

Bildgebung des Pankreaskarzinoms mittels Dual-Layer Spektral-CT

Clara Theresa Schilling

Vollständiger Abdruck der von TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Rickmer Braren
2. Prof. Dr. Maximilian Reichert

Die Dissertation wurde am 07.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 KLINISCHER HINTERGRUND	5
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	5
1.1.2 KLINIK UND SYMPTOME	6
1.1.3 RISIKOFAKTOREN	6
1.1.4 PATHOGENESE UND VORLÄUFERLÄSIONEN	7
1.1.5 KLASSIFIKATION	8
1.1.6 TUMORMARKER	8
1.1.7 SUBTYPEN UND HISTOLOGISCHE EINTEILUNG	9
1.1.7.1 MOLEKULARE SUBTYPEN	9
1.1.7.2 ZELLULARITÄT	10
1.2 DIAGNOSTIK.....	11
1.2.1 CT UND SPEKTRAL-CT	11
1.3 AKTUELLE THERAPIEFORMEN.....	14
1.3.1 OPERATIVE THERAPIE	17
1.3.2 CHEMOTHERAPIE UND RADIATIO.....	17
1.4 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	19
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 STUDIENDESIGN & PATIENTENKOLLEKTIV	20
2.2 DURCHFÜHRUNG VON CT UND SPECTRAL CT	22
2.3 ERSTELLUNG SPEKTRALER REKONSTRUKTIONEN	23
2.4 BILDANALYSE	24
2.5 PATHOLOGISCHE AUSWERTUNG.....	25
2.6 STATISTIK	26
3. ERGEBNISSE.....	27
3.1 VERGLEICH VON KONVENTIONELLEN CT UND MONOE 40KEV BILDERN.....	27
3.2 ZUSAMMENHANG PATHOLOGIEBEFUND UND KONTRASTWERTE	30
3.3 VERÄNDERUNG DER KONTRASTWERTE UNTER CHEMOTHERAPIE.....	32
3.3.1 THERAPIE MIT FOLFIRINOX	32
3.3.2 THERAPIE MIT GEMCITABINE UND PACLITAXEL	33
4. DISKUSSION.....	34
4.1 HINTERGRUND	34
4.2 ERGEBNIS DER STUDIE UND EINORDNUNG IN DIE LITERATUR	35
4.2.1 VORTEILE DES SPEKTRAL-CTS GEGENÜBER DEM KONVENTIONELLEN CT	36
4.2.2 BILDBASIERTE PRÄOPERATIVE BESTIMMUNG DER ZELLULARITÄT	38
4.2.3 VERÄNDERUNG DES TUMORGEWEBES IN DER BILDGEBUNG UNTER CHEMOTHERAPIE	42
4.3 FAZIT	44

4.4 AUSBLICK	47
4.5 LIMITATIONEN	48
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>49</u>
<u>6. ANMERKUNGEN</u>	<u>51</u>
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>52</u>
<u>8. ANHANG.....</u>	<u>58</u>
8.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	58
8.2 TABELLENVERZEICHNIS	60
8.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	60
<u>9. DANKSAGUNG</u>	<u>62</u>

1. Einleitung

Bei maligner Entartung des Pankreasgewebes, wie dem Pankreaskarzinom ist die schlechte Prognose bekannt. Zwar hat das duktale Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) eine geringe Inzidenz, gleichzeitig aber eine hohe Mortalität. Daher ist es von besonderer Dringlichkeit die Diagnostik und Therapie zu optimieren. In diesem Bereich liegt auch das Ziel meiner Arbeit: Die verbesserte Bildgebung mittels des Spektral-CTs im Vergleich zum konventionellen CT zu zeigen und den Zusammenhang zwischen der Histopathologie und den Kontrastwerten in der Bildgebung herzustellen. Außerdem den unterschiedlichen Verlauf der Kontrastwerte der CT-Bilder unter verschiedenen Chemotherapeutika darzustellen und auch hier die verbesserte Darstellung mittels Spektral-CT zu zeigen.

Das Patientenkollektiv enthält drei Patientengruppen: Patienten mit resektablem PDAC, die eine Operation erhielten, Patienten mit nicht-resektablem PDAC, die eine palliative Chemotherapie bekamen und als dritte Gruppe neoadjuvante Patienten, die zuerst eine Chemotherapie und dann eine Operation erhielten. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über das Pankreaskarzinom und seine Diagnostik und Therapieformen gegeben werden.

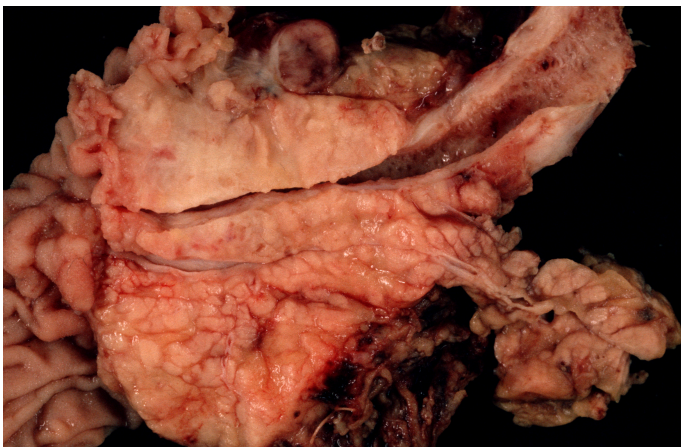


Abbildung 1 Mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Klöppel, makroskopisches Schnittbild eines PDAC im Pankreaskopf mit eröffneten Anschnitten des Gallengangs und Pankreasgangs.

1.1 Klinischer Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Deutschlandweit stellt das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache sowohl bei Frauen als auch bei Männern dar (Robert-Koch-Institut, 2017). Auch in den USA ist das Pankreaskarzinom zum jetzigen Zeitpunkt die vierthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen (Siegel, Miller, and Jemal 2019). 2018 erkrankten in Deutschland 9160 Frauen und 9860 Männer. Dabei ist die Mortalität der Inzidenz sehr ähnlich. 2018 starben in Deutschland 18332 Frauen und Männer an einem Pankreaskarzinom. Die Erkrankung wird oft erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt, deshalb ist die Prognose der Patienten oft sehr schlecht und sie versterben häufig zeitnah zur Diagnosestellung (Robert-Koch-Institut, 2017). Die relative 5 Jahres-Überlebensrate liegt bei beiden Geschlechtern bei 10%, die relative 10 Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei 8% und bei Männern bei 7%, was unter den Krebserkrankungen mit zu den geringsten zählt (Robert-Koch-Institut, 2017).

Weltweit erkrankten im Jahr 2018 458918 Menschen neu am Pankreaskarzinom, 432242 starben daran. Damit macht das Pankreaskarzinom 4,5% der Todesfälle aller Krebserkrankungen aus. Des Weiteren lässt sich feststellen, dass die höchste Inzidenz bei beiden Geschlechtern in Europa vorliegt (Bray et al., 2018). Sowohl die absolute als auch die altersstandardisierte Inzidenz ist im Zeitverlauf steigend. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe stellen die über 65-Jährigen dar (Robert-Koch-Institut, 2017). So ist in Deutschland die Inzidenz weiterhin steigend, die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelten bis verdreifachten sich in den letzten 40 Jahren und auch die Prognosen zeigen eine Zunahme der erkrankten Menschen (Robert-Koch-Institut, 2017).

Einige Risikofaktoren des Krankheitsbildes sind dabei bekannt. Unter den modifizierbaren finden sich Rauchen, Alkohol, Übergewicht und Ernährung (Rawla, Sunkara, and Gaduputi 2019).

Dabei stellt Rauchen den Faktor dar, der mit dem höchsten Risiko assoziiert ist. Außerdem ist das Risiko bei aktuell Rauchenden im Vergleich zu ehemaligen Rauchern höher (Korc et al., 2017).

1.1.2 Klinik und Symptome

Die Diagnose Pankreaskarzinom geht vor allem deshalb mit einer so schlechten Prognose einher, da ein Erkennen im frühen Stadium selten ist. Zu Beginn der Erkrankung, wenn die besten Chancen bezüglich des Überlebens durch eine kurative Resektion bestehen, sind die Patienten meist ohne Symptome oder entwickeln nur unspezifische Beschwerden (Poruk et al., 2013).

Zu den Symptomen gehören Gewichtsverlust, obstruktiver Ikterus, venöse Thromboembolien und Schmerz, oft aber erst bei fortgeschrittenem Befund mit nervaler Infiltration (Khorana et al., 2016).

Patienten, bei denen die Diagnose als Zufallsbefund gestellt wird, zum Beispiel im Rahmen einer Bildgebung, haben eine erhöhte Überlebensrate. Das Pankreaskarzinom wird meist erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt, wenn Patienten symptomatisch sind und ist zu diesem Zeitpunkt nur schwer kurativ zu behandeln (Poruk et al., 2013).

Ein weiteres Problem der späten Diagnose ist eine zu diesem Zeitpunkt häufig bereits stattgefundenene Metastasierung. Dabei ist schwer zu sagen, ob das Pankreaskarzinom besonders früh metastasiert oder ob die späte Diagnosestellung und das dadurch meist fortgeschrittene Stadium der Grund für die häufigen Metastasen sind (Yachida et al., 2010).

1.1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, lassen sich in klinische und genetische Risikofaktoren einteilen (Poruk et al., 2013).

Zu den klinischen gehören Alter, Rauchen, chronische Pankreatitis (in diesem Rahmen auch Alkohol), Diabetes, Übergewicht und Vorläuferläsionen wie IPMN und PanIN genauso wie eine familiäre Belastung.

Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter. So steigt das Risiko bei Männern an einem Pankreaskarzinom zu erkranken von <0,1% im Alter von 35-45 Jahren auf 0,8% im Alter von 75-85 Jahren an. Auch bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko von <0,1% bei den 35-45 Jährigen auf 0,7% bei den 75-85 Jährigen an (Robert-Koch-Institut, 2017).

Festgestellt wurde ein um 72% erhöhtes Risiko als aktiver Raucher ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, im Vergleich zu ehemaligen Rauchern, bei denen das Risiko um 19% erhöht ist. Dabei ist aber 5 Jahren nach Beenden des Rauchens das Risiko ähnlich dem der Nichtraucher (Vrieling et al., 2010). Übergewicht erhöhte das Risiko einer Neuerkrankung (bei Nichtrauchern um 10,3% und bei Rauchern um 21,3%). Es wirkt sich aber auch negativ auf die Prognose nach Diagnosestellung aus (Li et al., 2009). Ein 75% höheres Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln haben Patienten mit Diabetes (Ansary-Moghaddam et al., 2006). Auch eine chronische Pankreatitis erhöht das Risiko für ein Pankreaskarzinoms (Raimondi et al., 2010) (Malka et al., 2002). Zu den genetischen Risikofaktoren gehören Mutationen in bestimmten Genen, wie zum Beispiel BRCA2, p16/CDKN2, STK11 und PRSS1 (Shi, Hruban, and Klein, 2009).

1.1.4 Pathogenese und Vorläuferläsionen

Als Vorläuferläsionen des invasiven Pankreaskarzinoms sind hauptsächlich drei zu nennen: Intraepitheliale Neoplasie (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) und die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) (Distler et al., 2014). Die MCN ist dabei die zystische Form, die in keiner Verbindung zu den Gängen steht und mit einer besseren Prognose einhergeht (Zamboni et al., 2013). Andererseits betreffen sowohl PanIN als auch IPMN den Pankreasgang, wobei PanIN vermehrt die kleineren <5mm und IPMNs vermehrt den Hauptgang und Äste davon betreffen. Beide Vorläuferläsionen werden weiter in Progressionsstadien beschrieben, so ist die PanIN in PanIN 1A, 1B, 2 und 3 eingeteilt, wobei die höhergradigen Läsionen häufiger in Zusammenhang mit dem invasiven Pankreaskarzinom vorgefunden werden (Hruban et al., 2004). Auch ist, wenn der Hauptgang betroffen ist, das Risiko für die Entwicklung eines PDAC höher, als wenn die Äste betroffen sind (Zamboni et al., 2013).

1.1.5 Klassifikation

Zur standartmäßigen Klassifikation von Tumoren wird die TNM-Klassifikation verwendet. So auch beim Pankreaskarzinom. Dabei beschreibt T die Ausbreitung und Größe des Primärtumors, N die Lymphknotenbeteiligung und M die Existenz von Fernmetastasen. Dabei sind Lebermetastasen die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen beim Pankreaskarzinom.

TNM - Klassifikation

T1		< 2cm
	T1a	< 0,5 cm
	T1b	0,5 - 1 cm
	T1c	1 – 2 cm
T2		2 - 4 cm
T3		> 4 cm
T4		Invasion von Tr. coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatis communis
N1	Metastasen in 1-3 Lymphknoten	
N2	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

UICC-Stadien

IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T1, T2, T3 ----- T4	N2 ----- Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abbildung 2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien des Pankreaskarzinoms 8. Version modifiziert nach www.uicc.org.

1.1.6 Tumormarker

Als verlässliche und einfache Diagnostik werden in der Tumordiagnostik häufig Labor Screening Parameter verwendet. Beim Pankreaskarzinom allerdings scheint das schwierig. Als Marker findet das Glykoprotein CA 19-9 Verwendung. CA 19-9 eignet sich jedoch weniger als Screening Parameter in der gesunden Bevölkerung (Pleskow et al., 1989), sondern dient zur Beschreibung der Prognose und des Therapieansprechens (Ali et al., 2007).

Der Normwert der CA 19-9 liegt bei 37-40 U/ml. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom kann er allerdings auf über 1000 U/ml ansteigen (Ali et al., 2007).

1.1.7 Subtypen und histologische Einteilung

Unterformen des Pankreaskarzinoms sind das am häufigsten auftretende duktale Adenokarzinom (PDAC), das auch der untersuchte Subtyp meiner Ergebnisse ist. Des Weiteren gibt es auch das azinäre Adenokarzinom und die sehr seltenen neuroendokrinen Tumore, die aus hormonbildenden Zellen des Pankreas hervorgehen, sowie Zystadenokarzinome. Bei vielen Tumoren werden molekulare Subtypen anhand genetischer Marker weiter spezifiziert. Beim PDAC ist diese weitere Klassifikation noch am Anfang. Es lassen sich molekulare Subtypen unterscheiden, die je nach Quelle unterschiedlich eingeteilt werden (Collisson et al., 2019; Zhou et al., 2021). Diese Subtypen lassen Aussagen bezüglich der Prognose und des Therapieansprechens zu (Collisson et al., 2011). Eine weitere Einteilung kann auch anhand der Zellularität erfolgen, je nach Anteil von Tumorzellen und Stroma. Die Einteilung nach Zellularität ist der Bereich, auf den sich meine Ergebnisse konzentrieren. So kann die Zusammenschau von klinischen Aspekten, Staging, molekularen Subtypen und Zellularität helfen eine genaue Gesamtbewertung eines PDACs zu treffen.

1.1.7.1 Molekulare Subtypen

Verschiedene Klassifikationssysteme sind in verschiedenen Quellen beschrieben, als wichtigste Einteilungen sind dabei die Klassifikationen nach Moffitt, Collisson, Bailey und Puleo zu nennen. Die Einteilungen basieren auf Genexpressionsprofilen, genomischen Analysen und histologischen Merkmalen. Das PDAC kann nach Collisson et al. In drei Subtypen eingeteilt werden: classical, quasi-mesenchymal (QM) und exocrine-like (Collisson et al., 2011). Moffitt et al. Beschreibt eine Einteilung in classical und basal-like (Moffitt et al., 2015). Bailey et al. bestimmt die Subtypen squamous, pancreatic progenitor, immunogenic, aberrantly differentiated endocrine exocrine (ADEX) (Bailey et al., 2016).

Nach Puleo et al. werden pure basal-like, stroma activated, desmoplastic und pure-classical und immune classical Tumore klassifiziert (Puleo et al., 2018).

Die einzelnen Subtypen zeigen dabei teilweise Überschneidungen.

Grundsätzlich kann man zwei Hauptgruppen unterscheiden: Der classical

Subtyp, zu dem die ADEX und progenitor Untergruppe gehören und der squamous/basal-like/quasi-mesenchymal Subtyp (Collisson et al., 2019).

Noll et al. Beschreibt die Expression zweier Proteinmarker HNF1A und KRT81 als Basis für die Einteilung der verschiedenen Subtypen des PDAC. Dabei wird entweder eine HNF1A oder KRT81 Positivität beschrieben oder keine von Beiden. KRT81+HNF1A- zeigt dabei der quasi-mesenchymal Subtyp, KRT81-HNF1A+ zeigt der exocrine-like Subtyp, KRT81-HNF1A- der classical Subtyp. (Noll et al., 2016)

Dabei hat die Einteilung in die verschiedenen Subtypen Relevanz bei der Überlebensprognose und dem Ansprechen auf Medikamente. Exocrine-like Tumore zeigen ein geringes Therapieansprechen, sind aber am wenigsten aggressiv, da sie ein langsames Wachstum aufweisen (Noll et al., 2016). So besitzen die KRT81-HNF1A+ Tumore die beste Überlebens-Prognose, gefolgt von den KRT81-HNF1A- und den KRT81+HNF1A- Tumoren mit der kürzesten Überlebenszeit (Muckenhuber et al., 2018).

Auch bezüglich des Ansprechens auf die verschiedenen Chemotherapeutika zeigen die unterschiedlichen Subtypen Unterschiede. KRT81+HNF1A- zeigen ein geringes Ansprechen auf eine Folfinox-Therapie, KRT81+HNF1A+ Tumore im Vergleich dagegen ein besseres (Muckenhuber et al., 2018).

