondere wenn die Daten ursprünglich mit großer Schichtdicke aufgenommen wurden [30]. In der klinischen Routine sind diese Ungenauigkeiten aber gut beherrschbar. So kann z.B. die sog. Faltung Unschärfen durch

die Überlagerung der pro Rotationswinkel aufgenommenen Messwerte ausgleichen, indem sie die einzelnen Datensätze differenziert. Iterative Rekonstruktionsalgorithmen können die Auflösung verbessern und die Bildverzerrung reduzieren. Durch die Fusion der Schnittbilder ist neben einer 2D- auch eine 3D-Darstellung von Körperstrukturen gleicher Dichte möglich. Eine Möglichkeit hierfür stellt die multiplanare Reformation (MPR) dar, die aus den transversalen Schnittbildern frontale, sagittale, kurvenförmige und schräge Schnitte errechnet und so z.B. die Beurteilung von Gefäßen in ihrem Verlauf ermöglicht.

Wegen der kurzen Akquisitionszeiten und breiten Verfügbarkeit röntgenologischer Schnittbilddiagnostik mit sehr guter Auflösung und hoher diagnostischer Aussagekraft bei vergleichsweise geringen Risiken für den Patienten (u.a. durch die auf den Körper einwirkende ionisierende Strahlung), ist die CT die diagnostische Untersuchungsmodalität der Wahl bei vielen medizinischen Fragestellungen. Sie ermöglicht sowohl die Akutdiagnostik in der Nothilfe als auch die Initial- und Verlaufsbeurteilung langfristiger pathologischer Prozesse.

### **2.2.2 Funktionsweise der PET**

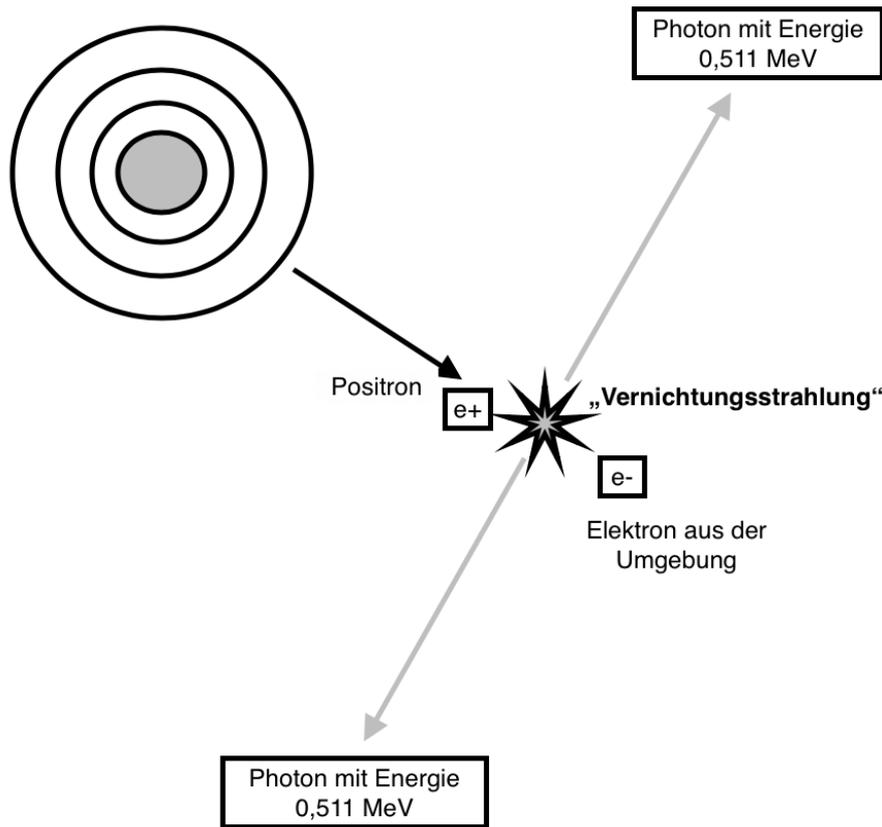
Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine funktionelle Bildgebung, die die nicht-invasive Darstellung von Stoffwechselprozessen, Enzymaktivitäten oder Rezeptorexpression in vivo ermöglicht, indem die Verteilung und Kinetik radioaktiv markierter Substanzen (*Radiotracer*) im Körper quantitativ erfasst und lokalisiert wird [32]. Im Allgemeinen bestehen Radiotracer aus drei Komponenten: Zum einen aus einem Pharmakon, das im Körper in der Regel an eine entsprechende Zielstruktur bindet und/oder von ihr verstoffwechselt wird. Das Pharmakon bestimmt daher die Verteilung im Körper [32]. Die zweite Komponente ist das daran gebundene, unter Emission von Positronen zerfallende Radionuklid, das die bildgebende Detektion des Radiotracers ermöglicht [32]. Beide Komponenten werden durch einen sog. Linker, zumeist einen Komplexbildner, verknüpft.

Das bekannteste und am meisten genutzte Radiopharmakon ist die mit  $^{18}\text{F}$ Fluor radioaktiv markierte Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Als Glucoseanalogon wird es vom Gewebe in Abhängigkeit seiner Stoffwechselaktivität aufgenommen. Physiologischerweise reichert insbesondere das sehr stoffwechselaktive Gehirn  $^{18}\text{F}$ -FDG an. Pathologisch gesteigerte Stoffwechselaktivität und somit verstärkte Anreicherung von

$^{18}\text{F}$ -FDG kann u.a. auf Entzündungen oder neoplastische Herde hindeuten [32]. Andere Radiotracer ermöglichen eine Darstellung physiologischer und/oder pathologischer Prozesse im Körper durch spezifische Bindung an oberflächlich exprimierte Zellproteine. Da die applizierten Substanzen keinen pharmakodynamischen Einfluss auf den Organismus haben, sind wiederholte Messungen für den Patienten, abgesehen von der Strahlenexposition, ungefährlich [32]. Die PET wird als Hybridbildgebung mit der CT daher sowohl in der Primärdiagnostik, dem Therapiemonitoring als auch in der Rezidivdiagnostik onkologischer Erkrankungen eingesetzt.

Ein PET-Scanner hat üblicherweise mehrere Detektorringe, die jeweils einige hundert Detektoren enthalten. So ergibt sich ein axiales Gesichtsfeld in der Größenordnung von 15 - 20 cm [32]. Der Patient wird nach Applizierung des Radiotracers liegend durch die Detektorringe gefahren, sodass die emittierte Strahlung erfasst wird.

Grundlage der PET ist die synchrone Detektion von zwei Gammastrahlungsphotonen infolge des Zerfalls eines Positronenstrahlers ( $\beta^+$ -Zerfall). Bei diesem entsteht ein Positron, welches die gleiche Masse, jedoch die gegensätzliche Ladung eines Elektrons hat. Trifft dieses Positron auf ein Elektron, vernichten sie sich gegenseitig (siehe Abbildung 5). Dieser Vorgang nennt sich Annihilation. Die zwei hierbei entstehenden Gammaphotonen haben jeweils eine Energie von 0,511 MeV und werden mit Lichtgeschwindigkeit in genau entgegengesetzter Richtung ( $180^\circ$ ) voneinander abgestrahlt (Vernichtungsstrahlung) [32]. Um den Patienten ringförmig angeordnete Detektoren registrieren das Auftreffen dieser Gammastrahlungsphotonen. Der Ort der Vernichtung liegt idealerweise auf der sog. *line of response* (LOR), die die Verbindungslinie zwischen den zwei Registrierungspunkten am Detektor darstellt [32]. Da sich diese Vernichtungsstrahlung mit Lichtgeschwindigkeit bewegt, kann durch die gering zeitversetzte Detektor-Registrierung ein Rückschluss auf die genaue Lokalisation des Vernichtungsereignisses auf der LOR gezogen werden.



**Abbildung 5** modifiziert nach Dietlein et al., Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung [32]  
 Schema des Protonenzerfalls eines  $\beta^+$ -Strahlers

Im Gewebe kommt es aber oft zu Absorption oder Streuung der Strahlung, wodurch leichte Unschärfen entstehen können [32]. Um im Rahmen der Schwächungskorrektur herauszufinden, wie sehr die Gammastrahlung durch den Patienten entlang der LOR geschwächt wird, wird er mit externer Röntgenstrahlung durchleuchtet. Die Strahlungsabschwächung ermöglicht Rückschlüsse auf die Absorption der Vernichtungsstrahlung durch den Körper. Bei der PET/CT erfolgt diese Schwächungskorrektur durch die externe Strahlung der CT-Komponente.

### 2.2.3 Funktionsweise der PET/CT

Bei der PET/CT liefert die PET durch Verwendung des Tracers funktionelle Informationen z.B. über Stoffwechselforgänge oder Rezeptorexpression. Die CT stellt in der gemeinsamen Bildakquisition die Morphologie dar und dient darüber hinaus der Schwächungskorrektur. Die Schnittbilder der CT werden durch analog zu den Gammastrahlendetektoren angeordnete Röntgenstrahler akquiriert, die den Patienten von außen durchstrahlen. Die Bilder können dadurch entsprechend fusioniert

werden [32]. Durch die unterschiedliche Energie der beiden Strahlungen entstehen mögliche Ungenauigkeiten bei der Fusion der Bilder, in der klinischen Routine ist eine synchrone Interpretation der Bilder beider Modalitäten dennoch sehr gut möglich [32].

#### **2.2.4 Aufbau des Radiotracers**

Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten erhielten die PET/CT-Bildgebung mit dem Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotat ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE), das nicht in den Zielzellmetabolismus aufgenommen wird, sondern spezifisch an die von hoch differenzierten NET überexprimierten SSR bindet. Das Pharmakon ist hierbei das SSA Octreotat, der Komplexbildner 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure (genannt DOTA) stellt den Linker dar und der Positronenstrahler  $^{68}\text{Gallium}$  das Radionuklid.

$^{68}\text{Gallium}$  ist ein Radioisotop mit einer Halbwertszeit von 67,6 Minuten. Der Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE wird 1 Stunde vor Durchführung der PET/CT appliziert. Das Radiopharmakon reichert sich dann physiologisch in der Hypophyse, den Nieren und der Blase, der Milz, den Nebennieren, der Leber sowie den Speicheldrüsen an [32]. Anreicherungen darüber hinaus können auf NET bzw. Metastasen hindeuten. In einer kürzlich erschienenen Studie konnte eine höhere Sensitivität und Genauigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET gegenüber der KM-CT bei der Primäriussuche von CUP-NET nachgewiesen werden [7]. Der Nachweis einer SSR-Expression durch die Tumoren ist darüber hinaus von therapeutischer Relevanz. Sie bietet die Möglichkeit einer Hormonbehandlung mit Somatostatin bzw. einer nuklearmedizinischen Therapie mit einem an ein SSA gekoppelten Betastrahler, z.B.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE [32].

#### **2.2.5 Bildakquisition in der Studie**

Die Durchführung der PET/CT Bildgebung erfolgte bei dem Patientenkollektiv im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik der Erkrankung. Es bedurfte für die Studie keiner gesonderten Bildgebung.

Der Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ( $206 \pm 41$  MBq, *range* 127 – 302 MBq) wurde im Radiopharmaziezentrum der Klinik für Nuklearmedizin nach Standardprocedere hergestellt [33]. Die Bildgebung erfolgte mit einem Biograph 64 TruePoint PET/CT Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Nachdem die Patienten gebeten wurden, ihre Blase zu entleeren, wurde der Tracer zusammen mit dem

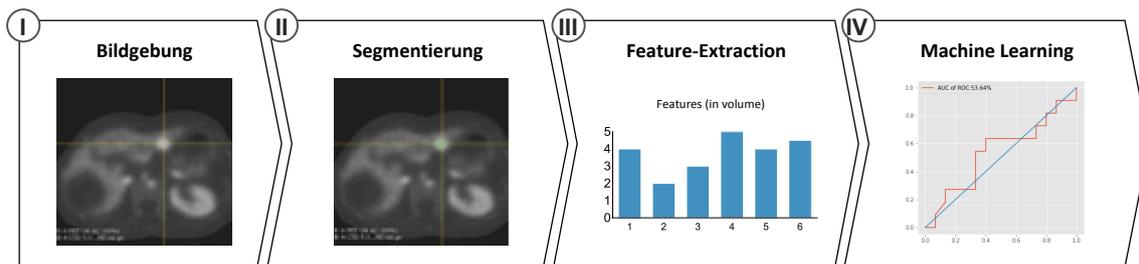
Diuretikum Furosemid (20 mg) intravenös gewichtsadaptiert injiziert. Die Bildaufnahme erfolgte anschließend nach 60 min Verteilungszeit [7]. PET/CT-Datensätze wurden von Hals, Thorax und Abdomen einschließlich Becken akquiriert. Die CT-Komponente diente dabei sowohl zur Korrektur der Gewebeabschwächung der PET als auch zur morphologischen Korrelation nach gewichtsadaptierter i.v.-Kontrastmittelapplikation von Imeron (Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland). Die Befundung erfolgte unter Verwendung der Software Syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland).

Die PET/CT-Daten wurden standardisiert als *digital imaging and communication in medicine* (DICOM)-Dateien gespeichert und in einem *picture archiving and communication system* (PACS) archiviert. Für die Studie wurden die Bilddaten pseudonymisiert und fortan wurde nur noch mit pseudonymisierten Daten weitergearbeitet. Die DICOM-Dateien wurden für die Weiterverarbeitung in das Nifti-Datenformat konvertiert.

### **2.3 Radiomics**

Radiomics extrahiert aus digitalen radiologischen Bildern eine Vielzahl quantitativer Parameter und ermöglicht eine Testung, Weiterverarbeitung und Korrelation mit anderweitig erhobenen klinischen Parametern und Patienten-*Outcome*-Daten [18]. Eine automatisierte quantitative Bildanalyse produziert hierbei einen hochdimensionalen Datenraum mit tausenden von Merkmalen (*features*). Die Verknüpfung dieser Daten mit dem klinischen Outcome ist mit konventionellen Statistikansätzen nicht möglich. Zu diesem Zweck werden *machine learning* Algorithmen auf einem Teil der Daten, dem sog. Trainingsdatensatz, trainiert; die erlernten diagnostischen oder prognostischen Zusammenhänge werden anschließend auf einem unabhängigen Datensatz, dem sog. Validierungsdatensatz, evaluiert.

### 2.3.1 Überblick über die Arbeitsschritte



**Abbildung 6**  
Radiomics Arbeitsschritte

Abbildung 6 illustriert die Arbeitsschritte von Radiomics:

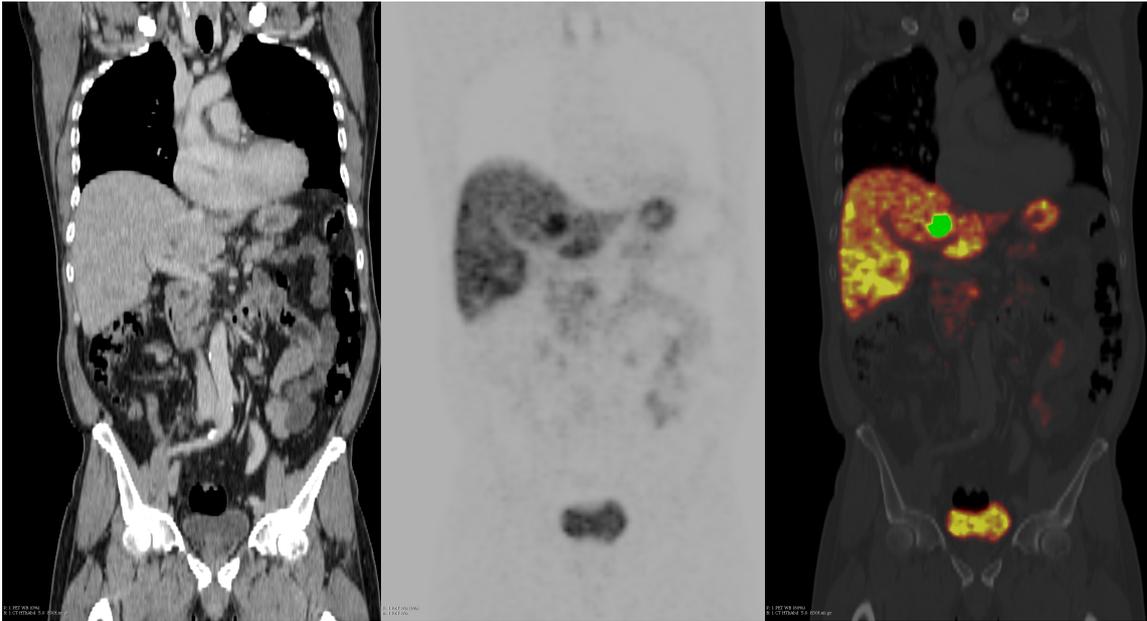
- I. Zunächst durchläuft der Patient die für seine Erkrankung am besten geeignete Bildgebung. CT und MRT ermöglichen hierbei die Darstellung der Morphologie, Szintigrafie und PET sind Modalitäten der funktionellen Bildgebung. Die Hybridbildgebung mit PET/CT kombiniert die funktionellen und morphologischen Daten.
- II. Areale, die für die quantitative Auswertung von Interesse sind, sog. *regions of interest* (ROI), werden definiert und mit einem geeigneten Bildverarbeitungsprogramm in den einzelnen Bildschichten *segmentiert*.
- III. Aus der ROI werden quantitative und deskriptive Faktoren extrahiert und die relevantesten *features* selektiert.
- IV. Mithilfe von *machine learning* werden die *features* ausgewertet und mit anderen diagnostischen Parametern korreliert [18].