1.1.7.2 Zellularität

Das PDAC beschreibt eine heterogene Gruppe in Bezug auf die Zellularität. So kann man je nach Anteil und Anordnung von Tumorzellen und Stroma (auch Desmoplasie genannt) verschiedene Gruppen definieren. Als PDAC high gilt dabei ein Anteil von Tumorzellen von >70% und wenig Stroma, PDAC med/intermediate beschreibt einen Anteil an Tumorzellen von 30-70% und PDAC low beschreibt Gewebe ohne Tumorzellgruppierung über 1 mm² (Heid et al., 2017). Diese Einteilung, also der Anteil von Stroma hat einerseits Auswirkungen auf die Aufnahme und Wirkung von Medikamenten wie Chemotherapeutika (Neesse et al., 2011), andererseits ist sie auch von prognostischem Wert, da sie mit der Überlebenszeit der Patienten korreliert. So haben Patienten mit niedriger Zellularität des Tumors eine bessere Prognose als Patienten mit hoher Zellularität des Tumors (Cho et al., 2020) (Heid et al., 2017).

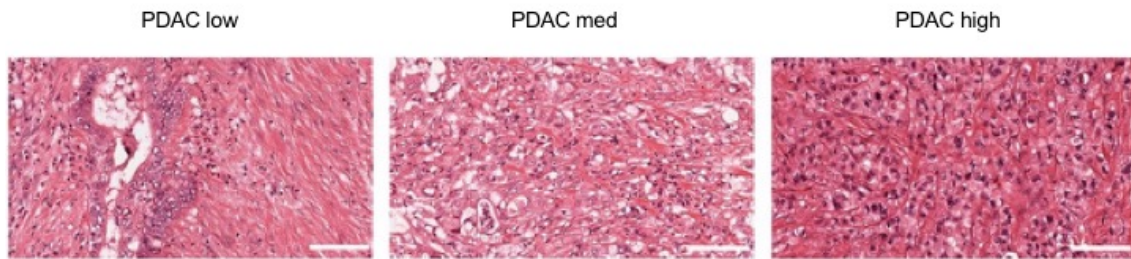


Abbildung 3 Histopathologische Schnittbilder in H & E Färbung der verschiedenen Zellularitäten low, med/intermediate und high, je nach Anteil der Tumorzellen und des Stromas modifiziert nach (Heid et al., 2017) und mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Irina Heid.

1.2 Diagnostik

Zur Diagnosestellung des PDAC werden verschiedene Methoden genutzt. Sowohl Ultraschall, Endoskopischer Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) als auch Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) und endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) finden Anwendung. Dabei ist das CT der diagnostische Goldstandard. Eine noch bessere Bildqualität mit besserem Kontrastverhalten erreicht man mit dem Spektral-CT (Nagayama et al., 2019).

1.2.1 CT und Spektral-CT

Das CT ist fester Bestandteil einer differenzierten Tumordiagnostik bei Patienten, so auch beim PDAC. Das CT-Gerät setzt sich aus einem tunnelartigen Gantry, in dem sich Strahlungsquelle und Strahlungsdetektor befindet, der um den Patienten rotiert und mit Röntgenstrahlung arbeitet zusammen. Beim Durchstrahlen des Körpers wird die Strahlung teilweise absorbiert. Dabei absorbiert unterschiedliches Gewebe unterschiedlich viel Strahlung. Der

Detektor misst die Intensität der Strahlung nach Absorption durch den Körper. So kommt es zu den verschiedenen Graustufen auf dem CT-Bild. Bei einer hohen Absorption spricht man von hyperdens, bei einer geringen Absorption von hypodens. Die Einheit für die Angabe des Absorptionswertes wird in HU (Hounsfield Unit) angegeben. Wasser ist dabei das Referenzmedium, das einen Absorptionswert von 0 HU hat. Der HU-Wert von Luft, die eine sehr geringe Dichte hat, liegt bei -1000 HU. So hat jedes Organ, je nach Zusammensetzung seinen spezifischen HU-Wert. Die erfassten Daten werden mit Hilfe eines Computers verrechnet und ergeben so das dreidimensionale Bild.

Oft findet jodhaltiges Kontrastmittel Anwendung. Jod absorbiert die Strahlung besser als Wasser bzw. Blut und stellt sich dadurch hyperdenser dar. Dabei sind verschiedene Aufnahmemodi etabliert: eine arterielle Bildgebung erfolgt 20-30 s nach Kontrastmittelgabe, eine venöse 60-70 s nach Kontrastmittelgabe. Als nativ beschreibt man die Bildgebung ohne Kontrastmittel.

Das CT weist im Vergleich zu anderen Bildgebungen eine hohe Strahlenbelastung auf. So ist sie etwa 500-mal so hoch wie bei einem entsprechenden Röntgenbild, da eine Serie von Bildern aufgenommen wird, um das zweidimensionale Bild zu erhalten.

Eine Sonderform des Computertomographen ist das Spektral-CT. Bei dieser fortschrittlichen Form der Computertomographie wird mit mehreren Energieleveln der Röntgenstrahlung gearbeitet (z.B. 40 keV – 200 keV), statt nur mit einem, wie bei der klassischen CT-Bildgebung (z.B. 70 keV). Durch das Messen der Absorption in unterschiedlichen Energieleveln können genauere Informationen über die Zusammensetzung des untersuchten Gewebes gewonnen werden, da einzelne Gewebe eine unterschiedliche Absorption in verschiedenen Strahlungsenergien aufweisen. Daraus ergibt sich eine genauere Differenzierbarkeit, vor allem bei Strukturen, die in der Energieebene des konventionellen CT-Bildes ähnliche Absorptionseigenschaften aufweisen.

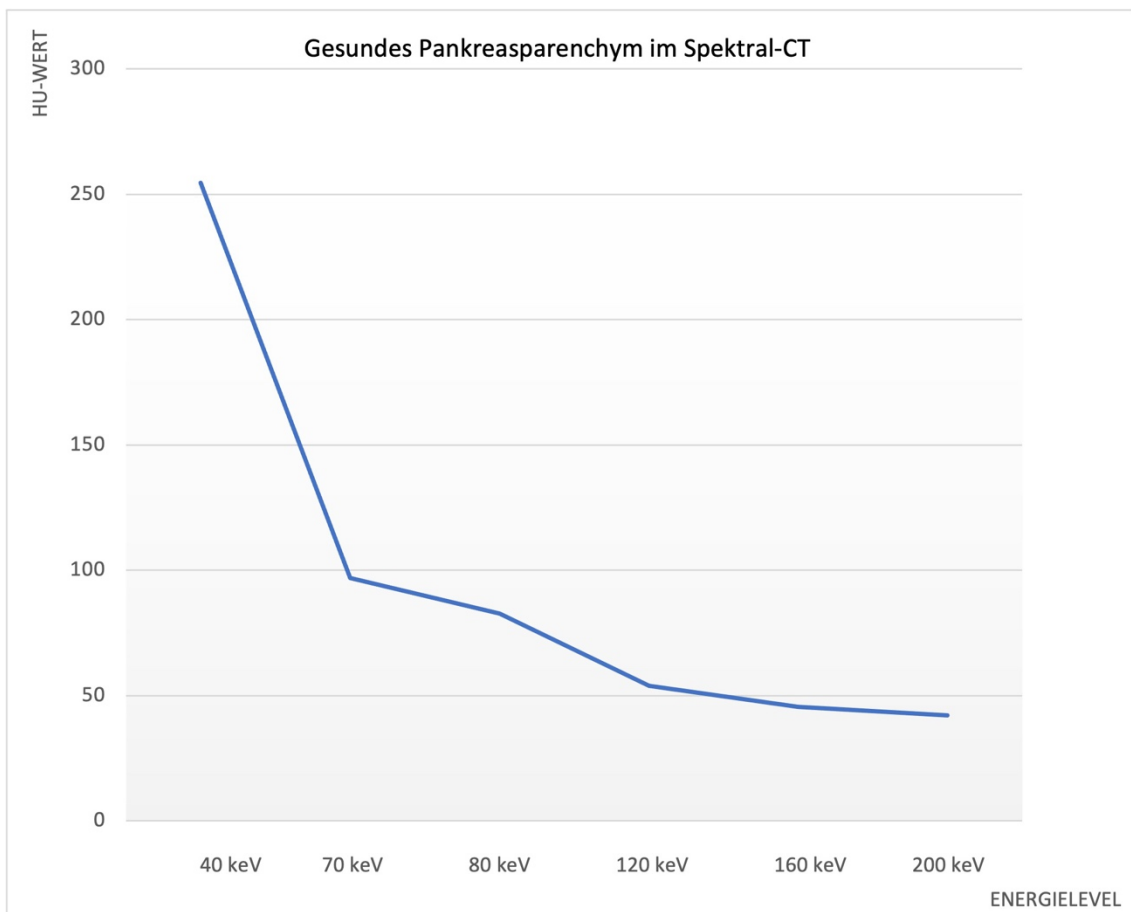


Abbildung 4 Schwächungsgraph von gesundem Pankreasparenchym im Spektral-CT: In den verschiedenen Energieleveln ergeben sich unterschiedliche HU-Werte.

Eine Sonderform des Spektral-CTs ist das Dual-Layer Spektral-CT. Dieses besitzt eine Dual-Layer Technologie. Der Detektor besteht aus zwei Layern aus unterschiedlichen Materialien, welche jeweils zur Detektion eines hohen Energiebereichs und eines niedrigen Energiebereichs dienen. Durch die jeweilige Materialbeschaffenheit der Layer wird eine besondere Sensibilität für den jeweiligen Energiebereich erreicht. Die gesammelten Daten dieser Layer werden kombiniert. Es werden in einem Scan sowohl konventionelle als auch spektrale Informationen gesammelt und können danach retrospektiv abgerufen werden, was dem Patienten eventuelle wiederholte Untersuchungen erspart. Der Ablauf für den Patienten bleibt dabei aber der Gleiche.

Die Qualität des spektralen Bildmaterials ist sensitiver und spezifischer, da über einen jeweils abgebildeten Punkt mehr Informationen durch die spektrale Untersuchung vorliegen. Zusätzlich sind die Patienten oft auch einer geringeren

Strahlenbelastung ausgesetzt, es kann mit der niedrigsten Dosis gescannt und im Nachhinein aus den jeweiligen Spektraldaten ausgewählt werden, so kann weitere Diagnostik bei offenen Fragen häufig vermieden werden. Eine Auswahl von monoenergetischen Bildern von 40 kV – 200 kV wird virtuell berechnet und kann abgerufen werden. Dadurch kann nachträglich der Kontrast hochreguliert werden und damit auch Kontrastmittel eingespart werden.

1.3 Aktuelle Therapieformen

Je nach Stadium des Karzinoms bei Erstdiagnose kann man zwischen kurativem oder palliativem Therapieansatz entscheiden. Die kurative beziehungsweise operative Therapie kann man zusätzlich mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie kombinieren. Eine zusätzliche Radiatio wird bei verschiedenen Indikationen inzwischen vermehrt eingesetzt (Landau and Kalnicki, 2018). So kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei resektablen, boderline-resektablen oder auch lokal fortgeschrittenen Befunden die Chance auf eine R0-Resektion erhöhen, kann adjuvant bei R1-Resektion eingesetzt werden, das Risiko für einen Lokalrezidiv vermindern und das Overall Survival verbessern (Versteijne et al., 2022). Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann das lokale Wachstum durch die Radiatio verzögert werden, was vor allem in Bezug auf lokal obstruktive Symptome und Schmerzen einen Nutzen hat, genauso wie beim Einsatz als palliatives Therapiekonzept. Durch die Weiterentwicklung der Strahlentherapie nimmt auch die Bedeutung dieses Therapiekonzepts beim Pankreaskarzinom zu, so kann zum Beispiel durch die Verfügbarkeit von stereotaktischer Bestrahlung oder image guided radiotherapy der Tumor präziser bestrahlt werden und gleichzeitig das umgebende Gewebe geschont werden (Buss et al., 2021), Auch wurden in den letzten Jahren verschiedene weitere Therapieansätze vor allem im Bereich der molekularen Therapie sowohl entwickelt als auch weiterentwickelt, wie zum Beispiel die Immuntherapie und Targeted Therapy. Die Immuntherapie, trotz erfolgreichem Einsatz bei anderen malignen Tumoren, spielt beim Pankreaskarzinom aktuell noch eine untergeordnete Rolle, was auch an der geringen Immunreaktivität des Pankreaskarzinoms liegt (Mukherji et al., 2022). Die häufigsten genetischen Mutationen beim PDAC sind KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4 und BRCA, an

denen die Targeted Therapy ansetzt. Vor allem bezüglich der KRAS-Mutation, der häufigsten Mutation beim Pankreaskarzinom, werden bereits verschiedene klinische Studien durchgeführt (Kwan et al., 2022). Bisher konnte bei BRCA-Mutationen durch den Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib ein Erfolg bezüglich des progressionsfreien Überlebens erreicht werden (Golan et al., 2019).

Ein weiterer Ansatzpunkt ist das Tumor Microenvironment (TME) des PDAC, welches Teil des Tumors ist und verschiedene Komponente wie ausgeprägtes Stroma, Desmoplasie mit Fibroblasten, Myofibroblasten, Immunzellen, Pankreassternzellen, Extrazelluläre Matrix, Zytokine, Wachstumsfaktoren und Blutgefäße enthält, welche als Ansatzpunkte für Therapien dienen können (Lunardi et. al 2013). Die Desmoplasie trägt zum Wachstum und zur Resistenz gegenüber Therapien bei (Pandol et al., 2009). Der Ansatz an einzelnen Bestandteilen hat auf Grund des komplexen vielschichtigen Aufbaus des TME bisher keine Erfolge gezeigt. Es könnte allerdings die Kombination von immunologischen und stromalen Therapieansätzen oder Therapien, die an mehreren Stellen des TME ansetzen erfolgsversprechend sein (Ho et al., 2020). Anhand der Ausdehnung des Karzinoms in der präoperativen Bildgebung können beim PDAC vier verschiedene Gruppe bestimmt werden: resektabel, borderline-resektabel, lokal fortgeschritten und metastasiert. Man orientiert sich dabei am Tumorkontakt und der Infiltration von venösen und arteriellen Gefäßen. Der Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior, die Arteria hepatis communis, die Aorta und die Vena mesenterica superior, die Pfortader und die Vena cava inferior müssen dabei in der Bildgebung hinsichtlich Tumorkontakt und Beteiligung beurteilt werden. Resektabel beschreibt, dass der Tumor keinen arteriellen Gefäßkontakt zeigt und auch venös maximal einen Gefäßkontakt von $\leq 180^\circ$ zur Pfortader aufweist. Ein borderline-resektabler Tumor liegt vor, bei einer Lokalisation im Pankreaskopf oder Processus uncinatus, wenn 1. Tumorkontakt mit der Arteria hepatis communis ohne Kontakt mit dem Truncus coeliacus oder der Bifurkation der Arteria hepatica communis besteht, 2. Tumorkontakt $\leq 180^\circ$ mit der Arteria mesenterica superior besteht und 3. Tumorkontakt mit normvarianten arteriellen Gefäßen besteht. Bei Tumoren, die im Pankreaskorpus und Pankreasschwanz lokalisiert sind, spricht man von borderline-resektabel, wenn 1. Tumorkontakt mit dem Truncus coeliacus $\leq 180^\circ$ besteht oder 2. Tumorkontakt mit dem Truncus coeliacus $> 180^\circ$ ohne Beteiligung der Aorta oder der Arteria gastroduodenalis vorliegt. Außerdem spricht man von

borderline-resektabel, wenn venöse Gefäße betroffen sind, wie 1. Ein Tumorkontakt zur Vena cava inferior besteht oder 2. Tumorkontakt zur Vena mesenterica superior, oder Kontakt von $>180^\circ$ mit der Pfortader, oder $\leq 180^\circ$ aber mit Irregularitäten des venösen Gefäßes oder eine Thrombose vorliegt, vorausgesetzt proximal und distal davon ist die Vene erhalten, um eine mögliche Resektion des Abschnittes sicherzustellen. Lokal fortgeschritten bedeutet, ein Tumorkontakt von $>180^\circ$ zur Arteria mesenterica superior oder dem Truncus coeliacus liegt vor oder bei einer Lokalisation des Tumors im Pankreaskopf oder -schwanz, zusätzlich auch eine Beteiligung der Aorta bei vorliegendem Tumorkontakt zum Truncus coeliacus vorliegt. Auch wenn auf Grund von Tumorinfiltration oder Thrombosen eine venöse Rekonstruktion der Vena mesenterica superior oder Pfortader nicht möglich ist, spricht man von lokal fortgeschritten. (NCCN, 2023). Bei Fernmetastasen geht man von einem nicht resektablen Befund aus, wobei es Studien zur Resektion von Oligometastasen beim PDAC gibt, die ein Vorteil bezüglich des Überlebens im Vergleich zur palliativen Therapie beschreiben (Hackert et al., 2017; Pausch et al., 2021).

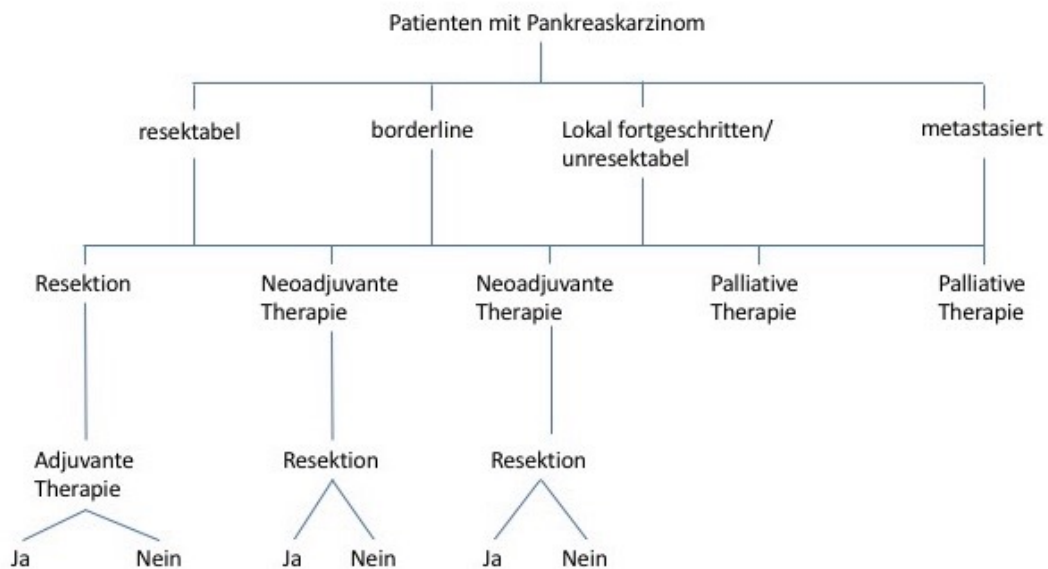


Abbildung 5 Therapiealgorithmus bei Pankreaskarzinom je nach Stadium modifiziert nach Gillen et al., 2010 und NCCN, 2021.

1.3.1 Operative Therapie

Die einzige kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom ist die Operation. Wobei nur bei 15-20% der Patienten bei Erstdiagnose ein resektabler Befund vorzufinden ist (Függer et al., 2019). Dabei gibt es je nach Lokalisation des Tumors verschiedene chirurgische Verfahren. Bei einem Tumor im Pankreas-Corpus oder Schwanz erfolgt eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie. Dagegen sind bei einer Lage des Tumors im Kopf in der Regel die Verfahren der Wahl 1. Eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (Traverso-Longmire), wenn keine Infiltration des Duodenums vorliegt, bei der eine Pankreaskopfresektion, eine Duodenumteilresektion, eine Gallenblasenresektion, Resektion von distalem Ductus choledochus und eine Lymphadenektomie erfolgt oder 2. Eine partielle Duodenopankreatektomie, auch Kausch-Whipple-Operation genannt, bei der der Kopf des Pankreas, ein Teil des Duodenums, die Gallenblase, ein Teil des Gallengangs und der distale Teil des Magens zusätzlich entfernt werden und eine Lymphadenektomie erfolgt. Dabei wird immer eine R0-Resektion angestrebt, bei der histologisch alle Ränder der Resektats ausschließlich tumorfreies Gewebe enthalten.

1.3.2 Chemotherapie und Radiatio

Zusätzlich wird die Operation meist mit einer Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie kombiniert, entweder neoadjuvant oder adjuvant oder beides. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhöht dabei die Chance auf eine R0-Resektion und bietet sich bei Patienten mit Risikofaktoren, borderline-resektablen Tumoren, resektablen Tumoren oder einer schlechten Prognose an (Versteijne et al., 2022). Dabei angewendet werden entweder FOLFIRINOX (5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) modifiziertes FOLFIRINOX, bei welchem im Vergleich zu FOLFIRINOX die Dosis der einzelnen Bestandteile variiert wird, um ein geringeres Nebenwirkungsprofil zu erreichen oder Gemcitabine in Kombination mit albumingebundenem (nab) Paclitaxel. Beim neoadjuvanten Konzept kann zusätzlich zur Chemotherapie in bestimmten Fällen, abhängig von klinischen Konstellationen, auch eine Radiatio angewendet werden.

Für die adjuvante Therapie nach Resektion sind sowohl entweder modifiziertes FOLFIRINOX, als auch Gemcitabine in Kombination mit Capecitabine als präferierte Therapie etabliert. Bei adjuvanter Therapie nach erfolgter neoadjuvanter Therapie orientiert sich das Chemotherapeutikum am Ansprechen auf das neoadjuvant eingesetzte Chemotherapeutikum.

Bei den meisten lokal sehr weit fortgeschrittenen Befunden oder einer Metastasierung ist eine kurative Operation meist nichtmehr möglich. In diesen Fällen ist das Therapiekonzept der Wahl eine palliative Chemotherapie, um die Überlebensdauer zu verlängern. Bei lokal fortgeschrittenem PDAC und gutem Allgemeinzustand ist die Therapie der Wahl FOLFIRINOX oder modifiziertes FOLFIRINOX oder Gemcitabine in Kombination mit Paclitaxel. Bei mittelgradig reduziertem Allgemeinzustand wird Capecitabine, Gemcitabine oder Gemcitabine mit Paclitaxel eingesetzt. Bei stark reduziertem Allgemeinzustand Capecitabine, 5-FU oder Gemcitabine. Bei metastasiertem PDAC wird ebenso nach Allgemeinzustand des Patienten unterschieden: Bei gutem Allgemeinzustand wird FOLFIRINOX, modifizierter FOLFIRINOX oder Gemcitabine mit Paclitaxel eingesetzt, bei mittelgradig reduziertem Allgemeinzustand Gemcitabine mit Paclitaxel und Capecitabine oder Gemcitabine allein angewandt. Bei stark reduziertem Allgemeinzustand setzt man Capecitabine, 5-FU oder Gemcitabine ein (NCCN, 2023). Sowohl bei der adjuvanten als auch bei der palliativen Therapie zeigt FOLFIRINOX bei einer besseren Überlebensrate, ein größeres und häufigeres Nebenwirkungsprofil als die Alternativtherapie mit Gemcitabine (Conroy et al., 2011; Conroy et al., 2018).

Eine Radiatio erhöht die Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion und tumorfreie Gefäßränder zu erzielen und trägt dazu bei, den lokalen Progress zu verzögern. Bei einem palliativen Konzept kann eine Radiatio zur Linderung von Schmerzzuständen oder obstruktiven Symptomen zusätzlich erfolgen. Bei resektablen und borderline-resektablen Tumoren kann eine neoadjuvante Radiatio in Kombination mit einer Chemotherapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Dies kann dazu beitragen eine R0-Resektion zu erzielen, dabei wird eine Dosis von 26 Gy in Fraktionen von 2,4 Gy bis zu 45-54 Gy in Fraktionen von 1,8-2,0 Gy angewendet. Auch eine adjuvante Therapie bei resezierten Befunden kann im Rahmen klinischer Studien Anwendung finden, zum Beispiel wenn keine R0-Resektion vorliegt, hierbei liegt die Bestrahlungsdosis zwischen 45-50,4 Gy

in Fraktionen von 1,8-2,0 Gy. Auch bei lokal fortgeschrittenen Befunden kann eine Radiatio zum Einsatz kommen, um einen lokalen Progress zu verzögern oder eine R0-Resektion zu ermöglichen. Eine palliative Radiatio wird zur Linderung von Schmerzen, Blutungen oder obstruktiven Symptomen angewendet (NCCN, 2023).

1.4 Problemstellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein Vergleich der Darstellung des PDAC im konventionellen CT vs. Im Spektral-CT. Weiterhin soll gezeigt werden, dass mittels CT-Bildgebung Aussagen bezüglich der Zellularität des PDAC möglich sind, was auf Prognose und Therapieplanung Einfluss haben könnte. Das Verhalten der entsprechenden Tumorregionen im konventionellen CT und Spektral-CT soll in Zusammenhang mit der Zellularität in den histopathologischen Präparaten gebracht werden. So wäre eine genauere Klassifikation bereits präoperativ non-invasiv möglich. Außerdem wird der Verlauf der Kontrastwerte der PDACs im Spektral-CT in der Verlaufsbildgebung der mit Chemotherapie behandelten Patienten untersucht. So könnte man Rückschlüsse auf Verhalten des Tumorgewebes unter Chemotherapie gewinnen.

Der Fokus meiner Arbeit liegt auf folgenden Fragestellungen:

1. Kann eine höhere Kontrastwertdifferenz (HU) zwischen Tumor und gesundem Gewebe in den MonoE 40 keV CT-Bildern des Spektral-CTs im Vergleich zu den konventionellen 70 keV CT-Bildern erreicht werden?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Zellularität im histopathologischen Befund und dem Kontrastwert (HU) in korrespondierenden ROIs (Regions of interest) innerhalb der PDACs im Spektral-CT?
3. Wie verhalten sich die Kontrastwerte in der Verlaufsbildgebung vor und nach einem ersten Chemotherapiezyklus bei palliativ behandelten Patienten? Lassen sich Unterschiede im MonoE 40keV Bild im Vergleich zum konventionellen Bild verbessert darstellen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign & Patientenkollektiv

In dieser monozentrischen Studie wurden die Daten für die vorliegende Arbeit retrospektiv aus Patientenakten und Bildmaterial des Universitätsklinikums Rechts der Isar in München gesammelt. Die Befunde wurden dabei aus digitalen Aufzeichnungen aus dem Klinikinformationssystem und PACS verwendet. Die Studie mit der Protokollnummer 180/17 wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität (TU) München genehmigt.

Es erfolgte ein Screening von 105 Patienten, bei denen im Zeitraum August 2016 bis Januar 2018 ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde und von denen ein Spectral-CT vorlag. Davon wurden 22 ausgeschlossen wegen unvollständiger CT-Bildgebung, 21 wegen Vorliegen von anderen Pathologien, 18 wegen keiner weiteren vermerkten Diagnostik oder Therapie, die vermutlich außer Haus stattfand oder vom Patienten abgelehnt wurde. Insgesamt wurden in einer ersten Kohorte 44 Patienten in die Studie aufgenommen, um konventionelles und monoenergetisches CT-Bild zu vergleichen. 14 davon erhielten eine Verlaufsbildgebung unter Chemotherapie, die außerdem weiter untersucht wurde. Hinsichtlich der Bestimmung der Tumorzellularität im Spektral-CT wurde zusätzliches Bildmaterial von weiteren Patienten bis März 2019 untersucht, sodass hinsichtlich dieser Fragestellung die Zahl der operierten Patienten insgesamt in einer zweiten Kohorte auf eine Zahl von 43 Patienten ausgeweitet werden konnte.

Als Ausschlusskriterien galt dabei:

- Fehlende Bildgebung bei Erstdiagnose
- Bereits begonnene Chemotherapie zum Zeitpunkt der ersten CT-Bildgebung
- Bioptischer Nachweis einer anderen Tumorentität: z.B. Gallengangskarzinom oder neuroendokriner Tumor.
- Unvollständige Bilddaten
- Unvollständige klinische Angaben zum weiteren Therapieverlauf

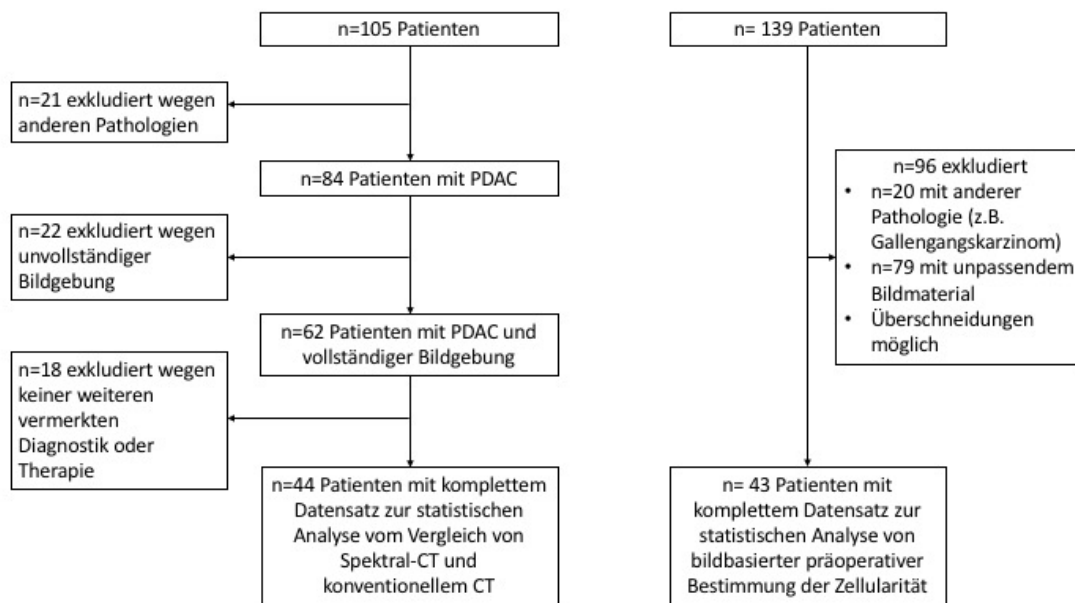


Abbildung 6 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Links für die Analyse bezüglich des Vergleichs von Spektral-CT und konventionellem CT, rechts für die Analyse zu Tumorzellularität in der präoperativen Bildgebung bei resektablem PDAC.

Insgesamt erfüllten in der ersten Kohorte 44 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Ausgewertet wurde passendes Bildmaterial von diesen 44 Patienten, bei denen im Zeitraum September 2016 bis Januar 2018 am Klinikum rechts der Isar ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde und die zu diesem Zeitpunkt eine Bildgebung im Spectral-CT erhalten hatten. Bei Patienten, die mehrere CTs zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf erhielten (zum Beispiel unter Chemotherapie), wurde auch dieses Verlaufsbildmaterial verwendet. So ergab sich bei 44 Patienten Bildmaterial von 67 CT-Bildern, die in der portalvenösen Phase untersucht wurden.

In der zweiten Kohorte erfüllten 43 Patienten die Einschlusskriterien, von denen CT-Bildmaterial und histopathologischer Befund im Zeitraum September 2016 bis März 2019 vorlag. Die Altersspanne der Patienten der ersten Kohorte reichte von 48 bis 92 Jahre, der Median lag bei 75,0 (SD: 10,6). Die Altersspanne der Patienten der zweiten Kohorte lag im Median bei 70,0 Jahren (SD: 9,8).

Folgende Parameter wurden bei den Patienten dabei erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Daten der CT-Bildgebungen und der Operation, Diagnose, letztes

Follow-Up/Todesdatum, Metastasen, CT-Phasen (nativ, arteriell, portal-venös), der pathologische Befund (T,N,M,R,G,V), Tumordurchmesser, Tumorart, ECOG-Stadium (falls bekannt), Tumormarker CA-19-9 im Verlauf (falls vorhanden), Therapieprocedere, Chemotherapeutikum und Dauer. Im Patientenkollektiv der operierten Patienten anhand des Präparats wurden zusätzlich Zellularität, QM-, Keratin81- und HNF- Status (teilweise) erfasst.

Nach Auswahl der passenden Bilddatensätze wurden die entsprechenden HU-Werte aus den entsprechenden Regionen gesammelt und je nach Patientenkollektiv mit dem pathologischen Befund korreliert oder im Verlauf betrachtet.

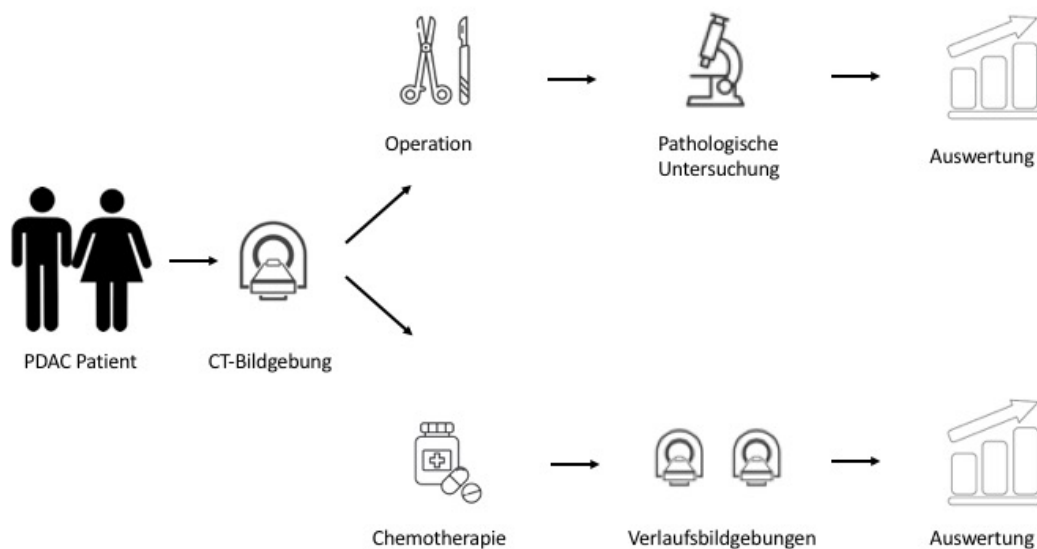


Abbildung 7 Vorgehen bei der Auswertung der Patientengruppen.

2.2 Durchführung von CT und Spectral CT

Alle Patienten dieser Studie erhielten eine CT-Bildgebung an einem Philips IQON Spectral CT Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande). Als Kontrastmittel

wurde Ultravist[®]-370 Bayer, 70 ml verwendet und danach 30 ml Kochsalzlösung injiziert. Die Bildgebung erfolgte in der venösen Phase 70 Sekunden nach Kontrastmittelgabe.

2.3 Erstellung spektraler Rekonstruktionen

Über das picture archiving and communication system (PACS-System) wurden die Bildreihen des spektralen Rohdatensatzes in axialer Schnitfführung der jeweiligen Patienten vor Resektion in den jeweiligen Phasen (arteriell, portalvenös und nativ) ausgewählt. Mit der Philips Intellispace Portal Software (Version 11.1) wurden sie auf 0,9 mm Schichtdicke als Batches gespeichert. Dabei konnten pro Phase 8 verschiedene Reihen rekonstruiert werden: 40 keV, 80keV, 120 keV, 160 keV und 200 keV, außerdem konventionell (entspricht 70 keV), Iod und virtual non contrast (VNC). Diese Bildserien wurden als Non-Dicom Dateien gespeichert und zur weiteren Verarbeitung exportiert.