Neben intuitiv nachvollziehbaren Parametern wie Dichte und Heterogenität des Tumorgewebes erhebt Radiomics auch sehr abstrakte Parameter. Es ist wichtig, zunächst in einem hypothesengenerierenden Ansatz möglichst viele Daten zu erheben, um dann die einzelnen Parameter auf ihre Aussagekraft zu untersuchen [18]. Die gleichen Tumorentitäten können bei verschiedenen Patienten große Differenzen hinsichtlich der genannten Parameter zeigen und auch innerhalb einer Tumorklassifikation kann es ganz unterschiedliche Teilbereiche (*habitats*) geben. Andere Studien konnten dies durch die Kombination diverser Bildgebungsverfahren nachweisen und ermöglichen somit einen Ansatz einer individualisierten Tumorthherapie [34]. Die Arbeitsschritte werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

### 2.3.2 Segmentierung

Um die quantitativen Informationen aus der Bildgebung extrahieren zu können, müssen zunächst die hierfür relevanten Areale definiert werden. Diese werden mit spezieller Software segmentiert bzw. konturiert. Dabei sind die Tumorgrenzen – z.B. wegen möglicher Infiltration in das umliegende Gewebe – häufig schwierig festzulegen und auch die Heterogenität und degenerative Veränderungen, wie Nekrosen und Ödeme, stellen bei der Segmentierung eine Herausforderung dar [18]. Physiologische anatomische Strukturen, wie Knochen und Organe, können bereits automatisiert segmentiert werden. Pathologische Strukturen mit den genannten Herausforderungen müssen im Allgemeinen semiautomatisch oder manuell segmentiert werden, da vollautomatische Lösungen noch nicht vollumfänglich etabliert sind.

Für die Durchführung in der vorliegenden Studie wurde das Programm 3D Slicer verwendet, eine frei verfügbare Software für die Visualisierung und Bearbeitung medizinischer Bilddaten, die die Voraussetzung für die quantitative Bilddatenauswertung schafft [35]. Zunächst wurden die DICOM-Dateien aus dem PACS mit Slicer importiert und im Nifti-Datenformat abgespeichert. Dann wurde das Lebergewebe nach Metastasen durchsucht, mit dem Ziel, die jeweils größte Metastase zu segmentieren. Slicer ermöglicht dies besonders gut durch die Option, die zusammengehörigen PET- und CT- Aufnahmen zu überlagern und je nach Fragestellung bzw. Auflösung die eine oder andere Aufnahmemodalität stärker hervorzuheben [35] (siehe auch Abbildung 7). Grundlage der Segmentierung war die Traceraufnahme im PET, da diese im Gegensatz zur z.T. nur unscharfen Demarkierung der Tumoren im CT-Bild deutlich besser abzugrenzen war (siehe Abbildung 7). Mit einem Konturierungswerkzeug wurde die äußere Tumorgrenze manuell in jeder einzelnen PET/CT-Schicht umfahren, sodass durch Zusammenfügen der Segmentierung in allen Schichten die Metastase in ihrer gesamten 3D-Ausdehnung erfasst wurde. Die Bildbearbeitung wurde von einem Untersucher auf die immer gleiche Art und Weise durchgeführt.



**Abbildung 7**

Bilddarstellung bei der Segmentierung:

1. In der CT sind die Organe gut abgrenzbar, die Metastase jedoch nicht
2. In der PET ist die Metastase gut zu identifizieren, die Organkontur jedoch undeutlich
3. Fusionsierte PET/CT mit der durchgeführten Segmentierung (grüne Fläche)

### 2.3.3 Vorverarbeitung der Bilddaten

Um eine Quantifizierung radiologischer Charakteristika und eine Validierung der Biomarker zu ermöglichen, mussten die Datensätze zunächst überarbeitet werden. CT und PET sind nicht ganz deckungsgleich, u.a. weil das PET eine deutlich niedrigere Auflösung als das CT hat. Daher wurde zunächst das PET-Bild auf das deutlich höher aufgelöste CT-Bild *resampled*, d.h. das Bildraster der PET wurde der CT entsprechend in kleinere Untereinheiten unterteilt. Auf diese Weise konnten die funktionellen und morphologischen Darstellungen genau übereinandergelegt werden, sodass eine konsistente Weiterverarbeitung der Daten gewährleistet wurde.

### 2.3.4 *Feature Engineering* und *Feature Extraction*

Der quantitative Informationsgewinn aus dem Bildmaterial kann anhand zweier verschiedener Vorgehensweisen erfolgen. Eine Möglichkeit stellt das *deep learning* dar, das automatisiert abstrakte Merkmale des Datensatzes auswertet, ohne vorher eine Definierung auf zu prüfende Merkmale erhalten zu haben. *Deep learning* erfordert jedoch eine fehlerfreie Normalisierung der Bilddaten und große Datensätze [36, 37]. Die von uns gewählte Methode der *engineered features* wertet markierte erkrankte Gewebe mit festgelegten Algorithmen aus und quantifiziert so deren Phänotyp-

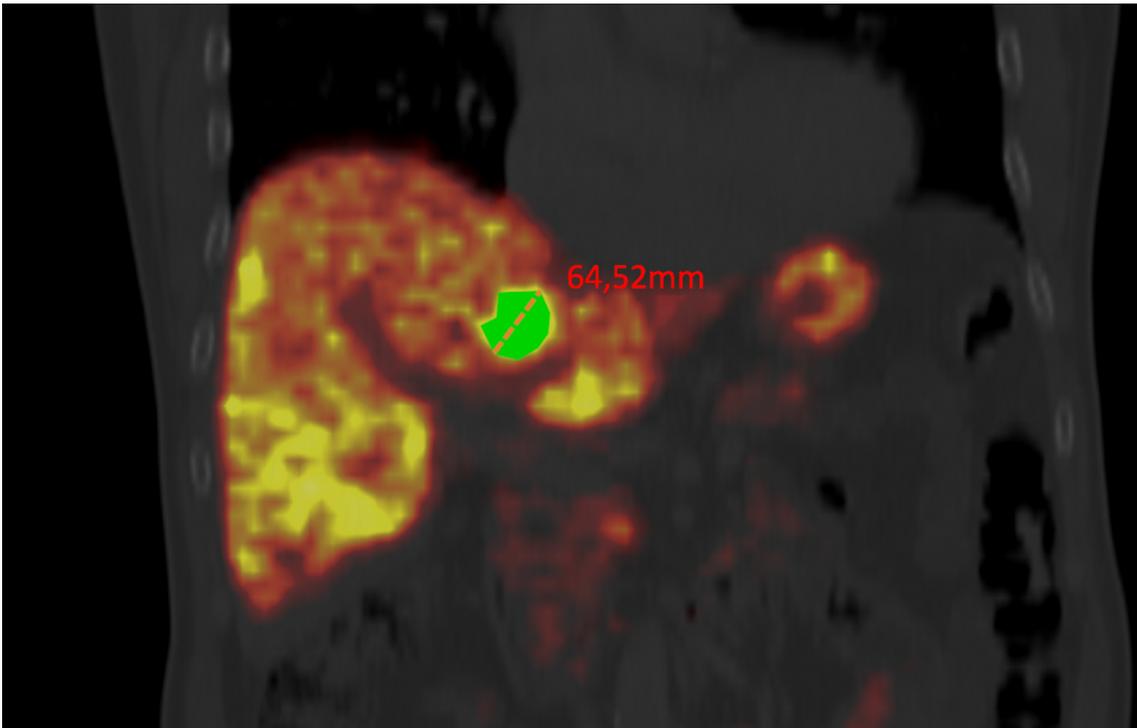
Merkmale. *Engineered features* erfordern weniger große Datensätze, dafür müssen sie aber manuell definiert werden [36]. Außerdem muss der auszuwertende Bildbereich festgelegt werden, was zuvor durch die Segmentierung der Lebermetastasen erfolgte.

Bei den aus der Bildgebung extrahierten *features* kann zwischen semantischen und agnostischen Merkmalen unterschieden werden. Semantische Merkmale entsprechen in der radiologischen Diagnostik vorkommenden Begriffen, wie maximaler Durchmesser, Lokalisation oder Form, haben häufig prognostische Bedeutung und ermöglichen bereits Aussagen zu Genexpressionsmustern des hepatozellulären Karzinoms [24]. Zudem werden abstrakte, sog. agnostische Parameter mathematisch erhoben, die in der gängigen radiologischen Diagnostik nicht beschrieben werden [18]. Die Merkmale werden für das unverarbeitete Originalbild bestimmt, können aber auch nach Bildtransformationen (z.B. einer Wavelet-Transformation) berechnet werden.

Die *features* beschreiben zudem drei Hauptkategorien der Bildinformationen über den Tumor:

1. Formparameter: Durchmesser, Volumen, Oberfläche, etc.
2. Histogrammparameter: Mittelwert, Minimum, Maximum, Breite des Histogramms etc.
3. Texturparameter: Analyse der räumlichen Beziehungen zwischen den *Voxel*

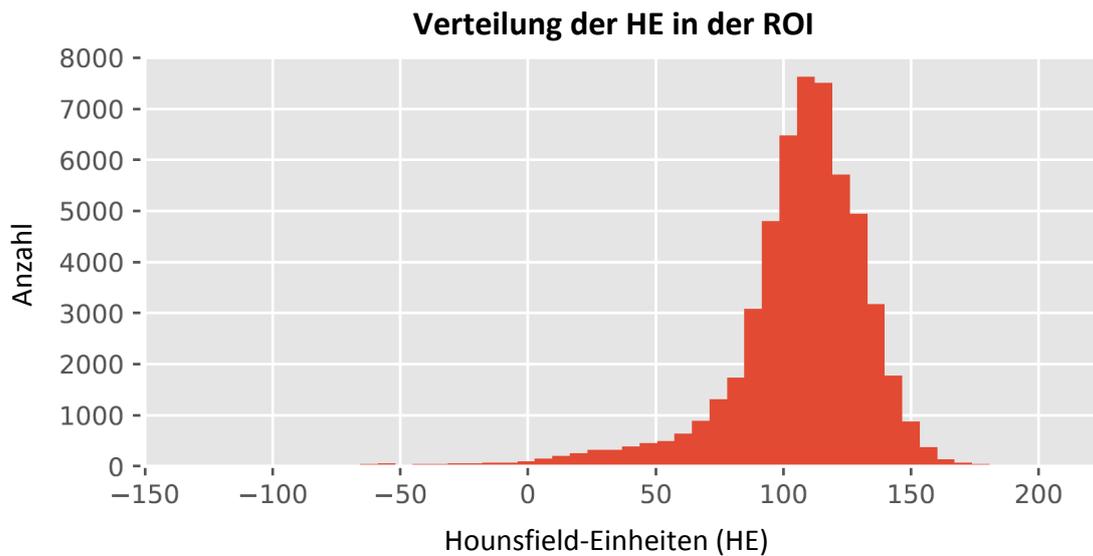
Formparameter beschreiben zunächst Merkmale des radiologischen Standardvokabulars wie Volumen, maximaler Durchmesser und Symmetrie (siehe Abbildung 8). Zudem werden aber auch abstrakte *features* erfasst, wie die Kompaktheit des Tumors oder die Abweichung der Form von einer Kugel.



**Abbildung 8**

Formparameter: Maximaler Durchmesser einer zuvor in der PET/CT segmentierten Metastase

Grundlage der Histogrammparameter sind die Signalintensitäten der einzelnen Voxel, die analog zu Pixel eines 2D-Bildes Gitterpunkte in einem 3D-Bild darstellen. So kann die Verteilung der Intensitäten diverser Voxel registriert werden, ungeachtet ihrer räumlichen Beziehung zueinander [18]. Wird diese Verteilung in einem Histogramm dargestellt, birgt der Aufbau desselben weitere Informationen, wie den Mittelwert und die Standardabweichung der Intensität sowie die Geometrie und Breite der entstehenden Kurve. Gleiches gilt für die Verteilung der Dichtewerte als HU innerhalb der ROI (Abbildung 9).

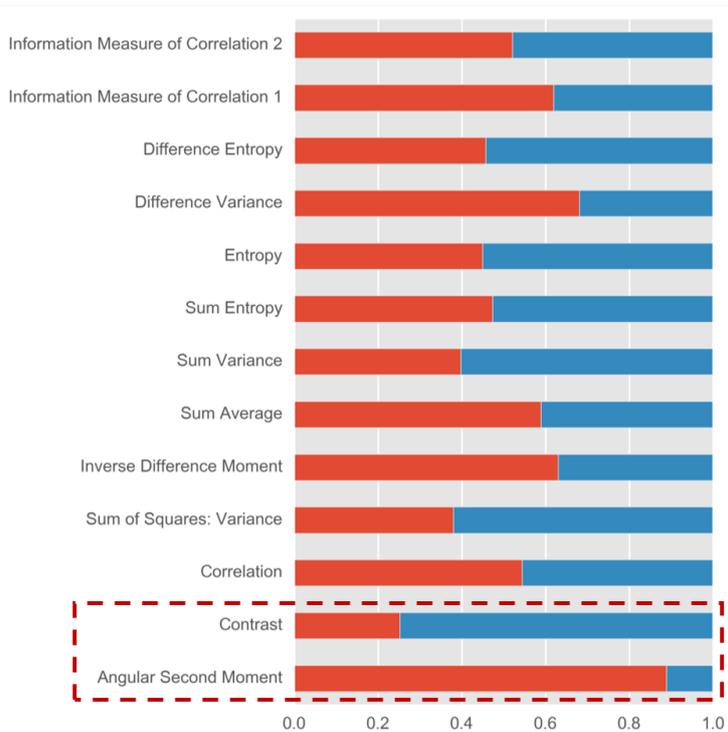
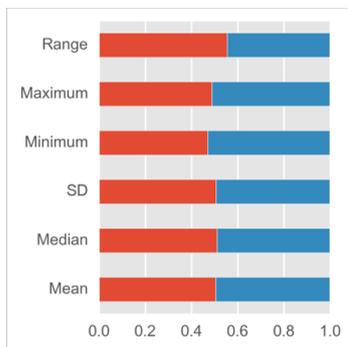
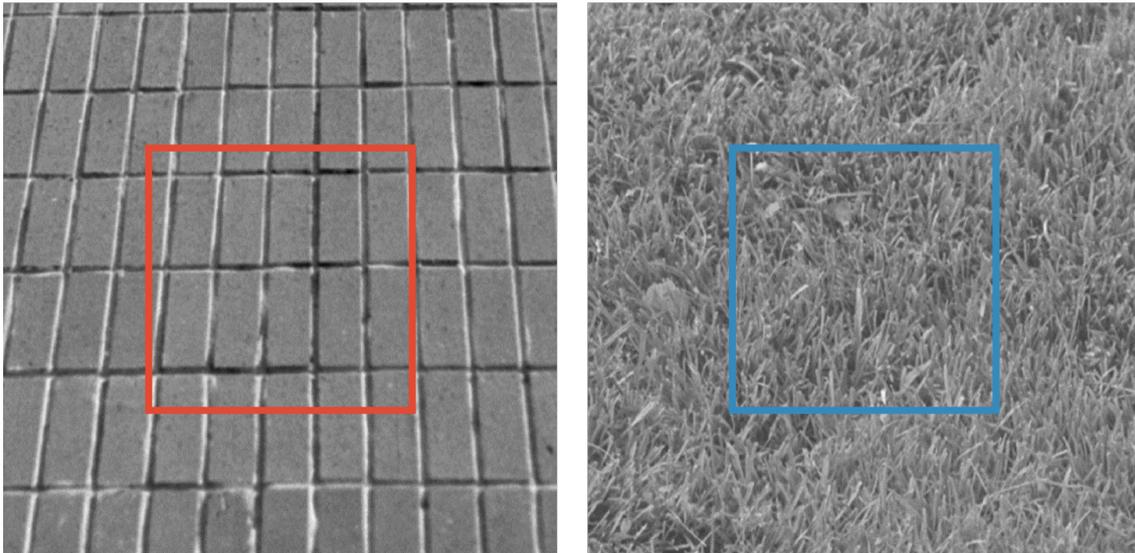


**Abbildung 9**

Histogrammparameter: Verteilung der Hounsfield-Einheiten in der zuvor segmentierten Lebermetastase

Texturparameter beschreiben die Anordnung der Voxel mit ihrer räumlichen Beziehung untereinander und quantifizieren so die Heterogenität innerhalb des Tumors (Abbildung 10) [24, 38]. Schließlich ergeben sich Aussagen über wiederkehrende oder singuläre Muster innerhalb des zu untersuchenden Areals [18].

## Heterogenität der Bildstruktur



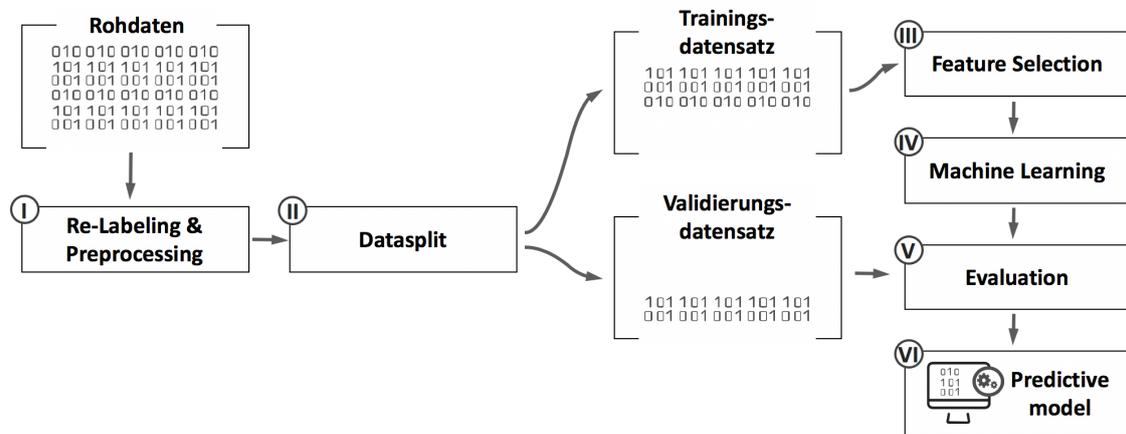
**Abbildung 10** mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Michael Ingrisich:

Die Histogrammparameter der beiden Bilder wie Maximum, Minimum und Median sind vergleichbar, jedoch ist die räumliche Anordnung der Pixel unterschiedlich. Diese wird durch Texturparameter, wie z.B. den Kontrast, beschrieben.

Die *feature extraction* wurde in der vorliegenden Studie mit Pyradiomics durchgeführt, einer Bibliothek, die große Mengen an *features* aus der medizinischen Bildgebung extrahieren kann [39]. Für jeden der 130 Patienten wurden 946 *features* extrahiert. Es erfolge eine Einteilung in *feature* Klassen, z.B. für Formparameter, Texturparameter oder Graustufen-Längenparameter und eine anschließende Sortierung der Klassen in separate Module. Die einzelnen *features* wurden dann systematisiert und mit eigenen

Namen versehen, abhängig vom Filter, der *feature* Klasse und dem *feature* Namen selbst.

### 2.3.5 Überwachtes *Machine Learning*



**Abbildung 11**

Arbeitsschritte des überwachten *machine learning*

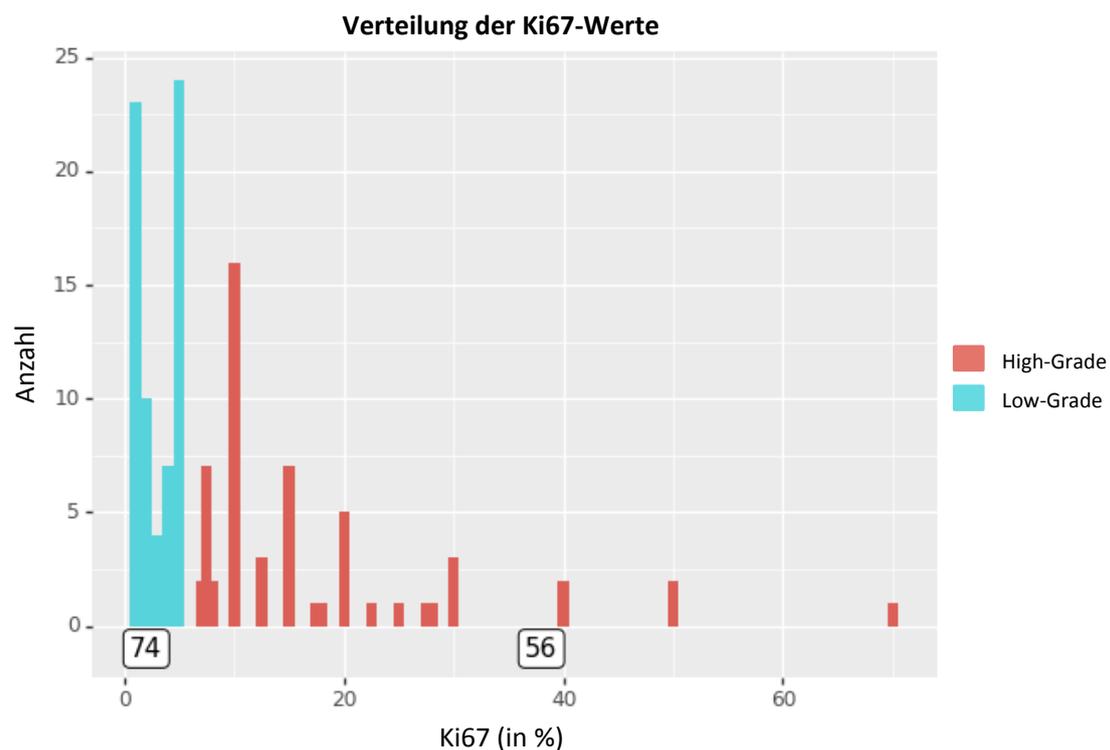
Um eine automatisierte Datenauswertung der extrahierten *features* zu ermöglichen, wird überwachtes *machine learning* verwendet. Abbildung 11 zeigt die Arbeitsschritte des Vorgehens:

- I. Die Patientendaten werden durch *relabeling* aufbereitet. Dabei wurden die Tumorgradings G1, G2 und G3 in die zwei diskreten Kategorien *low-grade* und *high-grade* umgewandelt. Ein *feature preprocessing* normalisiert die *feature* Wertgrößen.
- II. Die Kohorte wird in eine Trainings- und eine Validierungsgruppe aufgeteilt.
- III. Es wird eine Merkmalselektion (*feature selection*) durchgeführt. Hierbei werden durch *machine learning* Algorithmen aus der großen Zahl quantitativer Bildmerkmale die relevantesten *features* für das Ergebnis herausgesucht.
- IV. Ein statistisches Modell wird am Trainingsdatensatz darauf trainiert, systematische Zusammenhänge zwischen den relevantesten *features* und der Tumorkategorie herzustellen.
- V. Am bis dahin unter Verschluss gehaltenen Validierungsdatensatz wird evaluiert, ob die erlernten Zusammenhänge reproduzierbar sind.
- VI. Wenn die Evaluierung positiv ausfällt, kann das Modell auch bei unbekanntem Datensätzen anhand der *features* Zuordnungen vornehmen.

Durch immer unterschiedliche Aufteilung der Kohorte in Trainings- und Validierungsdatensatz kann das überwachte *machine learning* mehrfach erfolgen, was die Ergebnisse repräsentativer macht [37].

### 2.3.5.1 Relabeling und Feature-Preprocessing

In einem ersten Schritt wurden die Tumoren nach ihrem Grading 1-3 in die zwei Klassen *low-grade* und *high-grade* eingeteilt. So entstand ein binäres Klassifikationsproblem. Um die Gruppen annähernd gleich groß zu gestalten, wählten wir als *cut-off* den Ki67-Medianwert unserer Patientengruppe von 5 %. Es ergab sich eine Gruppenstärke von 74 Patienten für *low-grade* mit einem Ki67-Wert von 1-5 % und 56 für *high-grade* Tumoren mit einem Ki67-Wert von 6-70 % (siehe Abbildung 12). Bei vielen Patienten war eine Spannweite des Ki67-Wertes angegeben. In diesem Fall wählten wir dann den individuellen Mittelwert.



**Abbildung 12**

Wertverteilung der Ki67-Proliferationsmarker in der Patientengruppe und Einteilung in *low-grade* bzw. *high-grade*

Da sich die Wertgrößen der *features* zum Teil um mehrere Zehnerpotenzen unterschieden, wurde ein *feature preprocessing* als etabliertes Verfahren durchgeführt. Die *feature* Werte wurden auf Mittelwert 0 und Standardabweichung 1 normiert, indem von jedem *feature* der Mittelwert aus den Werten aller Patienten abgezogen wurde und

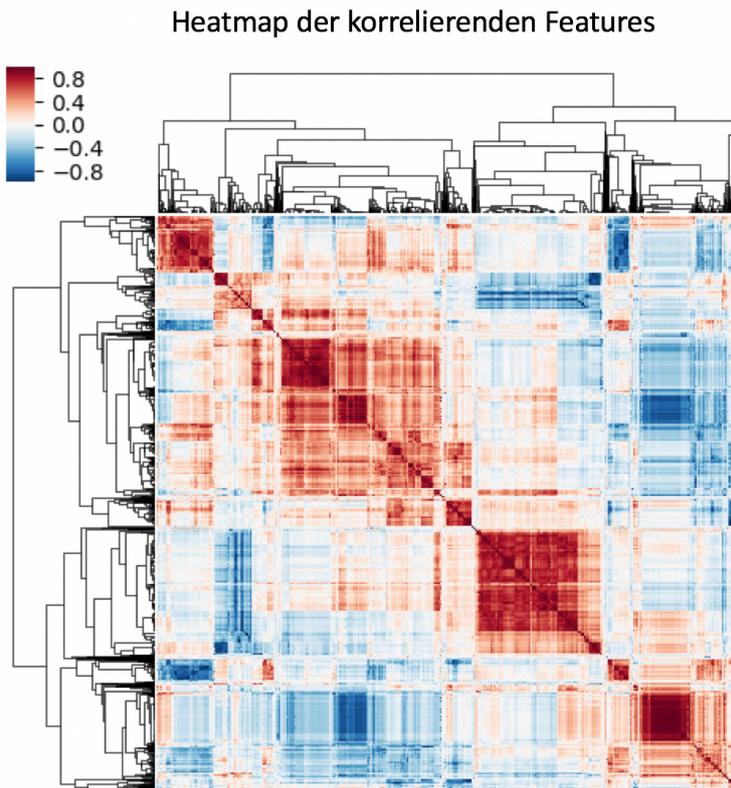
der Differenzwert dann durch die Standardabweichung dividiert wurde. Durch diese Skalierung wurden alle absoluten Zahlen zu relativen Werten entsprechend ihres Verhältnisses zum Mittelwert umgewandelt.

#### **2.3.5.2 Teilen des Datensatzes**

Vor der *feature selection* wurden zwei Kohorten festgelegt. Eine für das Training des Auswertungsprogramms durch *machine learning* und eine für die spätere Validierung, also Anwendung und Überprüfung des Erlernten. Die Validierungsgruppe umfasste mit 26 Patienten 20 % der Studienpopulation. Diese Daten wurden unangetastet gespeichert und erst am Ende bei der abschließenden Testung verwendet, um einem Informationsverlust oder dem Erstellen fälschlicher Zusammenhänge vorzubeugen. Bei dem sog. *data split* in Trainings- und Validierungsgruppe wurde darauf geachtet, dass die Anteile von *low-* und *high-grade* Tumoren in den Datensätzen gleichmäßig verteilt waren, um repräsentative Ergebnisse zu ermöglichen [36].

#### **2.3.5.3 Feature Selection**

Die *feature extraction* produziert eine große Anzahl an Bildeigenschaften, die zum Teil korrelieren, wie die *heatmap* der Korrelationsmatrix in Abbildung 13 zeigt. Vor der weiteren Verarbeitung ist es daher sinnvoll, die Anzahl der *features* zu reduzieren. Zur Identifizierung aussagekräftiger Variablen wurde die *machine learning* Methode *random forest classification* (RFC) angewendet, die verschiedene Entscheidungsbäume vereint und korrelierende Variablen verarbeitet. Zudem bedarf die RFC weder restriktiver Annahmen noch zuvor definierter Variablen, da es die Wichtigkeit diverser veränderlicher Größen intuitiv messen kann. Die RFC kann große Datensätze mit sehr vielen *features* in kurzer Zeit auswerten [40]. Hier wurde ausgenutzt, dass die RFC auch ein Maß für die diagnostische Aussagekraft der einzelnen *features* eruiert. Diese sog. *feature importance* wurde über 100 Durchläufe des Algorithmus gemittelt und zur Selektion der relevantesten Bildeigenschaften verwendet.



**Abbildung 13**  
Heatmap der korrelierenden features

Die Entscheidungsbaum-basierte *feature selection* wurde 100 Mal durchgeführt. So erhielten wir ein repräsentatives Ranking der *features*. Schließlich wurden die jeweils  $n$  wichtigsten *features* aus  $n$  (2,5,10,20,50,100) ausgewählt, um das *machine learning* Modell zu trainieren.