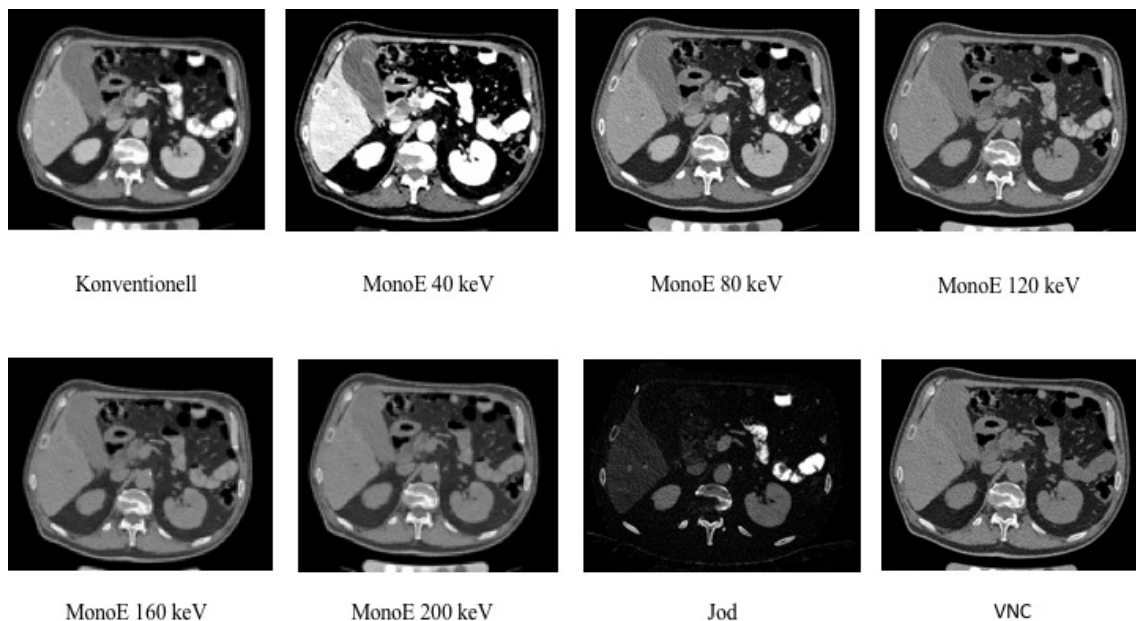


Abbildung 8 Darstellung der einzelnen Aufnahme Modalitäten konventionell (70keV), MonoE 40 keV, MonoE 80 keV, MonoE 120 keV, MonoE 160 keV, MonoE 200 keV, Jod und VNC mittels Beispielbildern.

2.4 Bildanalyse

Die weitere Bildanalyse erfolgte mittels der Software Horos. In Horos wurden die davor aus Intellispace Portal gespeicherten Bilddateien geladen und die ROIs kreisförmig mit einem Durchmesser von 5 mm gesetzt. So wurde jeweils eine ROI in die Rückenmuskulatur, in die Aorta (auf Höhe des Abgangs des Truncus Coeliacus), in die Portalvene, in gesundes Pankreasparenchym und in den Tumor selbst gelegt. Dies erfolgte sowohl für die arterielle, portalvenöse und native Phase als auch für die verschiedenen monoenergetischen Bildreihen. Dabei wurde auf eine gleiche axiale Schnitthöhe in den verschiedenen Modalitäten geachtet, um vergleichbare ROIs zu erhalten. Nach Möglichkeit wurden mehrere ROIs pro Tumor gesetzt um Heterogenität oder besondere Regionen, wie zum Beispiel die Nähe zu einem Gefäß genauer untersuchen zu können. Bei Tumoren mit nekrotischem Zentrum erfolgte eine ROI-Messung im vitalen Randbereich. Für den Bereich innerhalb einer ROI wurde automatisch der durchschnittliche HU-Wert angezeigt.

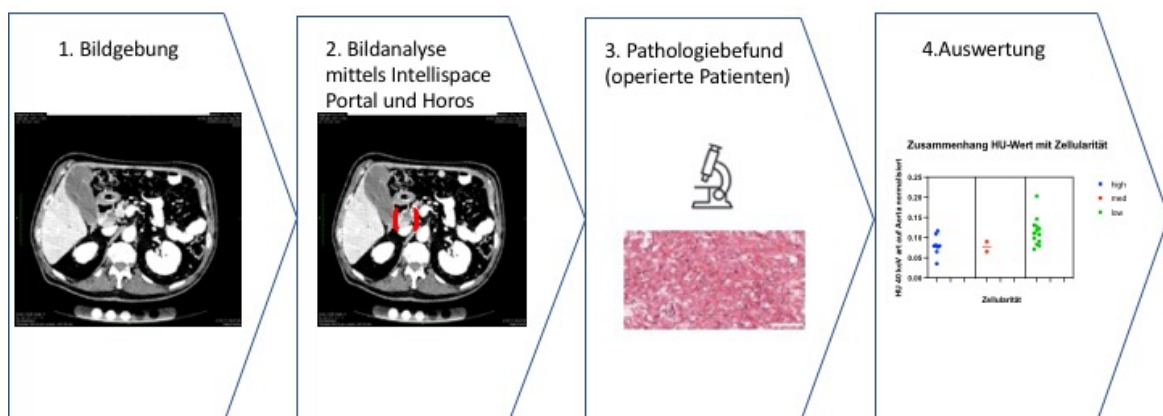


Abbildung 9 Überblick über die einzelnen Arbeitsschritte.

2.5 Pathologische Auswertung

Die Präparate wurden nach Aufbereitung mittels Fixierung und Einbettung geschnitten und in H & E Färbung gefärbt und zusammen mit erfahrenen Pathologen und Radiologen unter einem Zeiss Axioskop Lichtmikroskop betrachtet. Es wurde darauf geachtet so gut wie möglich auf die betreffende Region des Tumors zu fokussieren, die auch im Spektral-CT für die ROI ausgewählt wurde. Dies wurde in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Radiologen gewährleistet. Man orientierte sich dabei an Anschnitten von anatomischen, klar zu lokalisierenden Strukturen im Gewebe wie Gefäßen, Gallengang, Pankreasgang oder Duodenum und Milz. Eine identifizierte ROI von 1 mm^2 wurde dann mit einem 40x Objektiv nach Zellularität (high, med/intermediate, low), genetischen Markern (QM, Keratin 81, HNF) und Wachstumsverhalten: homogen oder heterogen eingeteilt. Low wurde dabei als weniger als 30% Tumorzellen pro ROI, med/intermediate als 30-70% Tumorzellen und high als mehr als 70% Tumorzellen definiert.

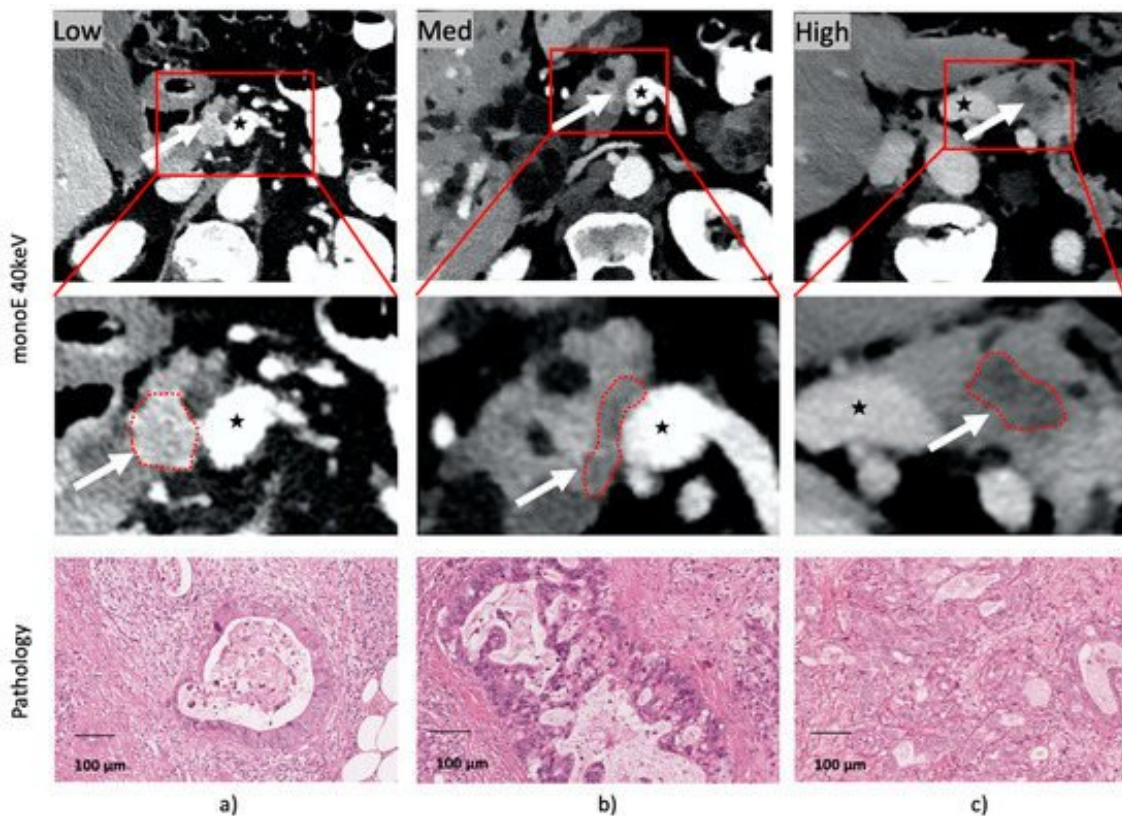


Abbildung 10 mit freundlicher Genehmigung aus Jungmann, F., Prediction of Tumor Cellularity in Resectable PDAC from Preoperative Computed Tomography Imaging (Jungmann et al., 2021): Zusammenschau der verschiedenen Zellularitäten (low, med/intermediate und high) des Tumorgewebes mit dem histopathologischen Schnittbild unter dem Mikroskop. Der Stern markiert die V. mesenterica superior.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Python 3.8.2 durchgeführt und dabei das zweiseitige Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde zum Vergleich der mittleren HU-Werte der Zellularitäts-Gruppen in den verschiedenen Bildgebungsmodalitäten durchgeführt. Eine Bonferroni-Korrektur wurde mit einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0,006$ durchgeführt.

Für die t-Test Berechnung wurde SPSS (Version 26) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich von konventionellen CT und MonoE 40keV Bildern

ROIs wurden in der jeweils gleichen Schicht in den konventionellen (70keV), 40 keV, 80 keV, 120 keV, 160 keV, 200 keV und Jod Map CT Bildern gesetzt und der HU-Wert gemessen. Regionen innerhalb des Tumors und im gesunden Pankreasparenchym wurden dabei untersucht. Das MonoE 40 keV zeigte die höchsten HU-Werte im Vergleich zu den anderen Sequenzen (70keV – 200 keV), auch im Vergleich zur konventionellen CT-Bildgebung mit 70 keV (in gesundem Parenchym $96,22 \pm 19,41$ (70keV) vs. $251,38 \pm 58,12$ (40keV), $n=67$ mit einem t-Wert von $-30,68$ bei $p<0,001$ und im Tumorgewebe $70,19 \pm 17,95$ (70 keV) vs. $160,55 \pm 54,79$ (40keV), $n=67$ mit einem t-Wert von $-19,24$ bei $p<0,001$). Was für die Erkennung von Tumoren aber die entscheidende Rolle spielt, ist eine bessere Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe zu erreichen. Es zeigte sich die größte Differenz in der MonoE 40 keV Sequenz ($102,387 \pm 53,252$, $n=67$) im Vergleich zur Differenz im konventionellen Bild ($30,254 \pm 17,946$, $n=67$) mit einem t-Wert von $-15,250$ bei $p<0,001$. Das bedeutet, dass im MonoE 40keV Bild der höchste Kontrast zwischen erkranktem und gesundem Pankreasgewebe besteht.

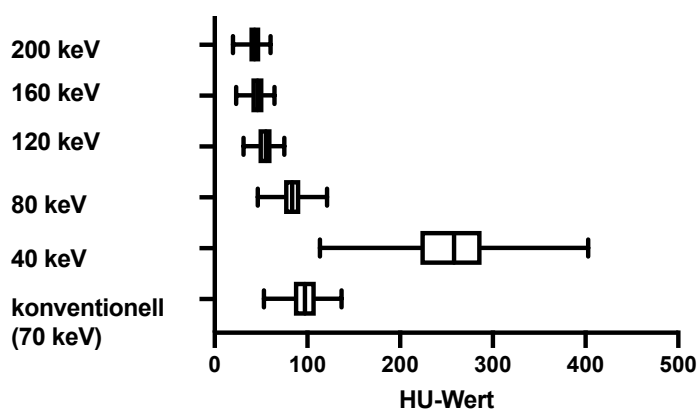


Abbildung 11 Vergleich der HU-Werte (p.v.) zwischen gesundem Pankreasparenchym in den verschiedenen keV Werten des Spektral-CTs. Die mittleren HU-Werte in der entsprechenden ROI sind signifikant höher in den MonoE 40keV Bildern als in den konventionellen Bildern (70keV) ($p<0,001$).

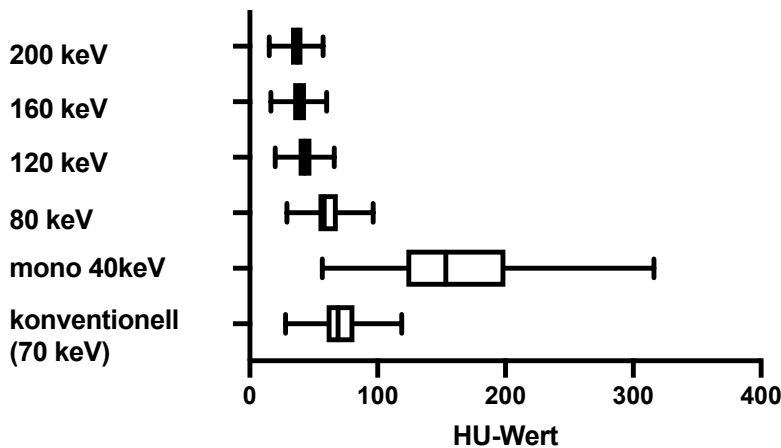


Abbildung 12 Vergleich der HU-Werte (p.v.) zwischen Tumorgewebe in den verschiedenen keV Werten des Spektral-CTs. Die mittleren HU-Werte in der entsprechenden ROI sind signifikant höher in den MonoE 40keV Bildern als in den konventionellen Bildern (70 keV) ($p < 0,001$).

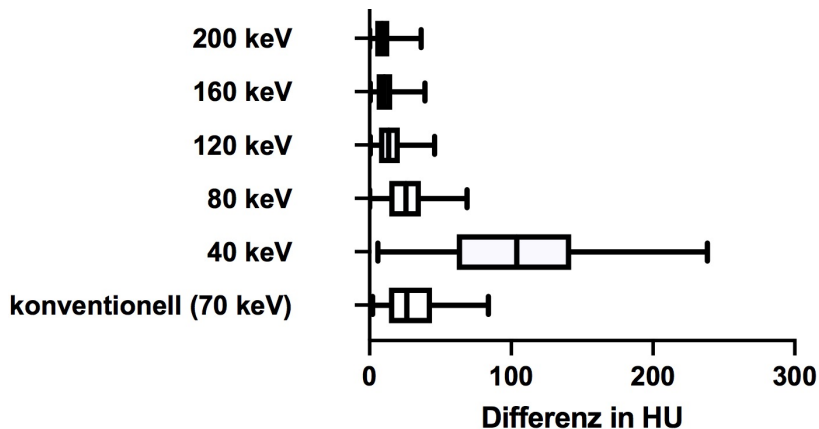


Abbildung 13 Vergleich der HU-Wert Differenzen zwischen gesundem Pankreasparenchym und Tumorgewebe in den verschiedenen Sequenzen. Dabei zeigt das MonoE 40 keV Bild die höchste Differenz und somit den höchsten Kontrast zwischen gesundem und erkranktem Pankreasgewebe.

	Konventionelles CT mittlerer HU-Wert und SD	MonoE 40keV mittlerer HU-Wert und SD
Gesundes Parenchym	96,22 ± 19,41	251,38 ± 58,12
Tumor	70,19 ± 17,95	160,55 ± 54,79

	Mittlerer Differenz und SD in konventionellem CT-Bild (in HU)	Mittlerer Differenz und SD in MonoE 40keV CT-Bild (in HU)
Differenz zwischen gesundem und Tumorgewebe	30,254 ± 17,946	102,387 ± 53,252

	Bildgebung	T-Statistik	p-Wert
Differenz zwischen gesundem und Tumorgewebe	Konventionelles vs. MonoE 40keV Bild	-15,250	< 0,001

Tabelle 1 T-Test für die Differenz zwischen gesundem Gewebe und Tumor in konventionellem und MonoE 40keV CT-Bild

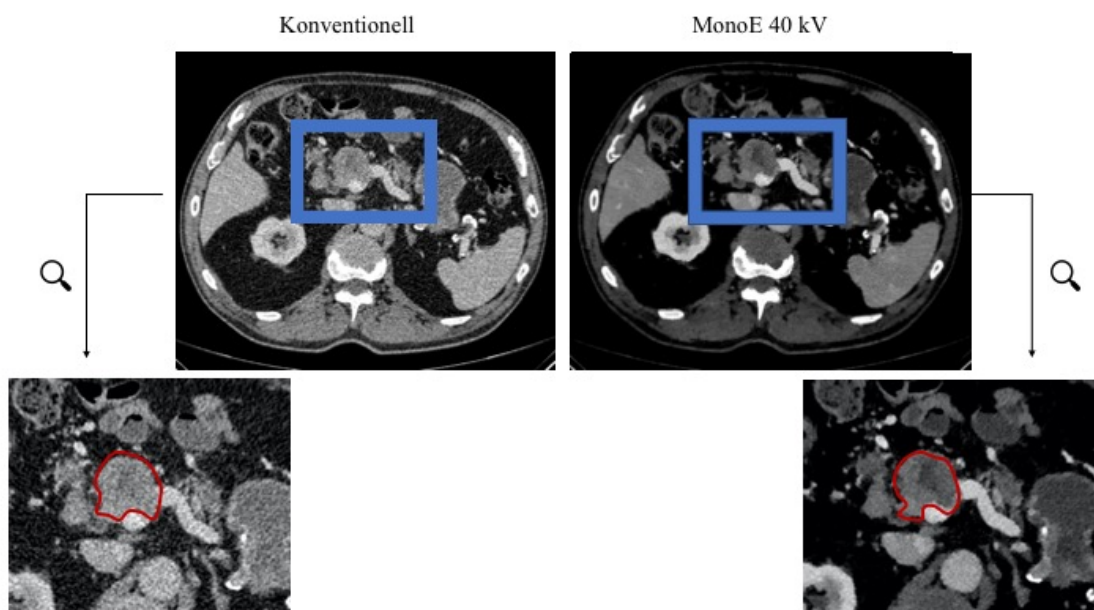


Abbildung 14 Gegenüberstellung konventioneller und MonoE 40keV CT-Beispielsbilder, die das Pankreas mit Tumor (rot) abbilden.

3.2 Zusammenhang Pathologiebefund und Kontrastwerte

Nach Messung der HU-Werte in Tumorregionen wurden die Präparate histopathologisch untersucht und anhand der Zellularität in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: low, med/intermediate und high. Auf die Aorta normalisierte HU-Werte und Zellularität wurden miteinander korreliert. Dabei wurden das Kontrastverhalten von konventioneller, 40keV und Jod Map Bildgebung dargestellt.

Wie in Abbildung 15 zu sehen, gibt es nur geringe Überschneidungen zwischen den Kontrastwerten der jeweiligen Zellularitäten in allen drei dargestellten Bildgebungsmodalitäten.

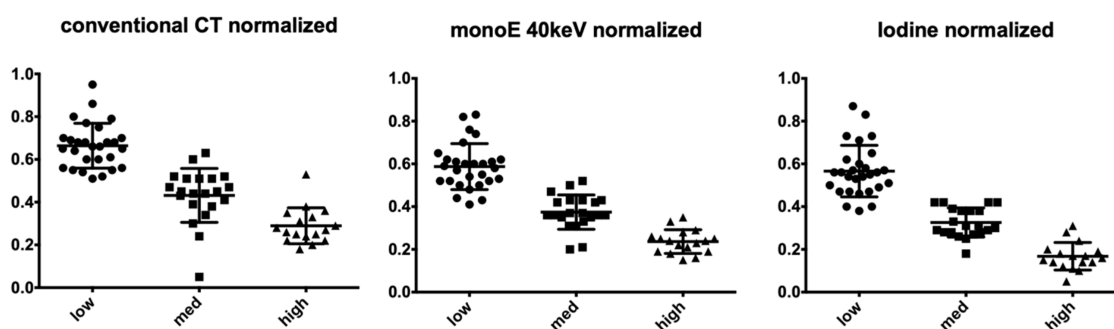


Abbildung 15 HU-Werte und Jod Konzentration im Tumor in konventionellem CT, MonoE 40 keV CT und Jod Map, aufgeteilt nach den jeweiligen Zellularitäten. Dabei zeigen in allen Darstellungen tendenziell die Tumore mit niedriger Zellularität höhere HU-Werte, Tumore mit hoher Zellularität geringe HU-Werte mit nur wenigen Überschneidungsbereichen.

Cellularity	Conventional CT Mean Normalized HU (95%-CI)	monoE 40keV CT Mean Normalized HU (95%-CI)	Iodine Map Mean Normalized Iodine Concentration (95%-CI)
Low cellularity	0.66(0.62–0.70)	0.59 (0.55–0.63)	0.57 (0.52–0.61)
Intermediate cellularity	0.43 (0.37–0.49)	0.37 (0.34–0.41)	0.33 (0.29–0.36)
High cellularity	0.29 (0.24–0.33)	0.24 (0.21–0.27)	0.17 (0.13–0.20)

Tabelle 2 Mittlere normalisierte HU-Werte und das 95%-Konfidenzintervall nach low, med/intermediate und high Regionen in konventioneller, monoE 40 keV und Jod Map Bildgebung. Eine niedrige Zellularität zeigt in sowohl konventionellem, monoE 40 keV, als auch Iod Map Bild im Mittel die höchsten HU-Werte, eine hohe Zellularität wiederum die geringsten.

Eine Varianzanalyse (ANOVA) zeigte signifikante Unterschiede zwischen allen Zellularitäts-Gruppen und in allen Bildgebungsmodalitäten, wie in Abbildung 22 dargestellt. Weiterhin wurden T-Tests zwischen den verschiedenen Zellularitäten in den verschiedenen Bildgebungsmodalitäten durchgeführt. Eine Bonferroni-Korrektur wurde mit einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0,006$ durchgeführt, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Reconstruction	Cellularity Level	T Statistic	p-Value
Conventional CT	Low vs. intermediate	6.84	<0.001
	Low vs. high	13.46	<0.001
	Intermediate vs. high	4.40	<0.001
MonoE 40 keV CT	Low vs. intermediate	7.03	<0.001
	Low vs. high	11.76	<0.001
	Intermediate vs. high	5.35	<0.001
Iodine maps	Low vs. intermediate	7.66	<0.001
	Low vs. high	12.3	<0.001
	Intermediate vs. high	5.98	<0.001

Tabelle 3 T-Test für die normalisierten Werte der jeweiligen Tumor-Zellularitäten in konventionellem, monoE 40keV und Jod Map Bild.

Reconstruction	F-Value	p-Value
Conventional CT	73.01	<0.01
MonoE 40 keV CT	76.21	<0.01
Iodine maps	88.86	<0.01

Tabelle 4 F-Statistik der normalisierten Werte für die jeweiligen Tumor-Zellularitäten in konventionellem, monoE 40keV und Jod Map Bild mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

Sowohl HU-Wert als auch Jod-Konzentration unterschieden sich zwischen den einzelnen Zellularitäten. Dies traf in der konventionellen, der MonoE 40keV, als auch der Jod-Map zu. Allerdings konnte auf Grund des besseren Kontrastwertverhaltens das MonoE 40keV Bild dem konventionellen vorgezogen werden. Das entspricht auch den aufgeführten Ergebnissen unter 3.1.

3.3 Veränderung der Kontrastwerte unter Chemotherapie

Auf Grund des sehr kleinen Patientenkollektivs erfolgt in diesem Teil der Ergebnisse nur eine rein deskriptive Darstellung.

3.3.1 Therapie mit Folfirinnox

Betrachtet wurde die Verlaufsbildgebung in MonoE 40 keV der palliativ oder neoadjuvant mit dem Chemotherapeutikum Folfirinnox behandelten 5 Patienten. Dabei ist der Kontrastwert einer ROI im Tumorgewebe gegen die Zeitpunkte vor und nach Chemotherapie aufgetragen. Im Vergleich werden dabei sowohl die portalvenöse als auch die arterielle Phase dargestellt, beide jeweils auf die Aorta normalisiert.

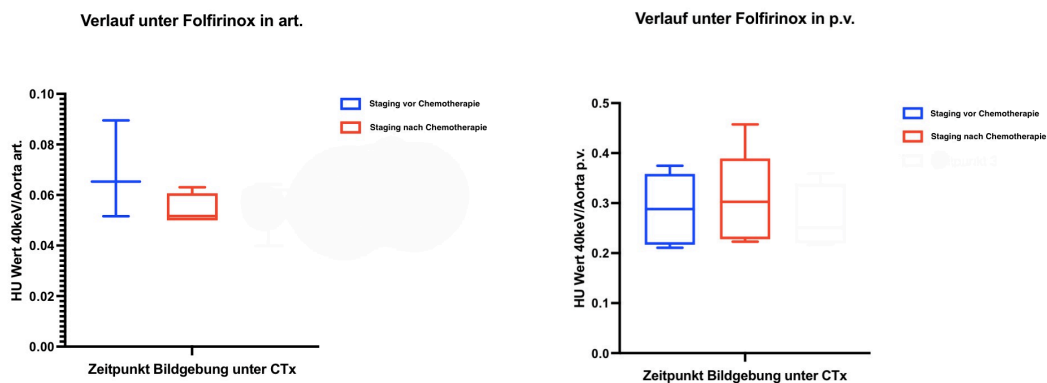


Abbildung 16 Mittelwert und Standardabweichung an den verschiedenen Zeitpunkten unter Folfirinnox-Therapie. Die verschiedenen Farben zeigen die verschiedenen Zeitpunkte vor und nach Chemotherapie.

3.3.2 Therapie mit Gemcitabine und Paclitaxel

Betrachtet wurde wie unter 3.3.1 schon unter Folfirinox nun die Verlaufsbildgebung der palliativ mit Gemcitabine in Kombination mit Paclitaxel behandelten 9 Patienten. Genauso wurden auch hier die Kontrastwerte der ROIs im Tumor gegen die Zeitpunkte der Bildgebung, also dem Staging vor und nach Chemotherapie aufgetragen. Das erfolgte sowohl für die portalvenöse als auch arterielle Phase.

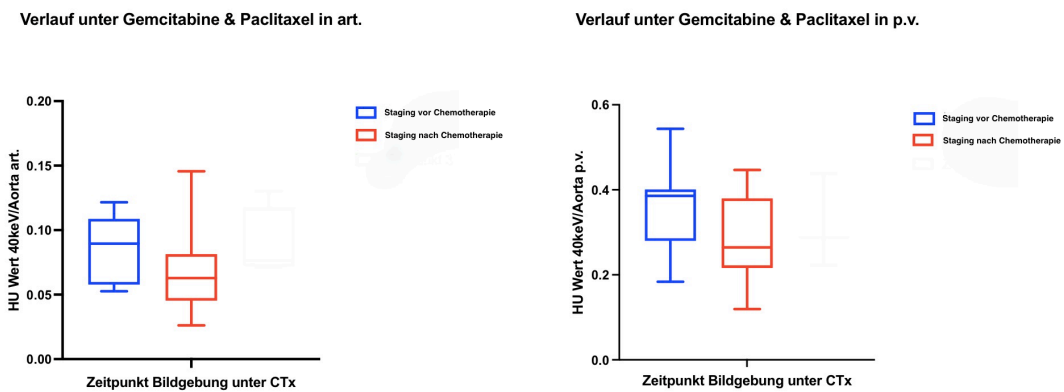


Abbildung 17 Mittelwert und Standardabweichung an den verschiedenen Zeitpunkten unter Gemcitabine- und Paclitaxel-Therapie. Die verschiedenen Farben zeigen die verschiedenen Zeitpunkte vor und nach Chemotherapie.

Des Weiteren wird analog zu den Ergebnissen von 3.1 auch eine verbesserte Darstellung der Änderung der HU-Werte in der Verlaufsbildgebung vor und nach Chemotherapie im MonoE 40keV CT-Bild im Vergleich zum konventionellen CT gezeigt, die HU-Differenz von prä- zu posttherapeutischem Bild ist im 40 keV CT-Bild deutlicher zu sehen.

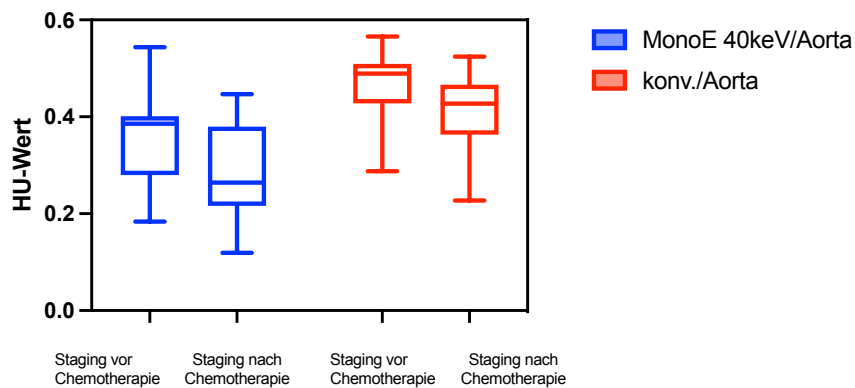


Abbildung 18 Darstellung der Verlaufsbildgebung unter Gemcitabine und Paclitaxel von MonoE 40 keV und konventionellem CT in portalvenöser Phase. Vergleich bezüglich der Änderung der HU-Werte in der CT-Bildgebung prä- und post Chemotherapie.

4. Diskussion

4.1 Hintergrund

Um eine Verbesserung der Prognose des Pankreaskarzinoms zu erreichen ist es notwendig diesen Tumor differenzierter zu betrachten und auf die Heterogenität des PDAC weiter einzugehen, um so die Therapie zu optimieren. In den histopathologischen Schnitten ist es möglich, sowohl die Zellularität des Tumors zu beschreiben als auch das Stroma nach Anteil seiner Bestandteile einzuteilen. Diese Subtypisierung hat prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens der Patienten. Momentan ist es möglich mittels invasiver Diagnostik die Zellularität des PDAC festzustellen, nämlich durch Operation oder Biopsie und eine darauffolgende Untersuchung des Präparats. Hier wäre eine nicht-invasive Diagnostik vorzuziehen, um so Patienten schon präoperativ hinsichtlich Zellularität und Prognose ihres Tumors einteilen zu können. Außerdem ließe sich so im Vergleich zu einer Biopsie der vollständige Tumor, anstelle eines Tumoranteils analysieren. Die CT-Bildgebung als Diagnostik der Wahl entwickelt sich stetig weiter und so ist durch das Spektral-CT eine Diagnostik mit besserer

Abgrenzbarkeit und Charakterisierung von verschiedenen Geweben anhand ihrer Dämpfungseigenschaften verfügbar, was eine genauere Diagnostik non-invasiv und präoperativ möglich macht. So können im Spektral-CT bereits präoperativ weitere Spezifizierungen bezüglich der Zellularität getroffen werden. Auch kann man die Ergebnisse dieser operierten Patienten, von denen eine histopathologische Untersuchung vorliegt und eine CT-Bildgebung mit der Zellularität verglichen wurde, übertragen auf Patienten, die primär keine Operation erhalten sollen, also die in erster Linie mit einem Chemotherapeutikum behandelt werden. Die Einteilung der Zellularität nach low, med/intermediate und high beschreibt wie viele Tumorzellen, aber auch wie viel Stroma der Tumor enthält. Der Stromaanteil und die Zusammensetzung wiederum haben Einfluss auf das Therapieansprechen unter Chemotherapie. Dabei ist allerdings noch nicht geklärt, wie genau sich das Stroma auf die Prognose auswirkt (Cannon et al., 2018), (Jiang et al., 2020). So könnte, natürlich unter Berücksichtigung von anderen Parametern wie Metastasen oder Allgemeinzustand der Patienten, eine spezifischere Therapieplanung unter Berücksichtigung der Zellularität möglich sein. Dies kann Prognose und Überleben verbessern. Deshalb ist es auch von Relevanz das Verhalten des Tumors im Spektral-CT unter Chemotherapie im Verlauf zu untersuchen.

4.2 Ergebnis der Studie und Einordnung in die Literatur

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von Patienten mit PDAC untersucht, die im Untersuchungszeitraum September 2016 – März 2019 ein Spektral CT am Klinikum Rechts der Isar erhielten. Es wurde die Fragestellung nach einer Korrelation von Zellularität und HU-Wert im Spektral-CT untersucht, das Verhalten des Pankreasparenchyms im Spektral-CT vor und nach Chemotherapie betrachtet und zusätzlich wurde Bildmaterial von konventionellem CT-Bild und monoenergetischem 40 keV CT-Bild verglichen.

Nach Messung der HU-Werte der ROIs im Tumorparenchym in Horos, wurden diese beim Kollektiv der operierten Patienten in Korrelation mit den Zellularitäten der histopathologischen Subtypen gesetzt. Beim Kollektiv der unter Chemotherapie stehenden Patienten wurden die HU-Werte vor und nach

Chemotherapiezyklus von konventionellem und monoE 40 keV CT-Bildern dargestellt.

Ähnliche Studien zur Subklassifikation des Pankreaskarzinoms und Verhalten unter Chemotherapie sind in der Literatur zu finden, in deren Kontext auch diese Studie einzuordnen ist. Auf diese soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

4.2.1 Vorteile des Spektral-CTs gegenüber dem konventionellen CT

Lohöfer et al. untersuchte die verbesserte Darstellung der Spektral-CT Bildgebung im Vergleich zum konventionellen CT bei HNO-Tumoren (Lohofer et al., 2018). Dafür wurden CT-Bilder in portalvenöser Phase von 39 Patienten verwendet und die HU-Werte sowohl in gesundem als auch Tumorgewebe im HNO-Bereich (Pharynx und Mundhöhle) verglichen. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen einem durchschnittlich höheren mittleren HU-Wert in Tumorgewebe (237.7 ± 9.5 vs. 110.3 ± 3.2 , $n = 39$) und gesundem Parenchym (113.7 ± 4.8 vs. 66.2 ± 2.5 , $n = 39$; $p < 0.0001$) des MonoE 40 keV Bildes im Vergleich zum konventionellen CT-Bild. Lohöfer et al. zeigte analog unserer Arbeit eine verbesserte Darstellung in MonoE 40keV Bild im Vergleich zum konventionellen 70keV Bild bei Tumoren in Pharynx und Mundhöhle. Lohöfer et al. verzichtete dabei auf eine Darstellung der HU-Werte von 80keV – 200keV und setzte den Fokus auf MonoE 40keV, konventionelles Bild und Jod Map. Lohöfer et al. untersuchte außerdem eine verbesserte Identifikation von Gefäßen und Tumorrändern im Dual-Layer Spektral-CT. In allen Punkten konnte hier eine bessere Darstellung im Dual-Layer Spektral-CT im Vergleich zum konventionellen CT verzeichnet werden. Die Ergebnisse von Lohöfer et al. zeigen also ebenso wie diese Studie, dass das Dual-Layer Spektral-CT dem konventionellen CT durch eine bessere Kontrastdarstellung in der Diagnostik überlegen ist. Auch wäre zur Tumorentität des PDAC eine weitere Untersuchung bezüglich Tumorrändern und Gefäßdarstellung interessant, da ähnlich wie im Kopf-Hals-Bereich auch in der Region des Pankreas wegen der unmittelbaren Nähe zu arteriellen Gefäßen eine Gefäßinfiltration und damit Beurteilung und Prognose hinsichtlich Operabilität der Tumore eine große Rolle spielt.