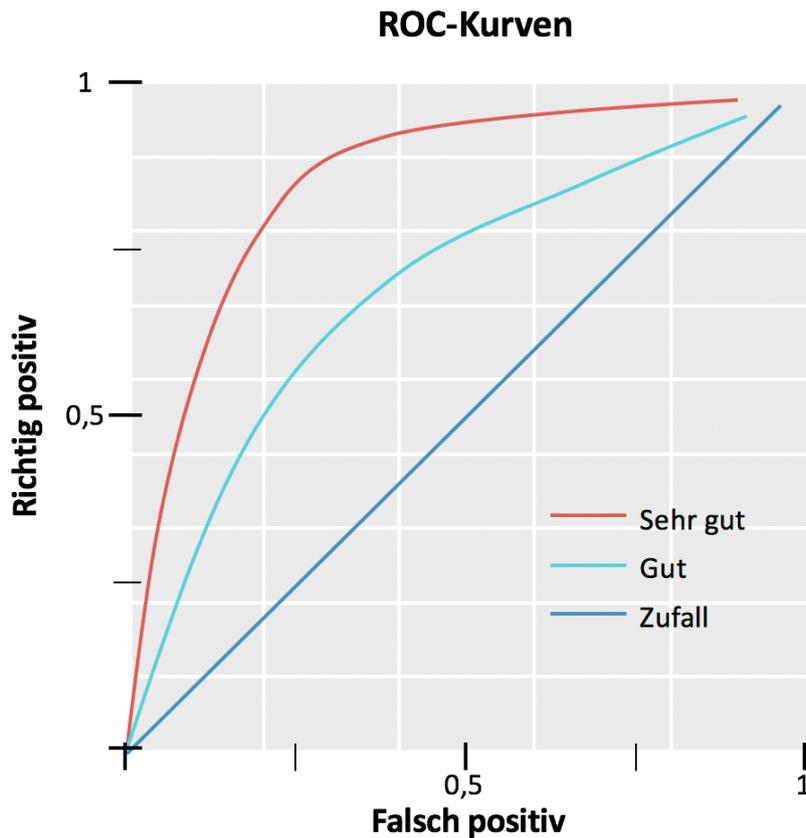
#### 2.3.5.4 Training und Evaluierung

In der Trainingsgruppe wird ein statistisches Modell darauf trainiert, Verknüpfungen zwischen den selektierten *features* und dem klinischen Outcome, wie Kategorisierung und Diagnose bzw. Prognose oder Überleben, herzustellen. Die erlernten Zusammenhänge werden dann auf den bis dahin unter Verschluss gehaltenen Validierungsdatensatz angewendet, sodass die Auswertungsalgorithmen die *features* der unbekannt Patientengruppe erfassen und die Patienten dementsprechend Outcome-Kategorien von Interesse zuordnen. Da diese auch beim Validierungsdatensatz bekannt sind, kann kontrolliert werden, wie präzise die automatisierten Aussagen wirklich sind. Nach dieser Validierung ist das trainierte *machine learning* Modell im Idealfall auch auf Datensätze anwendbar, deren endgültige Klassifizierung noch unbekannt ist, um diese durch bereits bekannte *features* vorherzusagen. Die Aussagekraft des Modells hängt

hierbei im Wesentlichen von Informationsgehalt und Qualität der Bilddateien, aber auch von Kovariablen und der richtigen *machine learning* Methode ab [18].

Nachdem die RFC bereits für die *feature selection* verwendet wurde, wurde diese auch am Trainingsdatensatz trainiert und anschließend zur Untersuchung des Validierungsdatensatzes eingesetzt. Der Algorithmus bestimmte die Genauigkeit der Tumorklassenzuordnung unter Verwendung der  $n$  wichtigsten *features* aus  $n$  (2,5,10,20,50,100). Wir führten den gesamten Prozess des überwachten *machine learning* dreimal durch und legten hierbei dreimal unterschiedliche Trainings- bzw. Validierungsdatensätze fest, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

Um die Qualität und Vorhersagekraft eines Klassifizierungs-Modells zu beschreiben, verwendet man die Begriffe *accuracy* und *area under the curve* (AUC). Accuracy beschreibt, wie wahrscheinlich ein erkanntes Resultat korrekt ist bzw. die Wahrscheinlichkeit der Abwesenheit eines systematischen Fehlers. Die Accuracy ist somit ein Maß für die Genauigkeit einer Vorhersage. Die AUC ist die Fläche unter einer *receiver-operating-characteristic* Kurve (ROC). Die ROC ist ein Graph in einem Koordinatensystem, dessen x-Achse die falsch positiven und dessen y-Achse die richtig positiven Aussagen eines binären Tests bzw. einer binären Vorhersage beschreiben. Der Verlauf des Graphen ist also ebenfalls ein Indikator für die Vorhersagekraft. Im besten Fall entspricht der Verlauf des Graphen einer exponentiellen Annäherung. Steigt der Graph linear im 45°-Winkel, entspricht die Vorhersage einem zufälligen Raten (siehe Abbildung 14). Die AUC beschreibt die Fläche unter diesem Graphen und ist ein Parameter für die Zufälligkeit einer Aussage bzw. Erkenntnis. Liegt der Wert der AUC bei 0,5, entspricht dies einem Rateversuch ohne Vorkenntnis. Liegt der Wert bei 1, ist die Vorhersage perfekt.



**Abbildung 14**

Vergleich des Verlaufs von ROC-Kurven: Die rote Kurve hat die größte Fläche unter der Kurve (AUC) und entspricht einer hohen Aussagekraft der Vorhersage. Die dunkelblaue Kurve hingegen entspricht einem Rateversuch ohne Vorkenntnis (AUC=0,5). Die hellblaue Kurve dazwischen zeigt eine gute Vorhersagekraft.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientengruppe

Von den 2766 NET-Patienten, die im Zeitraum 01.01.2008 – 31.05.2017 eine Diagnostik mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT am Klinikum der Universität München erhalten haben, konnten 130 Fälle in die Studie eingeschlossen werden.

Die anonymisierten Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle aufgeführt und umfassten: Anonymisiertes Patientenpseudonym, Geburtsdatum, Datum und Entnahmeorgan der Biopsie mit Verweis auf interne oder externe pathologische Untersuchung, Ki67-Proliferationsmarker in % und das resultierende Grading sowie das Datum der PET/CT.

Die Altersspanne der Patienten reichte von 19 bis 84 Jahre, der Median lag bei 64 Jahren (Standardabweichung: 11,4 Jahre). Die Ausprägung des Ki67-





### Abbildung 15

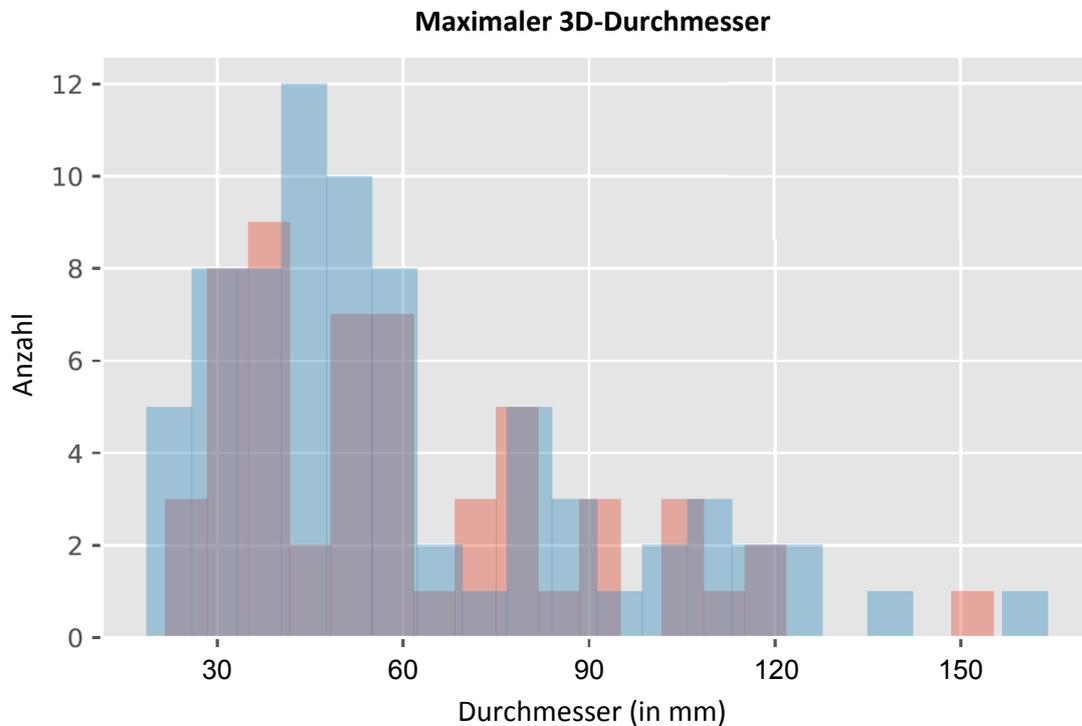
Exemplarische Darstellung einer disseminierten Lebermetastasierung (oben) und einer singulären Lebermetastase (unten) im fusionierten PET-CT. Die hellen Areale innerhalb der Leber stellen hierbei die Metastasen dar.

### 3.3 Features

Die aus der Bildgebung erhobenen Merkmale umfassten drei *feature* Klassen: Formparameter, Histogrammparameter und Texturparameter.

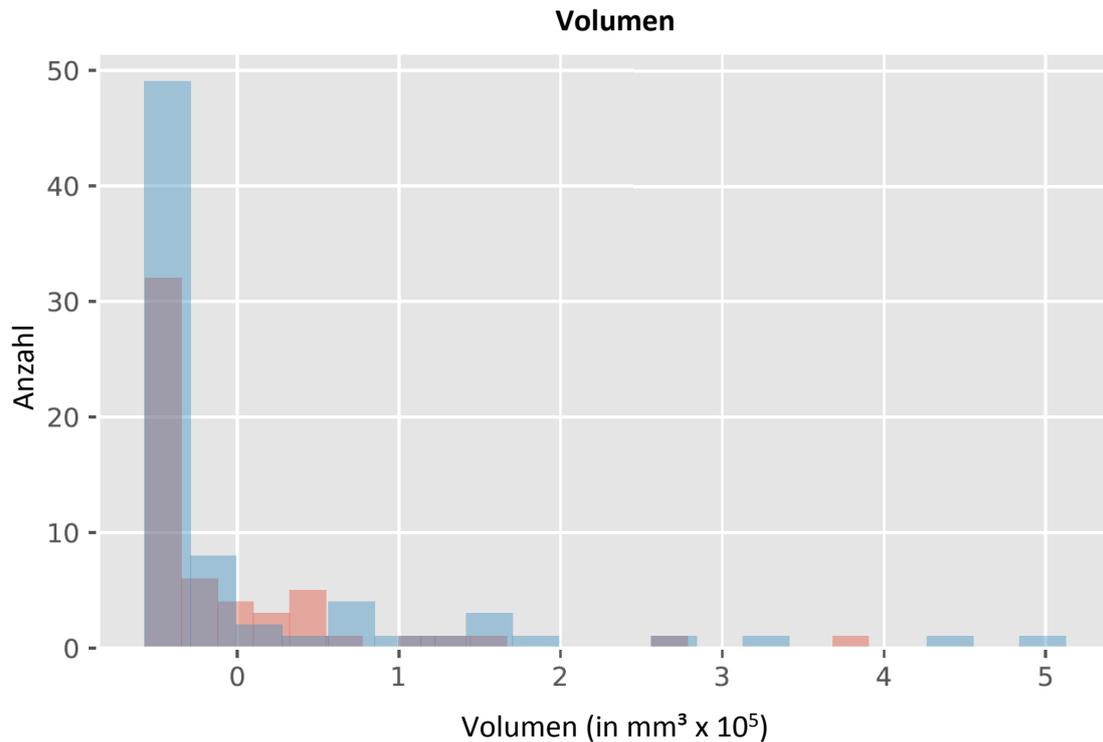
Unter den Formparametern sind exemplarisch folgende Werte zu nennen: Der 3D-Durchmesser der jeweils größten Lebermetastasen betrug maximal 161,1 mm, minimal 10,4 mm und im Median 44,0 mm (Standardabweichung: 31,1 mm). Für die Tumoren der *low-grade* Gruppe lag der Median bei 43,4 mm, für die Tumoren der *high-grade* Gruppe bei 46,1 mm (Abbildung 16 zeigt die Werteverteilung für die beiden Gruppen im Vergleich). Das Volumen der jeweils größten Lebermetastase betrug maximal

575767,6 mm<sup>3</sup>, minimal 663,5 mm<sup>3</sup> und im Median 16131,8 mm<sup>3</sup> (Standardabweichung: 100913,9 mm<sup>3</sup>). Für die Tumoren der *low-grade* Gruppe lag der Median bei 15178,0 mm<sup>3</sup>, für die Tumoren der *high-grade* Gruppe bei 18039,4 mm<sup>3</sup> (Abbildung 17 zeigt die Werteverteilung für die beiden Gruppen im Vergleich).



**Abbildung 16**

Die Größenverteilung des maximalen Durchmessers der segmentierten Metastasen der *low-grade* Tumoren (blau) und *high-grade* Tumoren (orange) im Vergleich



**Abbildung 17**

Die Größenverteilung des Volumens der segmentierten Metastasen der *low-grade* Tumoren (blau) und *high-grade* Tumoren (orange) im Vergleich

### 3.4 Training und Evaluierung

Nach der Unterteilung in Trainings- und Validierungsdatensatz wurde die RFC an den Trainingsdaten trainiert, um Zusammenhänge zwischen Bildmerkmalen und Tumorgrad zu lernen; die diagnostische Genauigkeit wurde auf dem Validierungssatz evaluiert. Der hierfür notwendige *data split* wurde jeweils dreimal mit unterschiedlich randomisierter Gruppenzuteilung durchgeführt. Der Algorithmus untersuchte dann bei jedem *data split* die Genauigkeit der Zuordnung der Tumorklasse (*low-grade* bzw. *high-grade*) für die Einbeziehung der jeweils *n* wichtigsten *features* aus *n* (2,5,10,20,50,100) (Tabelle 2).

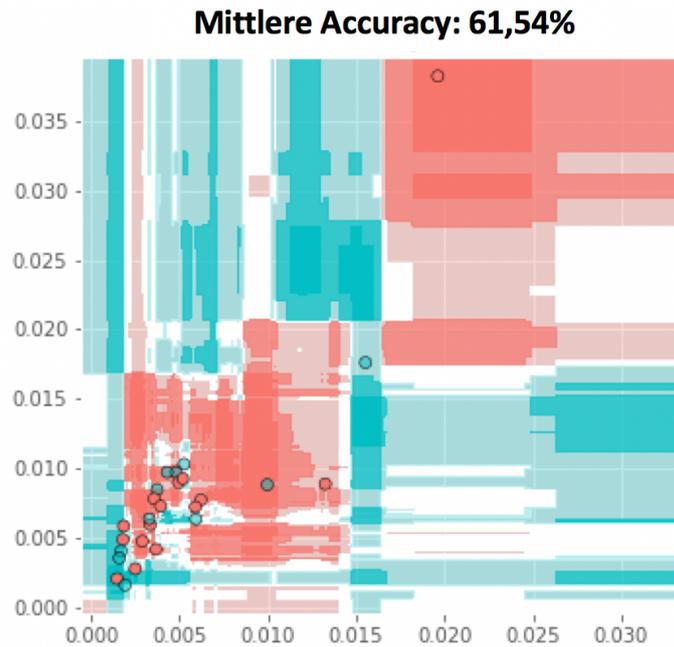
**Tabelle 2**

Drei *data splits* mit Angabe der Accuracy und der AUC für die Zuordnung der Tumorklasse in den Validierungsdaten bei Verwendung der jeweils n wichtigsten *features*

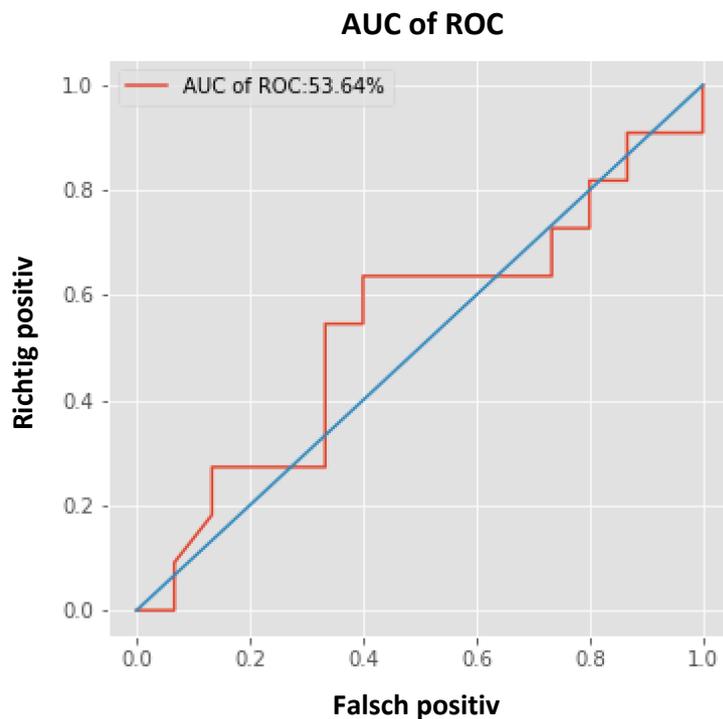
	<b>n features</b>	<b>Accuracy</b>	<b>AUC</b>
<i>Data split 1</i>	<b>2</b>	<b>0,6154</b>	<b>0,6424</b>
	3	0,4231	0,4455
	4	0,4615	0,4788
	5	0,4231	0,4818
	10	0,3846	0,4636
	20	0,5000	0,4939
<i>Data split 2</i>	2	0,5385	0,4727
	3	0,5385	0,5455
	4	0,5769	0,5879
	<b>5</b>	<b>0,6154</b>	<b>0,6242</b>
	10	0,5769	0,6273
	20	0,5000	0,4091
<i>Data split 3</i>	2	0,4231	0,3091
	3	0,3462	0,2636
	4	0,4231	0,2152
	5	0,4615	0,3212
	<b>10</b>	<b>0,5769</b>	<b>0,4485</b>
	20	0,5385	0,4030

Im ersten *data split* zeigte sich die höchste Accuracy unter Einbeziehung der 2 wichtigsten *features* mit 61,54 % (AUC: 0,642), im zweiten *data split* für die 5 wichtigsten *features* mit ebenfalls 61,54 % (AUC: 0,624) und im dritten *data split* für die 10 wichtigsten *features* mit 57,69 % (AUC: 0,488).