El Kayal et al. untersuchten in ihrer Studie, ob das Spektral-CT zu einer verbesserten subjektiven und objektiven Bewertung von Pankreasläsionen beitragen kann (El Kayal et al., 2019). Dabei erfolgte bei 61 Patienten eine subjektive Bewertung von Pankreasläsionen durch zwei Radiologen anhand von Bildqualität, Auffälligkeit der Läsion und diagnostischer Sicherheit nach 5-Punkt Likert-Skala. Ebenso erfolgte eine objektive Analyse der Läsionen ähnlich zu unserer Studie anhand der Differenz der HU-Werte von gesundem und auffälligem Pankreasparenchym. Eine Bildanalyse erfolgte an polyE- und monoE-Bildern, VNC, ID, Zeff Serie und IO-Bild in portalvenöser Phase. Es wurden Pankreasläsionen verschiedener Dignität untersucht, maligne ebenso wie benigne Läsionen, dabei erfolgte eine Einteilung in PDAC, zystische Läsionen, hyperdense Läsionen, hypodense Läsionen und isodense Läsionen. Eine Bestätigung der vermuteten Läsion erfolgte mittels Histopathologie, Ultraschall oder follow-up CT. Die Ergebnisse der subjektiven Analyse zeigten eine signifikant erhöhte diagnostische Sicherheit in monoE CT-Bildern in niedrigen keV-Werten und Iod Map im Vergleich zu polyE CT-Bildern. Die Ergebnisse der objektiven Analyse zeigten die höchsten Contrast-to-Noise-Ratio Werte von Pankreasläsion zu umgebendem Gewebe bei niedrigen monoE keV Sequenzen. Außerdem zeigte sich eine signifikante Differenz der Kontrastwerte von zystischen im Vergleich zu nicht-zystischen Läsionen und hyperdensen im Vergleich zu hypodensen Läsionen. Während wir in unserer Studie ausschließlich das PDAC in der Bildgebung untersuchten, schloss El Kayals Studie auch weitere Läsionen des Pankreas ein. Im Vergleich zu unserer Studie wertete El Kayal außerdem neben der HU-Differenz zwischen Pankreasläsion und gesundem Pankreasparenchym auch subjektive Bewertungskriterien der untersuchenden Radiologen aus. Letztendlich aber zeigen beide Studien, dass das Spektral-CT im monoE 40keV Bild eine verbesserte Darstellung und Diagnostik ermöglicht.

4.2.2 Bildbasierte präoperative Bestimmung der Zellularität

Heid et al. analysierten Zellularität und ADC-Werte von MRT Bildern sowohl an Patienten als auch am Mausmodell (Heid et al., 2017). Zum einen wurden 96 Patienten unizentrisch am Klinikum Rechts der Isar München hinsichtlich des Überlebens abhängig von der Zellularität ihres Tumors untersucht. Bei 21 Patienten wurde der präoperative MRT-Befund bzw. der ADC-Wert des Tumors mit der Zellularität korreliert. Dabei wurde auch nach high, med/intermediate und low, jeweils nach den gleichen Tumorzellanteilen analog zu unserer Studie eingeteilt.

Es ergab sich eine negative Korrelation der ADC-Werte und der Zellularität von $r = -0.79$ und eine positive Korrelation von ADC-Wert und Stroma von $r = 0.77$. Im Mausmodell ergab sich sogar eine noch stärkere negative Korrelation von ADC-Wert und Tumor Zellularität von $r = -0.84$ 5 und eine positive Korrelation von ADC-Wert und Stroma von $r = 0.77$. Auf diese Studie ist deshalb besonders einzugehen, da sie in Vorgehen und Einteilung unserer sehr ähnlich ist. So wird ebenso wie in unserer Studie eine Einteilung der Zellularität nach low, med/intermediate und high nach den gleichen Merkmalen getroffen. Auch das Verhalten von ADC-Wert bzw. HU-Wert und Zellularität ist ähnlich. So korrelieren diese Werte beide invers mit der Zellularität. Das MRT ist grundsätzlich gut, um Weichgewebe darzustellen. Es eignet sich gegenüber dem CT besser um Pankreasparenchym genauer zu untersuchen, jedoch hat eine CT-Bildgebung grundsätzlich eine breitere Verfügbarkeit. Außerdem ist gerade das Spektral-CT, wie in unserer Studie verwendet, dem konventionellen CT in der Abgrenzung und Charakterisierung von Gewebe überlegen.

Koay et al. untersuchten den Zusammenhang von HU-Wert in der Grenzregion des PDAC in CT-Bildern und Zellularität mittels Einteilung nach q-delta (Koay et al., 2018). Dabei teilt die Klassifikation q-delta die PDACs in Subtypen hinsichtlich ihrer Beschaffenheit an der Grenze zum gesunden Pankreasparenchym ein. Dabei wird die Differenz zwischen HU-Wert in gesundem Gewebe und HU-Wert im Tumorgewebe an der Grenzregion bestimmt. Eine HU-Differenz von ≥ 40 HU entspricht der Einteilung nach einem high delta Tumor und eine HU-Differenz von < 40 entspricht einem low delta Tumor.

Weiterhin werden Resektate nach dieser Einteilung histopathologisch untersucht, dabei zeigen die high delta Tumore im Vergleich zu den low delta Tumoren weniger Stroma (high: $26\% \pm 10\%$, low: $40\% \pm 5\%$) und mehr maligne Zellen, sind aggressiver und zeigen ein schlechteres Überleben. Histopathologisch analysierte PDAC-Resektate wurden dabei mit den entsprechenden CT-Bildern in Zusammenhang gebracht. Der delta-Wert ergab sich, indem die Differenz aus dem durchschnittlichen HU-Wert in Tumor und HU-Wert im gesunden Parenchym gebildet wurde. Dabei wurde ein cut-off Wert zwischen high und low von 40 HU bestimmt. Dieser Wert erwies sich sowohl für die arterielle als auch die portalvenöse Phase der Bildgebung als der signifikanteste Wert. Dabei wurde die Klassifikation an 12 Patienten entwickelt, die eine präoperative CT-Bildgebung erhielten und deren Resektate anschließend analysiert wurden. In dieser Studie ist die Methodik mit histopathologischer Auswertung und CT-Bildgebung unserer sehr ähnlich. Es wird zwar kein Spektral-CT eingesetzt, jedoch das CT für die präoperative Bildgebung gewählt, was im diagnostischen Flow etabliert ist. Im Vergleich zu unserer Studie liegt der Fokus der Bildgebung auf der Grenzregion zwischen gesundem und erkranktem Parenchym, wohingegen wir uns eine Region im Tumor suchten, welche mit einem histopathologischen Schnittbild korreliert werden konnte, wodurch ein sehr genaues Zuordnen von CT-Bild und histopathologischem Schnittbild erfolgen konnte. Bei der histopathologischen Einteilung wurden in unserer Studie ausgehend vom Anteil der Tumorzellen drei Gruppe unterschieden: low, med/intermediate und high. Koay et al. hingegen trifft dabei eine Einteilung anhand des Stromaanteils in nur zwei Gruppen. Letztendlich aber versuchen beide Studien deutlich zu machen, dass eine weitere Unterscheidung PDAC-Subtypen sowohl histopathologisch als auch durch ein CT bzw. Spektral-CT möglich und notwendig ist.

Li et al. untersuchten bei 54 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (PNENs) die unterschiedliche Darstellung von low-grade und non low-grade Tumoren anhand der HU-Werte im Spektral-CT (Li et al., 2021). Dabei wurden PNENs anhand ihres Grades 1-3, dessen Einteilung sich an der Ki-67 Expression und Mitoserate orientiert in low-grade (G1) und non low-grade (G2 und G3) eingeteilt. Es wurde Bildmaterial sowohl in arterieller als auch portalvenöser Phase jeweils von 40-140 keV gesammelt und die HU-Werte in

ROIs mit größtmöglichem Durchmesser gemessen. Neben den HU-Werten wurden auch weitere Merkmale wie beispielsweise Größe, Kalzifizierung und Dilatation des Pankreasganges bei low-grade und non low-grade Tumoren gemessen. Li et al. verglichen dabei vor allem das Verhalten der HU-Werte von low-grade und non low-grade PNENs in arteriellem und portalvenösem Bild, während bei uns eine Gegenüberstellung der HU-Werte der verschiedenen Zellularitäten im konventionellen, MonoE 40 keV und Jod Map in der portalvenösen Phase erfolgte. Auch Li et al. stellten eine größere Differenz der HU-Werte bei niedrigen keV-Werten im Vergleich zu hohen keV-Werten zwischen low-grade und non low-grade Tumoren fest. Auch wenn es sich in der Studie von Li et al. um neuroendokrine Tumore des Pankreas handelte und nicht um PDACs wie in unserer Studie, zeigen beide Studien, dass eine non-invasive, präoperative Differenzierung der verschiedenen Tumorentitäten anhand der HU-Werte möglich ist. Li et al. kommt zu dem Schluss, dass eine Kombination aus qualitativen und quantitativen Merkmalen die beste Aussage und Prognose hinsichtlich Grading und Operationsplanung gibt. Auch in unserer Studie könnten noch weitere Merkmale beim PDAC untersucht werden, um zu bestimmen, ob eine Kombination der HU-Werte mit weiteren qualitativen und quantitativen Merkmalen die Aussagen bezüglich Operationsplanung und Prognose noch weitere verbessern würde.

Zaid et al. etablierten in Ihrer Studie eine sowohl qualitative als auch quantitative Einteilung des PDACs (Zaid et al., 2020). PDACs wurden in low delta und high delta Tumore eingeteilt, dies erfolgte in prätherapeutischen CT-Bildern anhand der Grenze von Tumorgewebe zu gesundem Parenchym, Ausmaß und Form, was in auffällig (high delta) und unauffällig (low delta) eingeteilt wurde. Anhand dieser qualitativen Einteilung bei 101 Patienten etablierten Zaid et al. ein Machine Learning Model, welches die Tumore anhand voxelbasierter Anreicherung einteilte.

Die histopathologische Schnittbildgebung der Tumore wurde nach Stroma und Zelldichte eingeteilt. Bei Korrelation der Ergebnisse zeigte sich, dass die low delta Tumore wenig Tumorzelldichte und viel Stroma beinhalteten im Vergleich zu den high delta Tumoren, die wenig Stroma und eine hohe Tumorzelldichte vorwiesen. Auch zeigten die Patienten mit low delta Tumoren ein durchschnittlich längeres Überleben als solche mit high delta Tumoren.

In dieser Studie geht es im Vergleich zu unserer weniger um das genaue Zuordnen von Histologie und HU-Wert im CT in spezifischen Regionen, sondern primär um die Etablierung eines Machine Learning Modells, welches die Tumore in ihrer Gesamtheit erfasst und dabei zwischen low und high delta Tumoren unterscheiden konnte. Außerdem verwendeten Zaid et al. als Diagnostik ein konventionelles CT während in unserer Studie mit Bildern des Spektral-CTs gearbeitet wird. Bei Zaid et al. erfolgte analog eine Einteilung anhand der Anreicherung im CT und der Zellularität beziehungsweise dem Stromanteil. Anstelle des HU-Werts in den spezifischen ROIs in zweidimensionaler Ebene wird hier dreidimensional mit Anreicherung der Voxel die Gesamtheit des Tumors untersucht. Auch wenn die Einteilung zwischen Zaid et al. und unserer Studie unterschiedlich ist, nämlich low, med/intermediate und high und low delta und high delta, zeigen letztendlich beide Studien, dass eine weitere Unterscheidung der PDACs im CT orientiert an der Zellularität möglich ist, sowohl in der konventionellen Bildgebung als auch im monoE 40 keV CT-Bild.

Salinas-Miranda et al. untersuchte in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen den molekularen Subtypen bei PDAC und einem CT-basierten prognostischen Radiomic Score (Rad-Score) (Salinas-Miranda et al., 2022). Bei 122 Patienten mit PDAC wurde eine prätherapeutische Bildgebung mittels CT durchgeführt. Außerdem wurden ebendiese PDACs in molekulare Subtypen orientiert an Collisson et al. in quasimesenchymal und non-quasimesenchymal (Collisson et al., 2019; Collisson et al., 2011), orientiert an Bailey et al. in squamous und non-squamous (Bailey et al., 2016) und nach Moffitt et al. in basal-like und classical (Moffitt et al., 2015) zusammengefasst. Die Tumore wurden anhand ihres Rad-Scores mit einem cut-off Wert von 0,029 in high und low Rad-Score Gruppen eingeteilt. Salinas-Miranda et al. korrelierten Rad-Score und molekularen Subtyp, auch bestimmten Salinas-Miranda et al. die Prognosefähigkeit von Rad-Score und Subtyp bezüglich Overall Survival (OS). Dabei wurde eine Korrelation eines hohen Rad-Scores mit dem squamous Subtyp und der schlechtesten Prognose und eine Korrelation ($r=0,29$) von einem niedrigen Rad-Score mit dem non-squamous Subtyp und einer besseren Prognose gezeigt. Ebenso wie in unserer Studie zeigten Salinas-Miranda et al., dass bereits eine prätherapeutische genauere Unterscheidung der PDACs ohne Biopsie, sondern anhand CT-Bildgebung möglich ist. Damit soll auch das Ziel verfolgt werden eine

personalisierte Therapie je nach Subtyp zu etablieren. Salinas-Miranda et al. verwendeten im Vergleich zu uns jedoch ein konventionelles CT, während wir mit dem Spektral-CT arbeiteten. Auch erfolgte die Einteilung nach molekularen Subtypen, bei uns jedoch nach Zellularität, also prozentualer Anteil an Tumorzellen. Auch untersuchten Salinas-Miranda et al. nicht sich entsprechende Regionen von CT im histopathologischen Schnittbild wie in unserer Studie, sondern es erfolgte eine Bestimmung des Tumors im axialen zweidimensionalen Bild bei größter Ausdehnung des Tumors. Letztendlich verfolgen beide Studien aber das gleiche Ziel, nämlich eine weitere non-invasive prätherapeutische Differenzierung des PDACs und eine darauf basierende personalisierte Therapieoptimierung.

4.2.3 Veränderung des Tumorgewebes in der Bildgebung unter Chemotherapie

Harder et. al analysierte die Veränderung der Tumorgewebes in PDACs im 18F-FDG PET/MRI von 17 Patienten unter Chemotherapie (Harder et al., 2021). Dabei wurden $MTV_{50\%}$, $TLG_{50\%}$, $MTV_{2.5}$, $TLG_{2.5}$, SUV_{max} , SUV_{peak} , ADC_{max} , ADC_{mean} und ADC_{min} Werte in der Bildgebung vor und nach einem Chemotherapiezyklus mit Folfirinox oder Gemcitabine verglichen. Dazu wurden ROIs im Tumorgewebe gesetzt und die jeweiligen Werte gemessen. Es sollte untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern im Bildmaterial zu erkennen ist. Diese Einteilung wurde nach RECIST 1.1 Kriterien getroffen. Dies ist klinisch relevant, um schon nach kurzer Zeit bei eventuellen Non-Respondern einen Medikamentenwechsel zu veranlassen, um die Therapie zu optimieren. In dieser Studie konnte die These bestätigt werden und es wurden $\Delta MTV_{50\%}$, ΔADC_{mean} und $\Delta TLG_{50\%}$ als signifikante Messwerte herausgearbeitet, um das Ansprechen auf die Therapie zu bestimmen. Als Cut-off Werte wurden dabei für $\Delta MTV_{50\%}$: +0,20, für ΔADC_{mean} : +0,15 und für $\Delta TLG_{50\%}$: -0,20 zur Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen gewählt. Da unsere Studie zum Verlauf unter Chemotherapie rein deskriptiv war, kann die Statistik nicht verglichen werden. Wir stellten in unserer Studie die Veränderung der HU-Werte vor und nach Chemotherapiezyklus und die verbesserte Darstellung durch das Spektral-CT

dar und trafen keine Einteilung bezüglich RECIST Kriterien. Analog der Studie von Harder et al. wäre es interessant in einer größeren Studie zu untersuchen, ob auch im Spektral-CT eine Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern getroffen werden kann.

Katz et al. wertete retrospektiv Bilder von 129 Patienten aus, die mit borderline-resezierbarem Pankreaskarzinom in kurativer Intention neoadjuvant behandelt wurden. Dabei verglich er CT-Bilder mit der Frage nach Verhalten bzw. Downstaging (Größe und Staging) des Tumors vor und nach neoadjuvanter Behandlung mit Gemcitabine basierter Chemotherapie oder Chemoradiatio (Katz et al., 2012). Hier konnte bei nur einem Patienten, also 0,8% der Kohorte ein Downstaging auf resezierbare Größe des Tumors erreicht werden. Auch hing die Überlebensdauer nach Resektion nicht mit dem Ansprechen auf Chemotherapie nach RECIST-Kriterien zusammen.

Die These konnte also nicht bestätigt werden, was bedeutet, dass sich für eine Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie nach RECIST Kriterien das CT hier nicht eignete. In dieser Studie wurde ähnlich zu unserer auch das CT (bei uns jedoch Spektral-CT) als Bildgebungsmethode gewählt. Allerdings wurde der Tumor in dieser Bildgebung nach RECIST-Kriterien im Verlauf bewertet, also primär nach Größe. In unserer Studie wurde die Veränderung des HU-Werts innerhalb des Tumors betrachtet und ein Vergleich von konventioneller CT-Bildgebung und MonoE 40 keV Bild aufgezeigt. Weiterführend könnte eine Studie mit Berücksichtigung weiterer Kriterien neben den RECIST-Kriterien unter Chemotherapie und mittels Spektral-CT durch die verbesserte Darstellung interessant sein. Das Kollektiv der mit neoadjuvanten Therapiekonzept behandelten Patienten ist deshalb so interessant, da sowohl präoperative Bildgebung untersucht werden kann, als auch nach Operation ein Resektat vorliegt.

4.3 Fazit

	Lohöfer et al.	Kayal et al.	Schilling
Kohorte	39	61	45 (Vergleich von 70 CTs)
Bildgebung	Spektral CT	Spektral CT	Spektral CT
Tumor	HNO: Pharynx, Mundhöhle	Pankreas Läsionen	PDAC

Tabelle 5 Eckdaten der Veröffentlichungen zum Vergleich von konventioneller CT- und Spektral-CT-Bildgebung

	Heid et al.	Koay et al.	Li et al.	Zaid et al.	Salinas-Miranda et al.	Jungmann & Schilling et al.
Kohorte	123	Entwickelt an 12, bestätigt an 101	54	101	122	43
Bildgebung	MRT	CT	Spektral-CT	CT	CT	Spektral-CT
Unterscheidung	Low, med und high	Low und high-delta (ausgehend von der Randbeschaffenheit und Heterogenität)	Low-grade (G1) und non low-grade (G2 und G3) bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas	Low und high delta (anhand Grenzregion zu gesundem Parenchym, Ausmaß und Form) entsprechend einer voxelbasierten Anreicherung	Quasimesenchymal/non-quasimesenchymal, squamous/non-squamous, basal-like/classical entsprechend einem high oder low Rad-Score	Low, med und high

Tabelle 6 Eckdaten der Veröffentlichungen zur Unterscheidung der Zellularität beim PDAC

	Harder	Katz	Schilling
Kohorte	17	129	14
Bildgebung	PET/MRI	CT	Spektral-CT
Unterscheidung	Responder und Non-Responder (ausgehend von RECIST) $\Delta\text{MTV}_{50\%}$, $\Delta\text{TLG}_{50\%}$ and $\Delta\text{ADC}_{\text{mean}}$ Werte	Krankheitsprogress nach RECIST. Unterteilung in stabil, teilweise Ansprechen, progress, downstaging	Folfirinox und Gemcitabine in arterieller und portalvenöser Phase
Statistik	T-Test, ROC Analyse	Kaplan-Meier, Log-Rank	Deskriptiv
Besonderheiten		Therapiekonzept mit Gemcitabine oder Radiochemo	

Tabelle 7 Eckdaten der Veröffentlichungen zum Verhalten des PDAC unter Chemotherapie in der Bildgebung.

Bei den hier aufgeführten Studien arbeiteten nur wenige mit der Spektral-CT Bildgebung. Da das Spektral-CT eine neue Bildgebungsdiagnostik darstellt und bisher nur an wenigen Kliniken verfügbar ist, liegt es nahe, dass es bisher nur wenige Untersuchungen zu dieser speziellen Bildgebung gibt. Da das konventionelle CT momentan aber in vielen Bereichen die Diagnostik der Wahl ist, könnte ein Ersatz durch das Spektral-CT eine Verbesserung der Diagnostik bei vielen Fragestellungen erreichen, da sich diskrete Unterschiede verstärkt darstellen lassen.

Das MRT ist in den vorliegenden Studien ebenfalls eine etablierte Bildgebungsdiagnostik für die Darstellung von Weichgewebe, was auch bezüglich des Pankreas eine gute Darstellung zulässt. Allerdings ist das MRT wegen eingeschränkter Verfügbarkeit im diagnostischen Workflow weniger etabliert.

In den Studien zur non-invasiven Unterscheidung der Zellularität in der Bildgebung ist bezüglich der Zellularität noch keine Einteilung etabliert. Dass es Unterschiede gibt und diese Unterschiede Einfluss auf das Überleben haben, wurde mehrfach gezeigt (Cho et al., 2020; Heid et al., 2017), wo dabei jedoch Cut-off Werte liegen und inwieweit die Tumorränder und die Homogenität bzw.

Heterogenität eine Rolle spielen muss noch weiter spezifiziert werden. Bei der Verlaufsdarstellung unter Chemotherapie beurteilten die aufgeführten Studien das Verhalten und die Veränderungen des Tumors vor allem nach RECIST-Kriterien, wobei vor allem die Größe des Tumors bzw. der größte Durchmesser berücksichtigt wird. Allerdings spielen neben der Größe auch die Beschaffenheit des Tumors, wie beispielsweise die Zellularität oder molekulare Marker eine Rolle für das Überleben und die Prognose (Cho et al., 2020; Heid et al., 2017; Collisson et al., 2011). Beim Tumor, als komplexes Gebilde, sollten dabei möglichst alle relevanten prognostischen Faktoren wie Größe, Zellularität, Subtyp usw. in die Beurteilung einfließen.

Auch wenn eine Vergleichbarkeit zu den oben aufgeführten Studien wegen verschiedener Fragestellung, unterschiedlicher Bildgebung, Einteilungen nach Zellularität oder Größe und Beschaffenheitskriterien des Tumors, sowie statistischer Auswertung nur bedingt möglich ist, so ist trotzdem die Möglichkeit und Notwendigkeit der genaueren Unterteilung des PDAC ersichtlich.

Unsere Studie untersuchte den Ansatz, eine präoperative non-invasive Einteilung des PDAC im Spektral-CT nach Zellularität zu treffen und betrachtete das Verhalten der HU-Werte im Spektral-CT unter Chemotherapie im Verlauf. Außerdem wird ein grundsätzlicher Vergleich von konventionellem CT-Bild und MonoE 40keV Bild beim PDAC dargestellt. Die Bildgebungsdiagnostik des Spektral-CT hätte bei einem Ersatz des konventionellen CTs den Vorteil einer breiteren Verfügbarkeit und Etablierung im diagnostischen Workflow. Eine non-invasive Bestimmung der Zellularität bereits präoperativ zu treffen ist klinisch so relevant, weil damit eine spezifischere Prognose und damit ein optimales Therapieprozedere für den einzelnen Patienten gefunden werden kann. Signifikante Unterschiede zwischen den Zellularitätsgruppen high, med/intermediate und low waren selbst im konventionellen CT zu sehen. Auch ist die Untersuchung und Einteilung anhand der Bildgebung so geeignet, da sie den Tumor in seiner Gesamtheit abbildet, Kontrastwerte sind in allen Regionen des Tumors messbar. Das ist im Vergleich zu einer Biopsie vorteilhaft, da dabei immer nur ein kleiner Tumorenteil untersucht wird, was vor allem bei heterogenen Tumoren eine Rolle spielt, da dabei einer Biopsie nicht repräsentativ sein kann. Das Verhalten der Tumore unter Folfirinox- oder Gemcitabine-Therapieschema konnte leider nur deskriptiv wegen einer zu geringen Kohorte betrachtet werden,

Veränderungen der Kontrastwerte des Tumors waren jedoch zu erkennen und könnten in weiteren größeren Studien neben der Bewertung nach RECIST-Kriterien auch auf Therapieansprechen untersucht werden, ebenso könnte hier das Spektral-CT zu einer verbesserten Darstellung beitragen.

4.4 Ausblick

Eine histopathologische Untersuchung von resezierten Tumoren des Pankreas ist im klinischen Alltag therapeutisch und diagnostisch etabliert. Elegant ist es, eine non-invasive präoperative Einteilung anhand einer Bildgebung zu treffen und so die Patienten zu selektieren die von einem anderen Therapiekonzept (palliativ oder neoadjuvant) oder einem bestimmten Chemotherapeutikum besser profitieren würden. Dabei könnten vor allem neoadjuvant behandelte Patienten am besten Aufschluss über das Verhalten der Zellularität unter und nach Chemotherapie geben. Von diesen neoadjuvant behandelten Patienten würde sowohl Bildgebung unter Chemotherapie vorliegen als auch ein Resektat für histopathologische Untersuchungen zu Verfügung stehen. Die Ergebnisse dieser Studie könnten so vereint werden.

Auch könnte weiterhin untersucht werden, ob eine Differenzierung unterschiedlicher genetischer Subtypen bereits im Spektral-CT möglich ist, welche sich hinsichtlich Aggressivität und Ansprechen auf eine Chemotherapie unterscheiden (Noll et al., 2016; Muckenhuber et al., 2018).

Außerdem könnte das hochauflösende Bildmaterial der Spektral-CT Bildgebung geeignet sein, um weitere Analysen im Bereich von Artificial Intelligence (AI), Machine Learning, CAD (Computer aided diagnosis and detection) und Radiomics durchzuführen. Dies findet auch bei anderen Tumoren Anwendung. So konnte gezeigt werden, dass Radiomics Analysen diagnostisch und bei der Einteilung von Aggressivität von Neubildungen in der Prostata eine Rolle spielen könnten (Wibmer et al., 2015). Ähnlich gibt es auch schon Ansätze zur Diagnostik des PDAC (Chu et al., 2019). So könnte weiterführend auch das Verhalten der Zellularität untersucht werden und etablierte Verlaufskriterien mit morphologischen Parametern wie RECIST ergänzt werden. Die Tumordiagnostik

mit Bildmaterial von höchster Qualität ist eine gute Kombination um damit im Bereich von beispielsweise Radiomics zu arbeiten (Gillies, Kinahan, and Hricak, 2016).

So könnte unsere Studie einen Anstoß zu weiteren und umfassenderen Analysen geben, um in diesem Bereich weitere Erkenntnisse zu gewinnen.

4.5 Limitationen

Bei unserer Studie handelte es sich um eine Single-Center-Studie, die retrospektiv durchgeführt wurde. Da es sich bei dem Studienzentrum zudem um ein spezialisiertes Zentrum der tertiären Versorgung handelte, kann eine Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem konnten sowohl bei der Einteilung nach Zellularität, als auch nach Chemotherapiekonzept nur Gruppen mit unterschiedlicher Größe gebildet werden. Auch wurden bei der Untersuchung nach Zellularität Patienten aus verschiedenen Therapiekonzepten gewählt. So enthielt die Kohorte sowohl primär resezierte als auch neoadjuvant behandelte Patienten.

Obwohl die Studie an einer Klinik mit hohen Fallzahlen an PDACs durchgeführt wurde, führte der Ausschlussprozess der Patienten mit der Notwendigkeit einer Spektral-CT Bildgebung (nur klinikintern verfügbar) im Spectral base image (SBI)-Datensatz zu den jeweils definierten Zeitpunkten zu einer begrenzten Anzahl von Fällen. Die Bildakquisition stellt deshalb eine besondere Schwierigkeit dar, da das Spektral-CT, was für unser Patientenkollektiv obligatorisch war, nur an wenigen großen Kliniken verfügbar ist. Daher konnten viele Patienten, deren Erstdiagnose mittels konventionellem CT von alio loco gestellt wurde nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Hier wäre eine umfangreiche multizentrische Studie notwendig, was aber natürlich mit einem höheren zeitlichen und personellen Aufwand einhergehen würde.

Auch das manuelle Setzen der ROIs im Tumorgewebe stellte eine potentielle Fehlerquelle dar. Ein automatisiertes Setzen der ROIs könnte diesen Ablauf verbessern. Zudem wurde nicht der ganze Tumor segmentiert, sondern nur

einzelne ROIs in das Tumorgewebe gelegt. Da Tumore auch eine heterogene Beschaffenheit mit verschiedenen Regionen haben können, wurden diese eventuell nicht vollständig erfasst, auch wenn sich bei der Korrelation von CT-Bild und pathologischem Befund an anatomischen Strukturen orientiert wurde.

Diese Studie fokussierte vor allem auf die Einteilung nach Zellularität der Tumore, sowie die daran geknüpfte Prognose und Therapie. Dabei ist es wichtig auch Parameter wie molekulare Subtypen ebenso wie Größe und Durchmesser zu berücksichtigen. Zwar untersuchten wir die Präparate auch nach Markern wie Keratin 81 und HNF, jedoch konnte dabei keine ausreichende Fallzahl erreicht werden. Grundsätzlich wäre eine Untersuchung und Einteilung, die weitere Aspekte neben der Zellularität enthält wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom stellt eine häufige und dabei mit besonders schlechter Prognose belegte Tumorentität dar. Die späte und unspezifische Symptomatik führt oft erst in einem schon fortgeschrittenen Stadium zur Diagnose. Beim PDAC ist eine spezifischere Unterteilung noch wenig etabliert, obwohl bekannt ist, dass es sich um einen heterogenen Tumor handelt. Eine Einteilung ausgehend von Zellularität und molekularen Markern wäre prognostisch und therapeutisch relevant, müsste dafür aber schon präoperativ getroffen werden. In der Diagnostik des PDAC ist das CT ein fester Bestandteil. In unserer Studie arbeiteten wir mit einem Spektral-CT, was durch den spektralen Datensatz ein besseres Kontrastverhalten erreicht und somit eine bessere Diagnostik ermöglicht.

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden 70 konventionelle CT-Bildgebungen mit MonoE 40keV Bildern auf ihr Kontrastverhalten verglichen. Außerdem wurden von 43 Patienten CT-Bilder mit histopathologischem Befund verglichen und auf Zusammenhang von HU-Wert und Zellularität untersucht. Bei einem Kollektiv von 14 Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten, wurde das Verhalten der HU-Werte in der Verlaufsbildgebung unter Therapie analysiert.

Im Bildmaterial des Spektral-CTs wurden ROIs in Tumor, gesundes Parenchym, Aorta, Pfortader und Muskel gelegt und die HU-Werte für MonoE 40keV, konventionell (70keV), 80keV, 120 keV, 160 keV, 200keV in arterieller, portalvenöser und nativer Phase gemessen. Die Resektate der operierten Patienten wurden histopathologisch analysiert und nach ihrer Zellularität (low: weniger als 30% Tumorzellen pro ROI, med/intermediate: 30-70% Tumorzellen, high: mehr als 70% Tumorzellen) eingeteilt.

Beim Vergleich der Kontrastwertdarstellung von konventionellen und MonoE 40 keV CT-Bildern konnte mit einem signifikanten Unterschied ($p < 0.001$) ein besseres Kontrastverhalten bei der Bildgebung mit 40 keV Bildern erzielt werden. Auch wurde beim Vergleich von Zellularität und HU-Werten in den entsprechenden Regionen eine statistisch signifikante negative Korrelation festgestellt werden. Am besten konnte dies für das MonoE 40keV Bild gezeigt werden, aber auch in der konventionellen Bildgebung konnte eine Unterscheidung von low, med/intermediate und high getroffen werden. Eine Änderung der HU-Werte in der Verlaufsbildgebung unter Chemotherapie konnte beschrieben werden, wenn auch nur rein deskriptiv wegen einer zu kleinen Patientenkohorte.

Eine genauere und spezifischere Einteilung von PDACs ist für eine Therapieoptimierung notwendig. Vor allem eine präoperative, non-invasive, hochauflösende Diagnostik wie das Spektral-CT könnte helfen, Therapiekonzepte individuell zu optimieren.

Auch wenn bei der Subtypisierung des PDAC noch weitere Faktoren Berücksichtigung finden müssen, ist die Zellularität sicherlich ein wichtiger Parameter. So könnte unsere Studie Anstoß zu umfangreicheren Untersuchungen in diesem Bereich geben.

6. Anmerkungen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Artikel in der Fachzeitschrift Cancers (Basel) am 25.04.2021 vorab publiziert: Jungmann, F., G. A. Kaissis, S. Ziegelmayr, F. Harder, C. Schilling, H. Y. Yen, K. Steiger, W. Weichert, R. Schirren, I. E. Demir, H. Friess, M. R. Makowski, R. F. Braren, and F. K. Lohofer. 2021. 'Prediction of Tumor Cellularity in Resectable PDAC from Preoperative Computed Tomography Imaging'. DOI: 10.3390/cancers13092069.

Abbildungen aus dieser Publikation wurden teilweise im nachfolgenden Ergebnisteil verwendet. Als Koautorin bestand mein Anteil an der Vorabpublikation aus der Auswahl der klinischen Patientendaten, Auswahl der Spektral-CT Bilder, Setzen von ROIs und Bestimmung der HU-Werte, Mitarbeit an der Analyse der Daten, sowie Vergleich von Operationspräparaten und Bildmaterial in Zusammenarbeit mit der Pathologie.