Abbildung 18 und Abbildung 19 illustrieren die Verlässlichkeit der Zuordnung des Modells. Es wurde deutlich, dass eine Differenzierung der Tumorklasse in *low-grade* bzw. *high-grade* letztlich nur mit einer mittleren Accuracy von 61,54 % möglich ist. Zudem war die Zahl der *features* mit der höchsten statistischen Übereinstimmung von *data split* zu *data split* unterschiedlich, was eine verlässliche Anwendung auf unbekannte Datensätze erschwert. Eine höhere statistische Genauigkeit könnte ggf. mit höheren Patientenzahlen erzielt werden, die in unserem Fall nicht zu generieren waren.



**Abbildung 18**  
Heatmap mit Angabe der mittleren Accuracy von 61,54 % für die Differenzierung der Tumorklasse



**Abbildung 19**  
Darstellung der Differenzierung der Tumorklasse anhand einer ROC mit Angabe der mittleren AUC von 0,536. Die blaue Kurve zeigt die theoretische ROC eines Rateversuchs ohne Vorkenntnis. Da die ROC unserer Studie in rot sehr ähnlich verläuft, ist eine verlässliche Differenzierung nicht möglich.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hintergrund

Entscheidend für die Differenzierung von NET ist das immunhistochemische Grading, das bisher nur histologisch am Tumorgewebe bestimmt werden kann. Dieses muss invasiv operativ oder bioptisch gewonnen werden. Insbesondere bei der wachsenden Gruppe der älteren Patienten stellt die invasive Diagnostik wegen Multimorbidität, Blutungsneigung durch medikamentöse Antikoagulation und Gefahr nosokomialer Infektionen ein Problem dar. Auch zeigt eine einzelne Stanzbiopsie immer nur eine Stichprobe des z.T. sehr heterogenen Tumorgewebes. Durch die *tumor heterogeneity* und *metastatic heterogeneity* besteht die Gefahr eines *sampling errors*. Die schnelle Resektion des Primarius stellt in der NET-Therapie jedoch einen unabhängigen positiven Prädiktor dar und ist auch bei bestehender Metastasierung vorteilhaft, um u.a. das Risiko weiterer Metastasen oder der Obstruktion und Ischämie der Eingeweide zu senken [9]. Eine nicht-invasive Bestimmung des Differenzierungsgrades der NET in vivo durch die Bildgebung im Rahmen des prätherapeutischen Stagings wäre daher von großem Vorteil. Neben der vollständigen Erfassung der Tumorlast und metastatischer Lokalisationen bei der initialen Diagnostik stellen die Überwachung des therapeutischen Ansprechens und die Rezidivdiagnostik hohe Anforderungen an die Sensitivität, Spezifität und die diagnostische Genauigkeit der eingesetzten bildgebenden Diagnostik. RECIST ist der bisher einzige von der *European Medicines Agency* und der *U.S. Food and Drug Administration* anerkannte bildbasierte Biomarker als Surrogatparameter für das klinische Outcome der Tumortherapie im Rahmen klinischer Studien und basiert auf morphologischen Kriterien der Summe der längsten eindimensionalen Tumordurchmesser mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität. Funktionelle und molekulare Bildgebungstechniken gewinnen hier zunehmend an Bedeutung, da sie u.a. die Vaskularisierung, die Stoffwechselaktivität, die Gewebheterogenität und die Ausbildung von Oberflächenrezeptoren der Tumoren sowohl initial als auch im zeitlichen Verlauf unter Therapie darstellen können. In der klinischen Routine sind bisher lediglich die diffusionsgewichtete MRT und die PET etabliert.

### 4.2 Ergebnis der Studie und Einordnung in die Literatur

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten aus einem Gesamtkollektiv von  $n = 2766$  NET-Patienten untersucht, die im Untersuchungszeitraum 01.01.2008 – 31.05.2017 eine

Bildgebung mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT erhalten hatten. 130 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden im Hinblick auf die Hypothese untersucht, dass eine automatisierte, Radiomics-basierte Analyse quantitativer Parameter in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT-Datensätzen eine nicht-invasive Bestimmung des Differenzierungsgrades von NET erlaubt. Hierzu wurde die Bestimmung des Differenzierungsgrades durch Bildmerkmalanalyse in Korrelation zum immunhistochemisch bestimmten Tumorgrading anhand des Proliferationsindex Ki67 untersucht. Die Hypothese konnte nicht verifiziert werden.

Nach Segmentierung der jeweils größten Lebermetastase der Patienten als ROI wurde das Patientenkollektiv abhängig vom immunhistochemisch bestimmten Ki67-Proliferationsmarker in eine *low-grade* Gruppe ( $\text{Ki67} \leq 5\%$ ) mit 74 Individuen und eine *high-grade* Gruppe ( $\text{Ki67} > 5\%$ ) mit 56 Individuen unterteilt. Nach der *feature extraction* aus den ROI wurden geeignete Merkmale automatisiert selektiert und auf eine Korrelation mit der Gruppenzugehörigkeit untersucht. Bei drei *data splits* ergab sich hierbei eine mittlere Accuracy der Zuordnung der Tumorkategorie von 61,5 % und eine mittlere AUC von 0,572. Eine sichere Differenzierung aus den Bilddaten ist mit diesem Radiomics-Ansatz somit nicht möglich.

In der Literatur finden sich einige Studien zur Differenzierung des vom Ki67-Proliferationsmarker abhängigen Tumorgrades mit Radiomics, in deren Kontext unsere Studie einzuordnen ist. Studien zu einer Tumorsubtypen-Unterteilung durch Radiomics unterstreichen die weitere Bedeutung für die klinische Anwendung.

#### **4.2.1 Differenzierung des Tumorgrades abhängig vom Proliferationsmarker Ki67 mit Radiomics**

Fan et al. untersuchten die Heterogenität von Östrogenrezeptor (ER) positiven Mammakarzinomen in MRT Bildern in einem Kollektiv von 77 Patienten auf mögliche Rückschlüsse auf den Ki67-Proliferationsmarker (siehe Tabelle 3) [41]. Die Akquisition umfasste u.a. die *time to peak* (TTP), die *peak enhancement rate* (PER) und das *kinetic pattern clustering* (KPC). Die Segmentierung fand automatisiert statt, ausgehend vom automatisch bestimmten Tumorzentrum. Bei 10 % der Tumoren war eine manuelle Korrektur der Segmentierung notwendig. Im Falle mehrerer Tumoren wurde analog zu unserer Studie der jeweils größte Tumor segmentiert, inklusive aller enthaltenen Areale. Zudem wurden die Tumoren in Unterregionen mit geringer, mittlerer und starker KM-

Anreicherung unterteilt, um die intratumorale Gewebheterogenität darzustellen. Der *cut-off* Wert für den Ki67-Proliferationsmarker wurde mit 14 % bestimmt, sodass sich eine Gruppenstärke von 51 Patienten für *high-grade* Tumoren und eine Gruppenstärke von 26 Patienten für *low-grade* Tumoren ergab. Beim *data split* wurde eine *cross validation* durchgeführt. Es wurden *features* sowohl aus dem gesamten Tumor extrahiert als auch einzeln aus den genannten Untergruppen der Tumoren abhängig von KM-Anreicherung und Aufnahmesequenz der MRT. Die genaueste Differenzierung zwischen hohen und niedrigen Ki67-Levels zeigte sich in Tumorregionen mit früher TTP (AUC: 0,748). Die Untereinheiten des Tumors mit den genauesten prädiktiven Eigenschaften waren die mit großer PER, früher TTP und starker KM-Anreicherung. Dies könnte u.a. dadurch bedingt sein, dass diese Eigenschaften auf eine starke Angiogenese hindeuten, die wiederum mit einem aggressiven Wachstumsverhalten assoziiert ist. Bei der *feature extraction* aus dem gesamten Tumorgewebe gelang eine Differenzierung mit einer AUC von 0,59, die Accuracy wurde nicht angegeben. Fan et al. schlussfolgerten, dass die am stärksten mutierten *habitats* des ER positiven Mammakarzinoms wohl bessere prognostische Aussagen enthielten als die Auswertung des gesamten Tumors. Die Limitationen dieser Studie bestehen in einer kleinen Patientenkohorte und der Selektivität der Auswertung. Es ergaben sich verschiedene Genauigkeiten der Differenzierung für die unterschiedlichen MRT-Sequenzen. Verlässliche Rückschlüsse auf die Tumorklasse anhand des gesamten Tumorgewebes gelangen nicht, sondern nur anhand der am stärksten anreichernden Abschnitte. Die Wahl des *cut-off* beim Ki67-Proliferationsmarker von 14 % brachte eine doppelt so große *high-grade* wie *low-grade* Gruppe hervor, während in unserer Studie anhand des Medianwerts des Ki67-Markers die Studienpopulation in möglichst gleich große Gruppen aufgeteilt wurde. Die Studie wertete nur ER positive Mammakarzinome aus, die ca. 70 % aller Mammakarzinome ausmachen. Daher könnte hier eine PET/CT-Untersuchung mit einem ER-selektiven Radiotracer interessante weiterführende Einblicke erlauben [42].

Hu et al. untersuchten die Fragestellung, ob MRT-Aufnahmen des HCC Rückschlüsse auf den Ki67-Proliferationsmarker und damit die Aggressivität des Tumors zulassen (Tabelle 3) [43]. Hu et al. merkten an, dass die Bildgebung des HCC und ihre radiologische Bewertung entsprechend der *liver imaging reporting and data system* (LI-RADS) Kriterien allein keine Differenzierung zwischen *low-* und *high-grade* Tumoren ermöglichten. Sie stellten die Hypothese auf, dass die Histogrammparameter der in

Gesamtheit segmentierten Tumoren mit dem Ki67-Proliferationsmarker korrelieren. Dieser wurde immunhistochemisch aus Leberteilresektaten bestimmt. Die Kohorte umfasste 57 Patienten und wurde in die zwei Gruppen *low-grade* mit 16 und *high-grade* mit 41 Individuen unterteilt. Der *cut-off* zwischen *low-* und *high-grade* Gruppe lag bei dem Ki67-Wert von 10 %. Die Studienpopulation umfasste in etwa ein Drittel unserer Studie, die Gruppeneinteilung war nicht gleichmäßig. Der Tumor – oder bei mehreren die jeweils größte Läsion – wurde semiautomatisch segmentiert, durch manuelle Festlegung des Tumorzentrums und davon ausgehender automatischer Markierung des Tumorgewebes. Die Histogrammparameter der MRT-Bilder in arterieller Phase korrelierten mit dem Ki67-Proliferationsmarker mit einer AUC von bis zu 0,82. Die portalvenöse Phase hingegen ließ keine Rückschlüsse auf die Zellproliferation zu. Die Accuracy wurde nicht angegeben. Kernaussage war eine inverse Korrelation des ADC Wertes mit dem Ki67-Proliferationsmarker. Bei der statistischen Auswertung wurde kein *data split* vorgenommen, und somit fand keine Validierung der statistischen Zuordnung statt. Es ist nicht abzuschätzen, ob sich das Modell auf unbekannte Datensätze anwenden lässt.

In einer weiteren Studie werteten Hu et al. MRT-Bilder von 41 Patienten mit pankreatischen NET des Differenzierungsgrades 2 aus, um für die Tumoren einen Ki67-Wert von < bzw. > 5 % zu differenzieren (siehe Tabelle 3) [44]. 16 Patienten hatten einen Ki67-Wert des Tumors von <5 %, 27 von >5 %. Ein Patient hatte drei Pankreastumoren, wovon alle drei Läsionen ausgewertet wurden. Die Segmentierung der Tumoren fand wie in unserer Studie manuell statt, um ein Erfassen des gesamten Tumolvolumens sicherzustellen. Die immunhistochemische Charakterisierung der Tumoren wurde durch Biopsie oder operativ gewonnene Präparate durchgeführt. Hu et al. identifizierten den ADC als unabhängigen Prädiktor für die Zuordnung des Tumors mit einer AUC von 0,82. Zudem bemerkten sie, zystische Veränderungen des Tumors sprächen eher für einen geringen Ki67-Wert, genauso wie eine komplette und ringartige KM-Anreicherung des Tumors. Höhergradige NET hingegen zeigten vermehrt Nekrosen mit folglich inhomogener KM-Anreicherung und wiesen mehr Lymphknoten- und Lebermetastasen auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit der bestehenden Literatur und bestärkt die Notwendigkeit, das gesamte Tumorgewebe auf enthaltene Informationen zu untersuchen. Limitation der Studie ist die kleine und sehr selektive Patientenkohorte. Es wurden nur NET-Patienten einer bestimmten Tumorlokalisation mit einem bestimmten Grading untersucht. Außerdem fand auch hier kein *data split* mit Training und

Validierung der Tumorkategorisierung statt. Hintergrund der sehr eng definierten Fragestellung war die Annahme, dass indolente G2-Tumoren mit einem Ki67-Wert von <5 % eventuell keiner Therapie, sondern nur einer engmaschigen Kontrolle bedürfen. Dieser Aspekt ist auch für unsere Studie interessant, weil die automatisierte Bildauswertung somit eine klare Therapieempfehlung beeinflussen könnte. Eine weitere Limitation der Studie besteht in der Verwendung unterschiedlicher MRT-Geräte und Untersuchungsprotokolle, was die Vergleichbarkeit der Bilddaten erschwert.

Tracht et al. untersuchten bei 63 Patienten mit pankreatischen NET anstatt Bilddaten histologische Charakteristika auf eine Korrelation mit der tumoralen Mitoseaktivität und prüften die Hypothese, dass der Phosphohiston-3 (PHH3) Mitose-Marker als mögliche Alternative zum Ki67-Proliferationsmarker für das Grading pankreatischer NET geeignet sei (Tabelle 3) [45]. Die Hypothese konnte bestätigt werden, Accuracy oder AUC wurden jedoch nicht angegeben. Das Vorkommen von Nekrosen stand in der Studie mit einem verkürzten Patientenüberleben in Zusammenhang, und daher wurde die Registrierung von Nekrosen in der Tumordiagnostik als Parameter empfohlen. Tracht et al. betonten den Vorteil der Bewertung von NET anhand des PHH3 durch die objektive Erhebung des Markers im Gegensatz zum Ki67-Marker, der eine Auszählung der gefärbten Zellen im histologischen Präparat durch einen Untersucher voraussetzt. Auch unser Ansatz hatte eine objektive und automatisierte Differenzierung des Tumorgrades der NET zum Ziel, allerdings anhand der Bildgebung, die eine Gewebeprobe künftig ersetzen könnte. Von den 63 Patienten der Studie wiesen sieben eine Metastasierung auf, sechs davon in die Leber. Es wurde ein weiteres Mal deutlich, dass die Leber als Hauptlokalisierung der Metastasierung neuroendokriner Tumoren besonderer Aufmerksamkeit in der Diagnostik bedarf. Auch diese Studie bewertete nur abdominelle NET einer speziellen Lokalisation und somit eine entsprechend kleine Patientenkohorte, die in etwa halb so groß war wie die in unserer Studie. Die histologische Untersuchung fand an Exzisionsbiopsien oder resezierten Präparaten statt. Tracht et al. verglichen die Werte der Proliferationsmarker mit dem Vorkommen von Lymphknotenmetastasen und Tumorrezidiven, konnten hier jedoch keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Auch in dieser Studie fand kein *data split* mit Training und Validierung statt, sondern eine rein retrospektive Bewertung der Korrelation von immunhistochemischen Parametern und Verlaufscharakteristika der Tumorerkrankung. Wesentlicher Nachteil der Studie ist, dass die histologische Bestimmung des PHH3-Markers auch einer vorherigen Gewinnung von Tumormaterial bedarf und keine nicht-

invasive Tumorbewertung zulässt. Der Ansatz, den Ki67-Proliferationsmarker automatisiert und objektiv zu kategorisieren, ist dennoch für die Diagnostik neuroendokriner Tumoren bemerkenswert.

#### 4.2.2 Differenzierung von Tumorsubtypen mit Radiomics

Yu et al. werteten CT-Bilder von 119 Patienten mit Nierentumoren aus und versuchten, anhand von Texturparametern Rückschlüsse auf deren genaue Entität zu gewinnen (siehe Tabelle 4) [46]. Die Kohortengröße war zu unserer vergleichbar, die Segmentierung fand analog zu unserer Studie manuell statt und beinhaltete den gesamten Tumor mit allen enthaltenen Arealen. Die *feature extraction* umfasste Histogramm- und Texturparameter. Es wurde eine *cross validation* durchgeführt. Verglichen wurden das benigne Onkozytom und die drei häufigsten Unterarten des malignen Nierenzellkarzinoms: tubuläres, papilläres und chromophobes NCC. Bei der Unterscheidung wurde immer eine Tumorunterart gegen alle anderen abgegrenzt. Die pathologische Einteilung fand wie in unserer Studie anhand von Probiopsien bzw. operativ gewonnenen Resektaten statt. Abhängig von der jeweils zu untersuchenden Tumordifferenzierung wurden bei der Abgrenzung zu den anderen Tumorentitäten Werte für die AUC zwischen 0,85 und 0,92 erreicht, die Accuracy wurde nicht angegeben. Im Verlauf der Untersuchungen kam es zu einem Wechsel des KM, eine Änderung der Tumorintensität in der Bildgebung war daher unvermeidlich [46]. Für den klinischen Alltag ist diese Studie relevant, weil das therapeutische Vorgehen und die Prognose unmittelbar von der Unterart des Tumors abhängig sind. So weist das klarzellige NCC beispielsweise eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 - 60 % auf, das papilläre und chromophobe NCC hingegen 80 – 90 %.

Liang et al. analysierten CT-Bilder von 494 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Hinblick auf eine potentielle Unterscheidung der zwei Stadien-Gruppen I-II und III-IV entsprechend der UICC-Stadieneinteilung (Tabelle 4) [21]. Die Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen ist von hoher therapeutischer Relevanz, weil für Stadium I und II die chirurgische Resektion den Referenzstandard darstellt, während für Stadium III und IV eine Chemotherapie die leitliniengerechte Therapie ist. Die große Kohorte von 494 Patienten wurde in einen Trainingssatz mit 286 Patienten und einen Validierungssatz mit 208 Patienten unterteilt, wobei unklar ist, weshalb die Zuteilung nach zeitlichem Auftreten stattfand, obwohl es sich um eine retrospektive Studie handelte. So wurde die Trainingsgruppe im Zeitraum November 2005 bis April 2009

und die Testgruppe von Mai 2009 bis Dezember 2010 untersucht. Die Segmentierung erfolgte manuell, jedoch nur anhand einer 2D-Analyse der Schicht mit dem größten Tumordurchmesser. Eine Bewertung des Tumors in seiner gesamten räumlichen Ausdehnung fand nicht statt, und Nekroseareale wurden bei der Segmentierung ausgespart. Der Vorteil von Radiomics besteht aber gerade in der möglichen 3D-Auswertung des Tumorgewebes im Gegensatz zur Probebiopsie. Verschiedene Bereiche innerhalb des Tumors können sich stark voneinander unterscheiden und die Tumorcharakterisierung unterschiedlich beeinflussen. In unserer Studie wurde daher der Tumor in seiner gesamten räumlichen Ausdehnung erfasst. Für die Gruppenzuordnung wurden die 16 relevantesten *features* miteinbezogen. Es konnte am Validierungsdatensatz anhand der radiomischen Signatur eine Differenzierbarkeit der Tumorklasse mit einer Accuracy von 64,4 % und eine AUC von 0,739 nachgewiesen werden. Liang et al. verglichen auch die Möglichkeit einer Einteilung anhand der radiomischen Signatur mit der anhand des maximalen Tumordurchmessers und klinischer Parameter (Alter, Geschlecht und Level des Tumormarkers CEA). Hier erwies sich die radiomische Signatur als genauester Prädiktor, und die Kombination aus radiomischen Merkmalen und klinischen Parametern erzielte mit einer Accuracy von 66,8 % sowie einer AUC von 0,719 die Ergebnisse mit der höchsten statistischen Aussagekraft.

Ma et al. wiesen bei 341 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eine mögliche Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen durch Auswertung von Textur- und Histogrammparametern in PET/CT-Datensätzen nach (siehe Tabelle 4) [47]. 174 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, 125 ein Adenokarzinom, und bei 42 Patienten war die histologische Differenzierung unbekannt. Bei letztgenannten wurde untersucht, ob entsprechende *features* mit den gängigen Prognosecharakteristika wie der Tumorgöße und dem maximalen *standardized uptake value* (SUVmax) korrelieren. Als Radiopharmakon wurde  $^{18}\text{F}$ -FDG verwendet, das vom Gewebe entsprechend des lokalen Glukosestoffwechsels aufgenommen wird. Die Segmentierung fand manuell statt, Nekrosen, Zysten und Hämorrhagien wurden hierbei aber ausgespart, obwohl diese relevanten Informationen über den Tumor und die Krankheitsprognose enthalten können. Vor der Auswertung der PET- und CT-*features* wurden Signalintensitäten in den fusionierten PET/CT-Datensätzen in Abhängigkeit ihrer Intensität in eine Farbcodierung umgewandelt. Neben Texturmerkmalen wurden also auch sog. *Farbfeatures* untersucht. Eine kombinierte Auswertung der Textur- und

Farbfeatures und deren statistische Bewertung unter Verwendung einer *cross validation* ermöglichte eine Differenzierung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom mit einer Accuracy von 80,0 % und einer AUC von 0,89. Da vorherige Studien zudem zeigten, dass das Plattenepithelkarzinom eher mit dem männlichen Geschlecht und einem höheren Alter korreliert, wurde auch dieser Zusammenhang untersucht und konnte bestätigt werden. Die Patientendaten wurden von zwei Krankenhäusern in Irland und in China zusammengetragen, die unterschiedliche PET/CT-Geräte verwendeten. Durch Angleichungen der Datensätze wurde eine Vergleichbarkeit dieser gewährleistet, gewisse Unterschiede bei den sensiblen *features* sind aber nicht auszuschließen. Vorteil der unabhängigen Bildakquisition an zwei Standorten ist die Robustheit der Daten. Die Studie ist deshalb hervorzuheben, weil sie ebenfalls PET/CT-Daten mit enthaltenen funktionellen Aussagen über die Tumoren an einer großen Patientenkohorte untersuchte. Es gelang eine Differenzierung der histologischen Entität.

Park et al. untersuchten bei 194 Meningeom-Patienten eine mögliche Bestimmung des Differenzierungsgrades und der histologischen Entität der Tumoren anhand von MRT-Bildern (siehe Tabelle 4) [48]. Die Tumorsegmentierung fand semiautomatisch statt und erfasste die Tumoren in ihrer gesamten räumlichen Ausdehnung. Hämorrhagien, Zysten und Nekroseareale blieben jedoch ausgespart. Die Differenzierung der Tumoren erfolgte anhand der Zahl der Mitosenfiguren im histologischen Bild. Die *low-grade* Gruppe beinhaltete 154 Patienten mit benignen Tumoren (Grade 1), die *high-grade* Gruppe 40 Patienten mit atypischen und anaplastischen Tumoren (Grade 2 bzw. 3). Die Kohorte wurde in einen Trainingsdatensatz mit 136 Patienten und einen Validierungsdatensatz mit 58 Patienten unterteilt. Park et al. gelangen eine Zuordnung der Tumoren zur *low-* bzw. *high-grade* Gruppe, und sie differenzierten die benignen Tumoren in fibroblastische und nicht-fibroblastische Unterarten. Hervorzuheben bei dieser Studie ist die sehr differenzierte statistische Auswertung durch Kombination diverser Verfahren. Die Kombination der statistischen Methoden mit der höchsten Aussagekraft erzielte hierbei eine Accuracy von 89,7 % und eine AUC von 0,86. *Data split* und Kohortengröße waren vergleichbar zu unserer Studie. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Grading und der Mitoserate v.a. basierend auf Texturparametern nachgewiesen werden. Eine Kernaussage der Studie war, dass maligne Meningeome eine stärkere Gewebsheterogenität aufweisen, da das Gewebe mehr ischämische Nekrosen, Hämorrhagien, Kalzifikationen und zystische Strukturen enthalte. Gerade aufgrund dieser Erkenntnis wäre ein Einschluss der genannten Strukturen in die

Tumorsegmentierung sinnvoll gewesen. Die Studie verwies zudem auf eine Vorhersagbarkeit des Ki67-Proliferationsmarkers aus den Texturparametern; jedoch wurden die Ki67-Werte weder quantifiziert noch fand eine Einteilung des Tumorgradings anhand des Proliferationsmarkers statt. Die zwei zu differenzierenden Gruppen waren zudem von sehr unterschiedlicher Größe. Ein Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie ist daher nur mit Einschränkungen möglich.

### 4.2.3 Fazit

**Tabelle 3**

Eckdaten der Veröffentlichungen zur Differenzierung des Proliferationsmarkers Ki67 mit Radiomics

	Fan	Hu	Hu	Tracht
<b>Kohorte</b>	77	57	41	63
<b>Bildgebung</b>	MRT	MRT	MRT	-
<b>Tumorentität</b>	ER pos. Mamma-CA	hepatozelluläres CA	pankreatische NET (G2)	pankreatische NET
<b>Unterscheidung</b>	Ki67-Wert $\leq$ 14%	Ki67-Wert $\leq$ 10%	Ki67-Wert $\leq$ 5%	PHH3 als Mitose-Marker
<b>Segmentierung</b>	automatisiert 3D inkl. Nekrosen	semiautomatisch 3D inkl. Nekrosen	manuell 3D inkl. Nekrosen	-
<b>Datasplit</b>	<i>cross validation</i>	-	-	-
<b>Accuracy</b>	-	-	-	-
<b>AUC</b>	0,59	0,82	0,82	-
<b>Besonderheit</b>	Tumor-Unterteilung nach KM-Anreicherung	Zuordnung anhand des ADC	Zuordnung anhand des ADC, div. MRTs	PHH3 u. Ki67 korreliert, keine Bildgebung!

**Tabelle 4**

Eckdaten der Veröffentlichungen zur Differenzierung von Tumorsubtypen mit Radiomics

	Yu	Liang	Ma	Park
<b>Kohorte</b>	119	494	341	194
<b>Bildgebung</b>	CT	CT	PET/CT (18F-FDG)	MRT
<b>Tumorentität</b>	Nierentumoren	kolorektales CA	NSCLC	Meningeom
<b>Unterscheidung</b>	maligne vs. benigne	Stadium I/II vs. III/IV	Plattenepithel- vs. Adeno-CA	Grading 1 vs. 2/3
<b>Segmentierung</b>	manuell 3D inkl. Nekrosen	manuell 2D ohne Nekrosen	manuell 3D ohne Nekrosen	semiautomatisch 3D ohne Nekrosen
<b>Datasplit</b>	<i>cross validation</i>	Train/Test = 286/208	<i>cross validation</i>	Train/Test = 136/58
<b>Accuracy</b>	-	64,40%	80%	89,70%
<b>AUC</b>	0,85 - 0,92	0,739	0,89	0,86
<b>Besonderheit</b>	Wechsel des KM	<i>data split</i> nach Zeit	Farbfeatures, div. Krankenhäuser, div. CTs	dezidierte Statistik

**Tabelle 5**

Eckdaten der eigenen Arbeit zur Differenzierung des Proliferationsmarkers Ki67 mit Radiomics

	Krüger
<b>Kohorte</b>	130
<b>Bildgebung</b>	PET/CT (68Ga-DOTATATE)
<b>Tumorentität</b>	NET mit hepatischer Metastasierung
<b>Unterscheidung</b>	Ki67-Wert $\leq$ 5%
<b>Segmentierung</b>	manuell 3D inkl. Nekrosen
<b>Datasplit</b>	Train/Test = 104/26 (3 Durchläufe)
<b>Accuracy</b>	61,54%
<b>AUC</b>	0,572

Bei den oben aufgeführten Studien wurde fast immer nur die morphologische Bildgebung, meist die MRT ausgewertet (Tabelle 3 und Tabelle 4). Die Untersuchung

ER-positiver Mammakarzinome von Fan et al. wendete ebenfalls nur das MRT als Bildgebung von Dichteverhältnissen an [41]. Die Verwendung einer molekularen Bildgebung, die die Rezeptorexpression darstellt, könnte hier neue Aspekte eröffnen. Nur Ma et al. untersuchten ebenfalls PET/CT-Datensätze und konnten somit die tumorale Stoffwechselaktivität in die Auswertung mit einbeziehen [47]. Hu et al. waren die einzigen, die versuchten, eine Tendenz des Ki67-Markers bei NET anhand der Bildgebung vorherzusagen und beschränkten sich hierbei auf die sehr umschriebene Gruppe von pankreatischen NET des Differenzierungsgrades 2 [44]. Tracht et al. untersuchten nur histologische Parameter [45]. Ein direkter Vergleich mit unserer Studie ist daher schwierig und deckt sich nicht mit unserem Ziel, metabolische, zelluläre und möglicherweise auch genetische Informationen an den unterschiedlichen Tumormanifestationen nicht-invasiv und in vivo zu evaluieren. Dennoch sind auch Entwicklungen auf diesem Gebiet für die Differenzierung des Ki67-Proliferationsmarkers beachtenswert. Viele Studien untersuchten nicht alle Entitäten der *features*. Meist wurden nur Histogramm- oder Texturparameter untersucht und z.B. Formparameter unberücksichtigt gelassen. Potentiell können jedoch alle *features* Informationen über den Tumor enthalten. Einige Studien erkannten, dass das Vorkommen von Zysten, Hämorrhagien und insbesondere Nekrosen im Tumor relevant für das Tumorwachstum und die Prognose der Erkrankung ist [44, 45, 48]. Aus diesem Grunde umfasste die Segmentierung der NET in unserer Studie auch die nekrotischen bzw. zystischen Areale des Tumorgewebes, um etwaige Informationen aus diesen mit einzubeziehen.

Auch wenn die Vergleichbarkeit der genannten Studien zu unserer wegen unterschiedlichen Fragestellungen, Bildgebungsverfahren, Segmentierungsarten, Tumorentitäten und statistischen Methoden schwierig ist, ist in der Tendenz doch klar erkennbar, dass die quantitative Bildauswertung von Tumorerkrankungen Aussagen mit z.T. signifikanter prognostischer und therapeutischer Relevanz zulässt. Unsere Studie verfolgte den Ansatz, die Kategorisierung der NET auf Basis der proliferativen Aktivität (Ki-67) anhand molekularer PET-Daten nicht-invasiv zu differenzieren und untersuchte hierzu PET/CT-Datensätze mit <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (Tabelle 5). Die Anwendung bezog sich hierbei auf alle NET mit Lebermetastasierung und jeglichem Grading. Daher bewegt sich diese Studie deutlich näher an der klinischen Realität als solche, die auf der Basis der definierten Einschlusskriterien lediglich umschriebene Tumorlokalisationen und -differenzierungsgrade untersuchten.

Eine verlässliche Zuordnung der NET zur *low-* bzw. *high-grade* Gruppe war uns nicht möglich. Wahrscheinlich unterschieden sich die Bilddaten nicht genug, um eine Differenzierung des Ki67-Proliferationsmarkers zu gewährleisten. Ein mögliches Problem könnte zudem an der Tatsache liegen, dass der Ki67-Wert das proliferative Wachstumsverhalten des Tumors beschreibt, die SSR-Oberflächenexpression aber, auf der die Signalintensität im PET/CT beruht, konstitutionell ist. Die Marker beschreiben daher nicht die gleiche Tumoreigenschaft. Eine stärkere Proliferation des Tumors steht nicht im Zusammenhang mit einer stärkeren SSR-Expression. Im Gegenteil zeigen G3 NET z.T. eine verminderte SSR-Expression an der Oberfläche. Die immunhistochemische Untersuchung des Metastasengewebes findet zudem *ex vivo* und statisch statt und untersucht nur eine kleine Stichprobe der Tumormasse, die mit einem *sampling error* vergesellschaftet ist. Die PET/CT hingegen ist eine dynamische *in vivo* Untersuchung und umfasst das gesamte Tumorgewebe. Auch hier bestehen Diskrepanzen in der Vergleichbarkeit. Eine Möglichkeit, eine genauere Differenzierbarkeit der Tumorkategorie zu erwirken, wäre eine Manipulation des Ki67-*cut-off* von 5 % nach oben, wie in den Studien von Fan und Hu [41, 44]. Dieser würde dann aber nicht mehr dem Median unseres Patientenkollektivs entsprechen, und somit wäre die Gruppenstärke sehr unterschiedlich.

### 4.3 Ausblick

In der radiologischen Standarddiagnostik bedarf die Bildgebung bis heute immer der Befundung durch einen Radiologen und wird subjektiv und qualitativ beschrieben (z.B. moderate Heterogenität, Spikulae, Nekroseareale, etc.) [5]. Eine quantitative und automatisierte Analyse erscheint hier objektiver und kann auch für das menschliche Auge unsichtbare *features* registrieren. So können Phänotyp-Parameter automatisiert, schnell, günstig und reproduzierbar ermittelt werden. Ein weiterer Vorteil besteht in der Tatsache, dass die Merkmale aus Rohdaten (DICOM- bzw. Nifti-Dateien) ausgewertet werden, ohne notwendige Vorverarbeitung oder Normalisierung der Bilddateien. Mit der zukünftigen Entwicklung der Standardisierungsverfahren und Aufnahmeprotokolle wird die Vergleichbarkeit der Aufnahmen und somit auch die Aussagekraft von Radiomics zunehmen. Radiomics ist jedoch nur zur Identifizierung von Korrelationen, nicht aber von Kausalitäten geeignet und kann somit nicht als alleiniges diagnostisches Werkzeug verwendet werden. Die quantitativen Aussagen über die Bildgebung können die Diagnostik aber in wesentlichen Punkten ergänzen und ärztliche Entscheidungen

beeinflussen, wie z.B. die Wahl einer Tumorprobenentnahme oder die Testung auf spezielle genetische Parameter [18].

Zudem sind bereits heute dezidierte Aussagen über Tumoren mit genetischen und pathologischen Informationen möglich. Diese sind vor und nicht erst nach der Operation bzw. Therapie generierbar und enthalten Aussagen, die über die bisher in der Klinik verwendete Diagnostik hinausgehen [5]. Die Kombination der radiomischen Signatur mit klinischen Parametern erhöhen hierbei die Aussagekraft der diagnostischen Information [21]. Radiomics ebnet durch diese entscheidenden Vorteile den Weg in Richtung der personalisierten Medizin. Obschon unsere Studie ihre zugrundeliegende Hypothese nicht verifizieren konnte, ist sie ein Schritt in Richtung des übergeordneten Ziels, eine präzise, effiziente und untersucherunabhängige Diagnostik zu ermöglichen und Biopsien von Tumoren zukünftig durch ein anhand der Bildgebung differenzierbares Grading ersetzen zu können. Weitere Studien sind notwendig, um den Erkenntnisgewinn auf diesem Feld voranzutreiben.

#### **4.4 Limitationen**

Bei unserer Untersuchung handelte es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, bei der eine *selection bias* nicht ausgeschlossen werden kann, und das Patientenkollektiv wurde beim Prüfen auf diverse Faktoren reduziert. Zudem waren die Gruppen der drei Differenzierungsgrade nicht gleich groß, was jedoch unvermeidbar war, da die Inzidenz von G3-NET sehr gering ist. Eine umfangreiche prospektive Multi-Center-Studie wäre wünschenswert, ist aber aufgrund der geringen Tumorinzidenz und des hohen materiellen, personellen und zeitlichen Aufwands der Diagnostik kaum umzusetzen.

Unsere Studie war explorativ und daher eine Fallzahlabeschätzung nicht möglich. Möglicherweise würden höhere Fallzahlen signifikantere Ergebnisse gewährleisten. Da sich unsere Studie jedoch bereits auf Patientendaten eines ausgewiesenen Zentrums für NET aus einem Untersuchungszeitraum von 10 Jahren bezog und NET eine seltene Tumorentität darstellen, waren höhere Fallzahlen in unserer Studie zum aktuellen Zeitpunkt nicht zu akquirieren. Auch andere Studien zu NET wiesen selten höhere Patientenzahlen auf.

Eine Herausforderung bei der Diagnostik stellt die Bildakquisition dar. Über den Verlauf von 10 Jahren kann eine gewisse Variabilität in den Bildgebungsprotokollen

und der Datenverarbeitung nicht ausgeschlossen werden. Der Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ist zudem aufwendig in der Herstellung und wird aufgrund seiner limitierten Verfügbarkeit nur an spezialisierten Zentren angewendet [33]. Kayani et al. bemerkten zudem, dass NET mit niedrigerem Differenzierungsgrad eine geringere Somatostatin-Rezeptor-Expression hätten, sodass der  $^{18}\text{F}$ -FDG Tracer bei G3 Tumoren ggf. zur präziseren Detektion geeignet sei [49]. Dennoch ermöglicht die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT eine nicht-invasive Bilddiagnostik von Morphologie und SSR-Expression der NET in vivo und trägt bereits zur Wahl der spezifischen Therapie zwischen Operation, ablativen Verfahren, Chemotherapie, PRRT und der Anwendung von SSA bei [7].

Eine große Variable und potentielle Fehlerquelle in der Datenerhebung besteht in der Tumorsegmentierung. Insbesondere bei der manuellen Segmentierung herrscht eine interindividuelle und intraindividuelle Variabilität, wobei die Reproduzierbarkeit höher ist, wenn ein vorgegebener Datensatz von einer Person segmentiert wird [50, 51]. In unserer Studie wurden die Lebermetastasen manuell von einer Person segmentiert, wobei die Durchführung mit immer dem gleichen Vorgehen am selben Arbeitsplatz in einem zusammenhängenden Zeitraum stattfand. Bei der Tumorsegmentierung wurde jeweils das gesamte Volumen der größten Lebermetastase konturiert, inklusive der z.T. bestehenden Zentralnekrosen, da auch in diesen Bildarealen relevante Informationen enthalten sein können. Eine zuvor probatorisch durchgeführte automatisierte Segmentierung führte aufgrund der Inhomogenität des Tumorgewebes und der diffusen Infiltration zu keinem verwertbaren Ergebnis.

Erwähnenswert ist zudem, dass andere Studien den Primarius selbst untersuchten und nicht die Metastasen. Die bestehende Lebermetastasierung war jedoch der kleinste gemeinsamer Nenner aller NET im Abdominalbereich. Ansonsten wären die NET der diversen Organlokalisationen nicht vergleichbar gewesen, und die Patientenkohorte wäre bei der Untersuchung von Primärtumoren einer speziellen Organlokalisation deutlich kleiner ausgefallen. Beim CUP Syndrom der NET ist der Primarius zudem nicht identifizierbar, sodass hier die Diagnostik nur an den Metastasen durchgeführt werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumoren sind eine heterogene Gruppe seltener Tumoren neuroektodermalen Ursprungs. Da die meisten NET im GIT lokalisiert sind, metastasieren sie vornehmlich über das Drainagegebiet der Portalvene in die Leber. Die für die Therapieentscheidung notwendige Erhebung des Differenzierungsgrades erfolgt abhängig vom Wert des Proliferationsmarkers Ki67. Die für die Bestimmung des Ki67-Markers erforderliche Tumorbiopsie ist aufwendig, beinhaltet Risiken für den Patienten und bewertet immer nur eine Stichprobe des z.T. sehr heterogenen Tumorgewebes (*sampling error*). Eine nicht-invasive Charakterisierung des gesamten Tumorgewebes bereits anhand der Bildgebung wäre somit wünschenswert.

Radiomics bezeichnet ein neuartiges, innovatives Teilgebiet der radiologischen Grundlagenforschung, das sich mit der automatisierten, quantitativen Analyse von Bildparametern befasst, die für das menschliche Auge meist nicht erkennbar sind. Der Begriff Radiomics umfasst die Kombination von automatischer quantitativer Bildanalyse mit *machine learning*, da man auf der Basis radiologischer Bilddaten unterschiedlicher Modalitäten statistische Aussagen über Gewebeeigenschaften, Diagnosen und Krankheitsverläufe zu treffen versucht und radiomische Signaturen mit Gen-Expressions-Profilen assoziiert sein können.

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden PET/CT-Daten von 130 Patienten mit hepatisch metastasierten NET durch automatisierte Bildauswertung mit Radiomics auf eine Korrelation von Bildmerkmalen der segmentierten Lebermetastasen mit dem Ki67-Proliferationsmarker und dem davon abhängigen Tumorgrading untersucht. Da über 90 % der NET in Abhängigkeit ihres Differenzierungsgrades auf ihrer Oberfläche SSR exprimieren, erfolgte die Bildgebung durch eine PET/CT mit dem Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, der über das SSA Octreotat selektiv an diese Oberflächenrezeptoren bindet.

Die Lebermetastasen wurden manuell segmentiert und Form-, Histogramm- und Texturmerkmale extrahiert. Nach Vorverarbeitung der Daten wurden diese durch *machine learning* Algorithmen ausgewertet und auf eine Korrelation mit dem Ki67-Proliferationsmarker untersucht, der zuvor am Biopsat immunhistochemisch bestimmt worden war. Hierzu wurde die Kohorte basierend auf dem Medianwert des Ki67-

Markers von 5 % in eine *low-grade* Gruppe (Ki67 = < 5 %) mit 74 Individuen und eine *high-grade* Gruppe (Ki67 = > 5 %) mit 56 Individuen unterteilt.

Ein *data split* teilte die Patientenkohorte in eine Trainingsgruppe mit 104 Patienten, die den *machine learning* Algorithmen zum Erlernen der statistischen Zusammenhänge diente, und eine Validierungsgruppe mit 26 Individuen, um die erlernte automatisierte Zuteilung abhängig von den n wichtigsten *features* aus n (2,5,10,20,50,100) zu evaluieren. Die zufällige Gruppeneinteilung und *machine learning* Auswertung durch die RFC erfolgte mehrfach, um belastbare Ergebnisse zu erzielen.

Bei drei *data splits* ergab sich für die Gruppenzuteilung nur eine mittlere Accuracy von 61,5 % und eine mittlere AUC von 0,572. Die Werte unterschieden sich bei jedem *data split*, und die Zahl der *features* mit der höchsten statistischen Übereinstimmung war von *data split* zu *data split* unterschiedlich, was eine Anwendung auf unbekannte Datensätze erschwert. Eine verlässliche Differenzierung des Ki67-Proliferationsmarkers war somit nicht möglich. Wahrscheinlich unterschieden sich die Bilddaten nicht genug, um eine Differenzierung des Tumorgades zu gewährleisten. Ein mögliches Problem könnte zudem an der Tatsache liegen, dass der Ki67-Wert das proliferative Wachstumsverhalten des Tumors beschreibt, die SSR-Oberflächenexpression aber, auf der die Signalintensität im PET/CT beruht, konstitutionell ist. Die Marker beschreiben also nicht die gleiche Tumoreigenschaft. Eine stärkere Proliferation des Tumors steht nicht im Zusammenhang mit einer stärkeren SSR-Expression. Im Gegenteil zeigen G3 NET z.T. eine verminderte SSR-Expression an der Oberfläche. Die immunhistochemische Untersuchung des bioptisch entnommenen Metastasengewebes findet zudem ex vivo und statisch statt, die PET/CT hingegen ist eine dynamische in vivo Untersuchung und umfasst das gesamte Tumorgewebe. Auch hier bestehen Diskrepanzen in der Vergleichbarkeit.

Radiomics ist erst seit wenigen Jahren technisch verfügbar, und die Anwendung bezieht sich bisher meist auf MRT- oder CT-Datensätze. Unsere Untersuchung der PET/CT-Datensätze von NET ist daher mit anderen Arbeiten schwierig zu vergleichen. Auch wenn die Hypothese unserer Studie nicht verifiziert werden konnte, ist sie doch ein Schritt in Richtung des übergeordneten Ziels, eine präzise, effiziente und untersucherunabhängige Diagnostik zu ermöglichen und metabolische, zelluläre und möglicherweise auch genetische Informationen an den unterschiedlichen Tumormanifestationen nicht-invasiv und in vivo quantitativ zu erfassen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Oronsky, B., et al., *Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas*. Neoplasia, 2017. **19**(12): p. 991-1002.
2. Holzer, K., *[Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors : targeted diagnostics and therapy]*. Chirurg, 2014. **85**(8): p. 731-44.
3. Iyer, R., A.T. Phan, and J.P. Boudreaux, *Recent advances in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Discussion*. Clin Adv Hematol Oncol, 2017. **15 Suppl 4**(4): p. 18-19.
4. Scherubl, H., et al., *Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(47): p. 9012-9.
5. Aerts, H.J., et al., *Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 4006.
6. Avanzo, M., J. Stancanello, and I. El Naqa, *Beyond imaging: The promise of radiomics*. Phys Med, 2017. **38**: p. 122-139.
7. Kazmierczak, P.M., et al., *The added value of (68)Ga-DOTA-TATE-PET to contrast-enhanced CT for primary site detection in CUP of neuroendocrine origin*. Eur Radiol, 2017. **27**(4): p. 1676-1684.
8. Ahmed, A., et al., *Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETs study*. Endocr Relat Cancer, 2009. **16**(3): p. 885-94.
9. Auernhammer, C.J. and B. Goke, *Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin*. Gut, 2011. **60**(7): p. 1009-21.
10. Berardi, R., et al., *Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy--A literature review*. Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **98**: p. 264-74.
11. Rinke, A.W., B.; et al., *S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2018. **56**(06): p. 583-681.
12. Kjaer, A. and U. Knigge, *Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors*. Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(6): p. 740-7.
13. Kulkarni, H.R., A. Singh, and R.P. Baum, *Advances in the Diagnosis of Neuroendocrine Neoplasms*. Semin Nucl Med, 2016. **46**(5): p. 395-404.
14. Kim, J.Y., S.M. Hong, and J.Y. Ro, *Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors*. Ann Diagn Pathol, 2017. **29**: p. 11-16.
15. Cheng, T. and X. Zhan, *Pattern recognition for predictive, preventive, and personalized medicine in cancer*. EPMA J, 2017. **8**(1): p. 51-60.
16. Ingrisich, M., et al., *Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma*. Invest Radiol, 2017. **52**(6): p. 360-366.
17. Micheel, C.M., S.J. Nass, and G.S. Omenn, *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*, T. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical, et al., Editors. 2012, National Academies Press (US) Copyright 2012 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).

18. Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology, 2016. **278**(2): p. 563-77.
19. Sequist, L.V., et al., *Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors*. Sci Transl Med, 2011. **3**(75): p. 75ra26.
20. Wibmer, A., et al., *Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores*. Eur Radiol, 2015. **25**(10): p. 2840-50.
21. Liang, C., et al., *The development and validation of a CT-based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and stage III-IV colorectal cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(21): p. 31401-12.
22. Cheng, J., et al., *Prediction of Histopathologic Growth Patterns of Colorectal Liver Metastases with a Noninvasive Imaging Method*. Ann Surg Oncol, 2019.
23. Yin, Q., et al., *Integrative radiomics expression predicts molecular subtypes of primary clear cell renal cell carcinoma*. Clin Radiol, 2018.
24. Segal, E., et al., *Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging*. Nat Biotechnol, 2007. **25**(6): p. 675-80.
25. Diehn, M., et al., *Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(13): p. 5213-8.
26. Tan, Y., et al., *Improving survival prediction of high-grade glioma via machine learning techniques based on MRI radiomic, genetic and clinical risk factors*. Eur J Radiol, 2019. **120**: p. 108609.
27. Teruel, J.R., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis for pretreatment prediction of clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer*. NMR Biomed, 2014. **27**(8): p. 887-96.
28. Zhou, H.F., et al., *Radiomics Facilitates Candidate Selection for Irradiation Stents Among Patients With Unresectable Pancreatic Cancer*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 973.
29. Cuccurullo, V., et al., *Nuclear Medicine in Patients with NET: Radiolabeled Somatostatin Analogues and their Brothers*. Curr Radiopharm, 2017. **10**(2): p. 74-84.
30. Bücheler, I.L., K.-J.; Thelen, M., *Einführung in die Radiologie*. 11 ed. 2006, Hamburg: Georg Thieme Verlag KG. 817.
31. Gramer, M. *Neue iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen in der kardialen Computertomographie Einfluss auf die Bildqualität und Strahlendosis*. 2013.
32. Dietlein, M.K., K.; Schmidt, M., *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*. 8., vollständig überarbeitete Auflage ed. 2017, Köln und Heidelberg: Dietlein, M.; Kopka, K.; Schmidt, M. 464.
33. Breeman, W.A., et al., *Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(4): p. 478-85.
34. Gatenby, R.A., O. Grove, and R.J. Gillies, *Quantitative imaging in cancer evolution and ecology*. Radiology, 2013. **269**(1): p. 8-15.
35. Fedorov, A., et al., *3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network*. Magn Reson Imaging, 2012. **30**(9): p. 1323-41.
36. Parmar, C., et al., *Data Analysis Strategies in Medical Imaging*. Clin Cancer Res, 2018.
37. Currie, G., et al., *Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging*. J Med Imaging Radiat Sci, 2019.

38. Rose, C.J., et al., *Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps*. Magn Reson Med, 2009. **62**(2): p. 488-99.
39. van Griethuysen, J.J.M., et al., *Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype*. Cancer Res, 2017. **77**(21): p. e104-e107.
40. Tianqi, C.G., C., *XGBoost: A Scalable Tree Boosting System*. KDD '16 Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining 2016: p. 785-794.
41. Fan, M., et al., *DCE-MRI texture analysis with tumor subregion partitioning for predicting Ki-67 status of estrogen receptor-positive breast cancers*. J Magn Reson Imaging, 2018. **48**(1): p. 237-247.
42. Paquette, M., et al., *Improved Estrogen Receptor Assessment by PET Using the Novel Radiotracer (18)F-4FMFES in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients: An Ongoing Phase II Clinical Trial*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 197-203.
43. Hu, X.X., et al., *Whole-tumor MRI histogram analyses of hepatocellular carcinoma: Correlations with Ki-67 labeling index*. J Magn Reson Imaging, 2017. **46**(2): p. 383-392.
44. Hu, Y., et al., *Grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors: overbroad scope of Ki-67 index according to MRI features*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(11): p. 3016-3024.
45. Tracht, J., K. Zhang, and D. Peker, *Grading and Prognostication of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Comparison Study of Ki67 and PHH3*. J Histochem Cytochem, 2017. **65**(7): p. 399-405.
46. Yu, H., et al., *Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(10): p. 2470-2478.
47. Ma, Y., et al., *Intra-tumoural heterogeneity characterization through texture and colour analysis for differentiation of non-small cell lung carcinoma subtypes*. Phys Med Biol, 2018. **63**(16): p. 165018.
48. Park, Y.W., et al., *Radiomics and machine learning may accurately predict the grade and histological subtype in meningiomas using conventional and diffusion tensor imaging*. Eur Radiol, 2018.
49. Kayani, I., et al., *Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG*. Cancer, 2008. **112**(11): p. 2447-55.
50. Rios Velazquez, E., et al., *A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen*. Radiother Oncol, 2012. **105**(2): p. 167-73.
51. van Dam, I.E., et al., *Improving target delineation on 4-dimensional CT scans in stage I NSCLC using a deformable registration tool*. Radiother Oncol, 2010. **96**(1): p. 67-72.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Jens Neumann und des Pathologischen Institutes der LMU München: Hepatische Metastasen in situ bei Autopsie (links) und im Organanschnitt (rechts) .....	1
Abbildung 2 mit freundlicher Genehmigung aus Gramer, M., Neue iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen in der kardialen CT [31]: Der Detektor empfängt die von der Röhre ausgesendete Röntgenstrahlung, nachdem diese durch die Körperstrukturen abgeschwächt wurde. Daraus ergibt sich ein individuelles Intensitätsprofil.....	12
Abbildung 3 Formel zur Berechnung der <i>Hounsfield units</i> .....	13
Abbildung 4 1. Leber im Weichteilfenster ( <i>center</i> : 50 HU, <i>width</i> : 400 HU) Die Leberstruktur ist gut erkennbar, inkl. angeschnittener Gefäße und einer großen Zyste 2. Leber im Lungenfenster ( <i>center</i> : -600 HU, <i>width</i> : 1500 HU). Das Bild ist überstrahlt. 3. Leber im Knochenfenster ( <i>center</i> : 400 HU, <i>width</i> : 1800 HU) Das Bild ist zu dunkel.....	13
Abbildung 5 modifiziert nach Dietlein et al., Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung [32] Schema des Protonenzerfalls eines $\beta^+$ -Strahlers .....	16
Abbildung 6 Radiomics Arbeitsschritte .....	19
Abbildung 7 Bilddarstellung bei der Segmentierung: 1. In der CT sind die Organe gut abgrenzbar, die Metastase jedoch nicht 2. In der PET ist die Metastase gut zu identifizieren, die Organkontur jedoch undeutlich 3. Fusionierte PET/CT mit der durchgeführten Segmentierung (grüne Fläche) .....	21
Abbildung 8 Formparameter: Maximaler Durchmesser einer zuvor in der PET/CT segmentierten Metastase.....	23
Abbildung 9 Histogrammparameter: Verteilung der Hounsfield-Einheiten in der zuvor segmentierten Lebermetastase .....	24

Abbildung 10 mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Michael Ingrisich: Die Histogrammparameter der beiden Bilder wie Maximum, Minimum und Median sind vergleichbar, jedoch ist die räumliche Anordnung der Pixel unterschiedlich. Diese wird durch Texturparameter, wie z.B. den Kontrast, beschrieben. ....	25
Abbildung 11 Arbeitsschritte des überwachten <i>machine learning</i> .....	26
Abbildung 12 Wertverteilung der Ki67-Proliferationsmarker in der Patientengruppe und Einteilung in <i>low-grade</i> bzw. <i>high-grade</i> .....	27
Abbildung 13 <i>Heatmap</i> der korrelierenden <i>features</i> .....	29
Abbildung 14 Vergleich des Verlaufs von ROC-Kurven: Die rote Kurve hat die größte Fläche unter der Kurve (AUC) und entspricht einer hohen Aussagekraft der Vorhersage. Die dunkelblaue Kurve hingegen entspricht einem Rateversuch ohne Vorkenntnis (AUC=0,5). Die hellblaue Kurve dazwischen zeigt eine gute Vorhersagekraft. ....	31
Abbildung 15 Exemplarische Darstellung einer disseminierten Lebermetastasierung (oben) und einer singulären Lebermetastase (unten) im fusionierten PET-CT. Die hellen Areale innerhalb der Leber stellen hierbei die Metastasen dar.....	33
Abbildung 16 Die Größenverteilung des maximalen Durchmessers der segmentierten Metastasen der <i>low-grade</i> Tumoren (blau) und <i>high-grade</i> Tumoren (orange) im Vergleich .....	34
Abbildung 17 Die Größenverteilung des Volumens der segmentierten Metastasen der <i>low-grade</i> Tumoren (blau) und <i>high-grade</i> Tumoren (orange) im Vergleich.....	35
Abbildung 18 <i>Heatmap</i> mit Angabe der mittleren Accuracy von 61,54 % für die Differenzierung der Tumorklasse.....	37
Abbildung 19 Darstellung der Differenzierung der Tumorklasse anhand einer ROC mit Angabe der mittleren AUC von 0,536. Die blaue Kurve zeigt die theoretische ROC eines Rateversuchs ohne Vorkenntnis. Da die ROC unserer Studie in rot sehr ähnlich verläuft, ist eine verlässliche Differenzierung nicht möglich. ....	37

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika.....	32
Tabelle 2 Drei <i>data splits</i> mit Angabe der Accuracy und der AUC für die Zuordnung der Tumorklasse in den Validierungsdaten bei Verwendung der jeweils n wichtigsten <i>features</i> .....	36
Tabelle 3 Eckdaten der Veröffentlichungen zur Differenzierung des Proliferationsmarkers Ki67 mit Radiomics .....	46
Tabelle 4 Eckdaten der Veröffentlichungen zur Differenzierung von Tumorsubtypen mit Radiomics .....	46
Tabelle 5 Eckdaten der eigenen Arbeit zur Differenzierung es Proliferationsmarkers Ki67mit Radiomics.....	46

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> Fluor-Fluordesoxyglucose
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
<sup>68</sup> Ga-DOTANOC	<sup>68</sup> Ga-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure-NaI <sup>3</sup> -Octreotid
<sup>68</sup> Ga-DOTATATE	<sup>68</sup> Ga-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure-Tyr <sup>3</sup> -Octreotat
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC	<sup>68</sup> Ga-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure-Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Octreotid
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BI-RADS	<i>Breast imaging reporting and data system</i>
CA	Karzinom
CgA	Chromogranin-A
CT	Computertomografie
CUP	<i>Cancer of unknown primary</i>
DGVS	Dt. Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DICOM	<i>Digital imaging and communication in medicine</i>
ER	Östrogenrezeptor
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield-Einheit
HU	<i>Hounsfield unit</i>
KM	Kontrastmittel
KPC	<i>Kinetic pattern clustering</i>
LI-RADS	<i>Liver imaging reporting and data system</i>
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LOR	<i>Line of response</i>
Lung-RADS	<i>Lung imaging reporting and data system</i>
MPR	Multiplanare Reformation
MRT	Magnetresonanztomografie
NCC	Nierenzellkarzinom
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NET	Neuroendokrine Tumoren
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PACS	<i>Picture archiving and communication system</i>
PER	<i>Peak enhancement rate</i>
PET	Positronenemissionstomografie
PHH3	Phosphohiston-3
PI-RADS	<i>Prostate imaging and reporting system</i>
PRRT	<i>Peptide receptor radionuclide therapy</i>
QIN	<i>Quantitative Imaging Network</i>
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RFC	<i>Random forest classification</i>

ROC	<i>Receiver-operating-characteristic</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
SD	<i>Spherical disproportion</i>
SSA	Somatostatinanalogon
SSR	Somatostatinrezeptor
SUV <sub>max</sub>	Maximaler <i>standardized uptake value</i>
TTP	<i>Time to peak</i>

## 8 Lebenslauf

KONSTANTIN KRÜGER  
geb. am 28.01.1993 in Frankfurt am Main  
Dreimühlenstr. 18, 80469 München  
+49 152 29064363, konkruer@gmail.com

Stand: März 2021

### Beruf

02/21 – heute      Assistenzarzt für Anästhesie, MVZ Perioperative Medizin München GmbH

### Ausbildung

04/17 – heute      Studium der Zahnmedizin, LMU München

04/15 – 11/19      Studium der Medizin – Klinischer Abschnitt, LMU München (Abschlussnote: „gut“ / 2,3)  
09 – 12/16      Auslandssemester, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien

04/13 – 03/15      Studium der Medizin – Vorklinischer Abschnitt, WWU Münster

04/03 – 06/12      Besuch des Gymnasiums, Ratsgymnasium Bielefeld (Abiturnote: 1,3)  
09/08 – 05/09      Auslandsjahr, Lycée Jean Macé, Rennes, Frankreich

### Praktika und Tätigkeiten

**Forschung**

08/20 – heute      Doktorand, Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am UKE Hamburg  
Betreuung durch Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets  
Thema: „Liquid Biopsies bei Kopf-Hals Tumoren - Nachweis von Hotspot Mutationen der ctDNA im Speichel als diagnostischer Marker bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen“

04/17 – 12/19      Doktorand, Klinik und Poliklinik für Radiologie am Klinikum der LMU München  
Betreuung durch Prof. Dr. Clemens Cyran  
Thema: „Nicht-invasive Bestimmung des Differenzierungsgrades hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumoren anhand der Radiomics-basierten Bildanalyse von <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT-Daten“

04/15 – 06/15      Praktikumsemester, SYNMICRO – Zentrum für Synthetische Mikrobiologie, Marburg  
Fokus: Oberflächenaufbau und räumliche Organisation bei *Bacillus subtilis*

**Praktisches Jahr des Medizinstudiums**

07/19 – 11/19      Tertian der Inneren Medizin, CHU Rangueil, Université Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich  
03/19 – 06/19      Tertian der Chirurgie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg  
01/19 – 03/19      Tertian der Anästhesie, Chulalongkorn Memorial University Hospital, Bangkok, Thailand  
11/18 – 01/19      Tertian der Anästhesie, Policlinico Umberto I, Sapienza – Università di Roma, Rom, Italien

**Famulaturen**

02/18 – 03/18      Plastische Chirurgie, Hadassah University Hospital Ein Karem, Jerusalem, Israel  
02/17 – 03/17      Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Klinikum Augsburg  
01/17 – 02/17      Allgemeinmedizin, Dr. von Ohlen, Blomberg  
02/16 – 03/16      Orthopädie und Unfallchirurgie, Clinic Dr. Decker, München

**Pflegepraktika**

07/13 – 08/13      Allgemeinchirurgie, Klinikum Döbling, Wien, Österreich  
01/13 – 02/13      Orthopädie und Unfallchirurgie, Klinikum Döbling, Wien, Österreich

**Sonstige**

04/16 – 07/16      OP Assistenz, Clinic Dr. Decker, München  
09/12 – 12/12      Au Pair, New York City, USA

### Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache)      Englisch (C1)      Französisch (B2)      Italienisch (B1)

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt zu allererst Herrn Prof. Dr. Clemens Cyran für die engagierte Betreuung und die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Von Herzen danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Ingrisich für die allumfassende strukturelle, fachliche und zwischenmenschliche Betreuung, seine Motivationsgabe und seine unendliche Geduld.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Ralf Eschbach für die vielen Korrekturen der Arbeit und die Betreuung auf dem Feld der Radiologie und Nuklearmedizin bedanken.

Ich bedanke mich zudem bei Herrn Andreas Mittermeier, MSc für die statistische Auswertung der Ergebnisse und die vielen Erklärungen im Bereich des *machine learning*.

Herrn Lukas Vossen und Herrn Moritz Meyer danke ich für die Hilfe bei der strukturellen und grafischen Gestaltung dieser Arbeit.

Ich danke der Klinik und Poliklinik für Radiologie am Klinikum der Universität München und seinem Direktor Prof. Dr. Jens Ricke-Laville für die Möglichkeit, auf dem Gebiet der Radiologie wissenschaftlich tätig sein zu dürfen.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Corps, ohne die ich nicht der wäre, der ich bin.

## 10 Eidstattliche Versicherung

Ich, Konstantin Krüger, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Nicht-invasive Bestimmung des Differenzierungsgrades  
hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumoren  
anhand der Radiomics-basierten Bildanalyse  
von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT-Daten

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.03.2021

Ort, Datum

Konstantin Krüger

Konstantin Krüger