7. Literaturverzeichnis

- Ali, C. W., Kaye, T. F., Adamson, D. J., Tait, I. S., Polignano, F. M., & Highley, M. S. (2007). CA 19-9 and survival in advanced and unresectable pancreatic adenocarcinoma and cholangiocarcinoma. *Journal of gastrointestinal cancer*, 38(2-4), 108–114.
- Ansary-Moghaddam, A., Huxley, R., Barzi, F., Lawes, C., Ohkubo, T., Fang, X., Jee, S. H., Woodward, M., & Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2006). The effect of modifiable risk factors on pancreatic cancer mortality in populations of the Asia-Pacific region. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(12), 2435–2440.
- Bailey, P., Chang, D. K., Nones, K., Johns, A. L., Patch, A. M., Gingras, M. C., Miller, D. K., Christ, A. N., Bruxner, T. J., Quinn, M. C., Nourse, C., Murtaugh, L. C., Harliwong, I., Idrisoglu, S., Manning, S., Nourbakhsh, E., Wani, S., Fink, L., Holmes, O., Chin, V., ... Grimmond, S. M. (2016). Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*, 531(7592), 47–52.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424.
- Buss, E. J., Kachnic, L. A., & Horowitz, D. P. (2021). Radiotherapy for locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars in oncology*, 48(1), 106–110.
- Cannon, A., Thompson, C., Hall, B. R., Jain, M., Kumar, S., & Batra, S. K. (2018). Desmoplasia in pancreatic ductal adenocarcinoma: insight into pathological function and therapeutic potential. *Genes & cancer*, 9(3-4), 78–86.
- Cho, I. K., Kim, H., Lee, J. C., Lee, J., Kim, J., Ahn, S., Park, H., & Hwang, J. H. (2020). Higher Tumor Cellularity in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is a Negative Prognostic Indicator. *Gut and liver*, 14(4), 521–528. h
- Chu, L. C., Park, S., Kawamoto, S., Wang, Y., Zhou, Y., Shen, W., Zhu, Z., Xia, Y., Xie, L., Liu, F., Yu, Q., Fouladi, D. F., Shayesteh, S., Zinreich, E., Graves, J. S., Horton, K. M., Yuille, A. L., Hruban, R. H., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., ... Fishman, E. K. (2019). Application of Deep Learning to Pancreatic Cancer Detection: Lessons Learned From Our Initial Experience. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 16(9 Pt B), 1338–1342.
- Collisson, E. A., Bailey, P., Chang, D. K., & Biankin, A. V. (2019). Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(4), 207–220.
- Collisson, E. A., Sadanandam, A., Olson, P., Gibb, W. J., Truitt, M., Gu, S., Cooc, J., Weinkle, J., Kim, G. E., Jakkula, L., Feiler, H. S., Ko, A. H., Olshen, A. B., Danenberg, K. L., Tempero, M. A., Spellman, P. T., Hanahan, D., & Gray, J. W. (2011). Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nature medicine*, 17(4), 500–503.

- Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., Bécouarn, Y., Adenis, A., Raoul, J. L., Gourgou-Bourgade, S., de la Fouchardière, C., Bannoun, J., Bachet, J. B., Khemissa-Akouz, F., Péré-Vergé, D., Delbaldo, C., Assenat, E., Chauffert, B., Michel, P., Montoto-Grillot, C., Ducreux, M., ... PRODIGE Intergroup (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*, 364(19), 1817–1825.
- Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Ben Abdelghani, M., Wei, A. C., Raoul, J. L., Choné, L., Francois, E., Artru, P., Biagi, J. J., Lecomte, T., Assenat, E., Faroux, R., Ychou, M., Volet, J., Sauvanet, A., Breysacher, G., Di Fiore, F., Cripps, C., Kavan, P., ... Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group (2018). FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*, 379(25), 2395–2406.
- Distler, M., Aust, D., Weitz, J., Pilarsky, C., & Grützmann, R. (2014). Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *BioMed research international*, 2014, 474905.
- El Kayal, N., Lennartz, S., Ekdawi, S., Holz, J., Slebocki, K., Haneder, S., Wybranski, C., Mohallel, A., Eid, M., Grüll, H., Persigehl, T., Borggreffe, J., Maintz, D., & Heneweer, C. (2019). Value of spectral detector computed tomography for assessment of pancreatic lesions. *European journal of radiology*, 118, 215–222.
- Függer, R., Wundsam, H. 2019. 'Beurteilung der Resektabilität beim Pankreaskarzinom.', *J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.*, 17: 3–9.
- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278(2), 563–577.
- Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., Park, J. O., Hochhauser, D., Arnold, D., Oh, D. Y., Reinacher-Schick, A., Tortora, G., Algül, H., O'Reilly, E. M., McGuinness, D., Cui, K. Y., Schlienger, K., Locker, G. Y., & Kindler, H. L. (2019). Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*, 381(4), 317–327.
- Hackert, T., Niesen, W., Hinz, U., Tjaden, C., Strobel, O., Ulrich, A., Michalski, C. W., & Büchler, M. W. (2017). Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(2), 358–363.
- Harder, F. N., Jungmann, F., Kaissis, G. A., Lohöfer, F. K., Ziegelmayr, S., Havel, D., Quante, M., Reichert, M., Schmid, R. M., Demir, I. E., Friess, H., Wildgruber, M., Siveke, J., Muckenhuber, A., Steiger, K., Weichert, W., Rauscher, I., Eiber, M., Makowski, M. R., & Braren, R. F. (2021). [18F]FDG PET/MRI enables early chemotherapy response prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *EJNMMI research*, 11(1), 70.
- Heid, I., Steiger, K., Trajkovic-Arsic, M., Settles, M., Eßwein, M. R., Erkan, M., Kleeff, J., Jäger, C., Friess, H., Haller, B., Steingötter, A., Schmid, R. M., Schwaiger, M., Rummeny, E. J., Esposito, I., Siveke, J. T., & Braren, R. F. (2017). Co-clinical Assessment of Tumor Cellularity in Pancreatic Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(6), 1461–1470.

- Ho, W. J., Jaffee, E. M., & Zheng, L. (2020). The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nature reviews. Clinical oncology*, 17(9), 527–540.
- Hruban, R. H., Takaori, K., Klimstra, D. S., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Biankin, A. V., Biankin, S. A., Compton, C., Fukushima, N., Furukawa, T., Goggins, M., Kato, Y., Klöppel, G., Longnecker, D. S., Lüttges, J., Maitra, A., Offerhaus, G. J., Shimizu, M., & Yonezawa, S. (2004). An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 28(8), 977–987.
- Jiang, B., Zhou, L., Lu, J., Wang, Y., Liu, C., You, L., & Guo, J. (2020). Stroma-Targeting Therapy in Pancreatic Cancer: One Coin With Two Sides?. *Frontiers in oncology*, 10, 576399.
- Jungmann, F., Kaissis, G. A., Ziegelmayr, S., Harder, F., Schilling, C., Yen, H. Y., Steiger, K., Weichert, W., Schirren, R., Demir, I. E., Friess, H., Makowski, M. R., Braren, R. F., & Lohöfer, F. K. (2021). Prediction of Tumor Cellularity in Resectable PDAC from Preoperative Computed Tomography Imaging. *Cancers*, 13(9), 2069.
- Katz, M. H., Fleming, J. B., Bhosale, P., Varadhachary, G., Lee, J. E., Wolff, R., Wang, H., Abbruzzese, J., Pisters, P. W., Vauthey, J. N., Charnsangavej, C., Tamm, E., Crane, C. H., & Balachandran, A. (2012). Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*, 118(23), 5749–5756.
- Khorana, A. A., Mangu, P. B., Berlin, J., Engebretson, A., Hong, T. S., Maitra, A., Mohile, S. G., Mumber, M., Schulick, R., Shapiro, M., Urba, S., Zeh, H. J., & Katz, M. H. (2016). Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(21), 2541–2556.
- Koay, E. J., Lee, Y., Cristini, V., Lowengrub, J. S., Kang, Y., Lucas, F. A. S., Hobbs, B. P., Ye, R., Elganainy, D., Almahariq, M., Amer, A. M., Chatterjee, D., Yan, H., Park, P. C., Rios Perez, M. V., Li, D., Garg, N., Reiss, K. A., Yu, S., Chauhan, A., ... Fleming, J. B. (2018). A Visually Apparent and Quantifiable CT Imaging Feature Identifies Biophysical Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(23), 5883–5894.
- Korc, M., Jeon, C. Y., Edderkaoui, M., Pandol, S. J., Petrov, M. S., & Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC) (2017). Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 31(5), 529–536.
- Kwan, A. K., Piazza, G. A., Keeton, A. B., & Leite, C. A. (2022). The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRASG12C inhibitors. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 41(1), 27.
- Landau, E., & Kalnicki, S. (2018). The Evolving Role of Radiation in Pancreatic Cancer. *The Surgical clinics of North America*, 98(1), 113–125.
- Li, D., Morris, J. S., Liu, J., Hassan, M. M., Day, R. S., Bondy, M. L., & Abbruzzese, J. L. (2009). Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 301(24), 2553–2562.

- Li, W. X., Miao, F., Xu, X. Q., Zhang, J., Wu, Z. Y., Chen, K. M., Yan, F. H., & Lin, X. Z. (2021). Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: CT Spectral Imaging in Grading. *Academic radiology*, 28(2), 208–216.
- Lohöfer, F. K., Kaissis, G. A., Köster, F. L., Ziegelmeier, S., Einspieler, I., Gerngross, C., Rasper, M., Noel, P. B., Koerdt, S., Fichter, A., Rummeny, E. J., & Braren, R. F. (2018). Improved detection rates and treatment planning of head and neck cancer using dual-layer spectral CT. *European radiology*, 28(12), 4925–4931.
- Lunardi, S., Muschel, R. J., & Brunner, T. B. (2014). The stromal compartments in pancreatic cancer: are there any therapeutic targets?. *Cancer letters*, 343(2), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.039>
- Malka, D., Hammel, P., Maire, F., Rufat, P., Madeira, I., Pessione, F., Lévy, P., & Ruszniewski, P. (2002). Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*, 51(6), 849–852.
- Moffitt, R. A., Marayati, R., Flate, E. L., Volmar, K. E., Loeza, S. G., Hoadley, K. A., Rashid, N. U., Williams, L. A., Eaton, S. C., Chung, A. H., Smyla, J. K., Anderson, J. M., Kim, H. J., Bentrem, D. J., Talamonti, M. S., Iacobuzio-Donahue, C. A., Hollingsworth, M. A., & Yeh, J. J. (2015). Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature genetics*, 47(10), 1168–1178.
- Muckenhuber, A., Berger, A. K., Schlitter, A. M., Steiger, K., Konukiewitz, B., Trumpp, A., Eils, R., Werner, J., Friess, H., Esposito, I., Klöppel, G., Ceyhan, G. O., Jesinghaus, M., Denkert, C., Bahra, M., Stenzinger, A., Sprick, M. R., Jäger, D., Springfield, C., & Weichert, W. (2018). Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Subtyping Using the Biomarkers Hepatocyte Nuclear Factor-1A and Cytokeratin-81 Correlates with Outcome and Treatment Response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(2), 351–359.
- Mukherji, R., Debnath, D., Hartley, M. L., & Noel, M. S. (2022). The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(10), 6864–6892.
- Nagayama, Y., Tanoue, S., Inoue, T., Oda, S., Nakaura, T., Utsunomiya, D., & Yamashita, Y. (2020). Dual-layer spectral CT improves image quality of multiphasic pancreas CT in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *European radiology*, 30(1), 394–403.
- NCCN, National Comprehensive Cancer Network -. 2023. 'NCCN Guidelines for Pancreatic Cancer', Version 1.2023.
- Neesse, A., Michl, P., Frese, K. K., Feig, C., Cook, N., Jacobetz, M. A., Lolkema, M. P., Buchholz, M., Olive, K. P., Gress, T. M., & Tuveson, D. A. (2011). Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut*, 60(6), 861–868.
- Noll, E. M., Eisen, C., Stenzinger, A., Espinet, E., Muckenhuber, A., Klein, C., Vogel, V., Klaus, B., Nadler, W., Rösli, C., Lutz, C., Kulke, M., Engelhardt, J., Zickgraf, F. M., Espinosa, O., Schlesner, M., Jiang, X., Kopp-Schneider, A., Neuhaus, P., Bahra, M., ... Sprick, M. R. (2016). CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature medicine*, 22(3), 278–287.

- Pandol, S., Edderkaoui, M., Gukovsky, I., Lugea, A., & Gukovskaya, A. (2009). Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11 Suppl), S44–S47.
- Pausch, T. M., Liu, X., Cui, J., Wei, J., Miao, Y., Heger, U., Probst, P., Heap, S., & Hackert, T. (2021). Survival Benefit of Resection Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Liver Metastases: A Propensity Score-Matched SEER Database Analysis. *Cancers*, 14(1), 57.
- Pleskow, D. K., Berger, H. J., Gyves, J., Allen, E., McLean, A., & Podolsky, D. K. (1989). Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Annals of internal medicine*, 110(9), 704–709.
- Poruk, K. E., Firpo, M. A., Adler, D. G., & Mulvihill, S. J. (2013). Screening for pancreatic cancer: why, how, and who?. *Annals of surgery*, 257(1), 17–
- Puleo, F., Nicolle, R., Blum, Y., Cros, J., Marisa, L., Demetter, P., Quertinmont, E., Svrcek, M., Elarouci, N., Iovanna, J., Franchimont, D., Verset, L., Galdon, M. G., Devière, J., de Reyniès, A., Laurent-Puig, P., Van Laethem, J. L., Bachet, J. B., & Maréchal, R. (2018). Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Based on Tumor and Microenvironment Features. *Gastroenterology*, 155(6), 1999–2013.e3.
- Raimondi, S., Lowenfels, A. B., Morselli-Labate, A. M., Maisonneuve, P., & Pezzilli, R. (2010). Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 24(3), 349–358.
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World journal of oncology*, 10(1), 10–27.
- Robert-Koch-Institut. (2017). 'Krebs in Deutschland 2013/2014', Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Salinas-Miranda, E., Healy, G. M., Grünwald, B., Jain, R., Deniffel, D., O'Kane, G. M., Grant, R., Wilson, J., Knox, J., Gallinger, S., Fischer, S., Khokha, R., & Haider, M. A. (2022). Correlation of transcriptional subtypes with a validated CT radiomics score in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *European radiology*, 32(10), 6712–6722.
- Shi, C., Hruban, R. H., & Klein, A. P. (2009). Familial pancreatic cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 133(3), 365–374.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7–34.
- Versteijne, E., van Dam, J. L., Suker, M., Janssen, Q. P., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J. M., Besselink, M. G., Bonsing, B. A., Buijsen, J., Busch, O. R., Creemers, G. M., van Dam, R. M., Eskens, F. A. L. M., Festen, S., de Groot, J. W. B., Groot Koerkamp, B., de Hingh, I. H., Homs, M. Y. V., van Hooft, J. E., Kerver, E. D., ... Dutch Pancreatic Cancer Group (2022). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(11), 1220–1230.
- Vrieling, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Boshuizen, H. C., Michaud, D. S., Severinsen, M. T., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Kaaks, R., Rohrmann, S., Boeing, H., Nöthlings, U., Trichopoulou, A., Moutsiou, E., Dilis, V., Palli, D.,

- Krogh, V., Panico, S., ... Riboli, E. (2010). Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*, 126(10), 2394–2403.
- Wibmer, A., Hricak, H., Gondo, T., Matsumoto, K., Veeraraghavan, H., Fehr, D., Zheng, J., Goldman, D., Moskowitz, C., Fine, S. W., Reuter, V. E., Eastham, J., Sala, E., & Vargas, H. A. (2015). Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *European radiology*, 25(10), 2840–2850.
- Yachida, S., Jones, S., Bozic, I., Antal, T., Leary, R., Fu, B., Kamiyama, M., Hruban, R. H., Eshleman, J. R., Nowak, M. A., Velculescu, V. E., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., & Iacobuzio-Donahue, C. A. (2010). Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, 467(7319), 1114–1117.
- Zaid, M., Widmann, L., Dai, A., Sun, K., Zhang, J., Zhao, J., Hurd, M. W., Varadhachary, G. R., Wolff, R. A., Maitra, A., Katz, M. H. G., Herman, J. M., Wang, H., Knopp, M. V., Williams, T. M., Bhosale, P., Tamm, E. P., & Koay, E. J. (2020). Predictive Modeling for Voxel-Based Quantification of Imaging-Based Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC): A Multi-Institutional Study. *Cancers*, 12(12), 3656.
- Zamboni, G., Hirabayashi, K., Castelli, P., & Lennon, A. M. (2013). Precancerous lesions of the pancreas. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 27(2), 299–322.
- Zhou, X., Hu, K., Bailey, P., Springfield, C., Roth, S., Kurilov, R., Brors, B., Gress, T., Buchholz, M., An, J., Wei, K., Peccerella, T., Büchler, M. W., Hackert, T., & Neoptolemos, J. P. (2021). Clinical Impact of Molecular Subtyping of Pancreatic Cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 743908.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Klöppel, makroskopisches Schnittbild eines PDAC im Pankreaskopf mit eröffneten Anschnitten des Gallengangs und Pankreasgangs.	4
Abbildung 2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien des Pankreaskarzinoms 8. Version modifiziert nach www.uicc.org	8
Abbildung 3 Histopathologische Schnittbilder in H & E Färbung der verschiedenen Zellularitäten low, med/intermediate und high, je nach Anteil der Tumorzellen und des Stromas modifiziert nach (Heid et al., 2017) und mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Irina Heid.	11
Abbildung 4 Schwächungsgraph von gesundem Pankreasparenchym im Spektral-CT: In den verschiedenen Energieleveln ergeben sich unterschiedliche HU-Werte.	13
Abbildung 5 Therapiealgorithmus bei Pankreaskarzinom je nach Stadium modifiziert nach Gillen et al., 2010 und NCCN, 2021.	16
Abbildung 6 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Links für die Analyse bezüglich des Vergleichs von Spektral-CT und konventionellem CT, rechts für die Analyse zu Tumorzellularität in der präoperativen Bildgebung bei resektablem PDAC.	21
Abbildung 7 Vorgehen bei der Auswertung der Patientengruppen.	22
Abbildung 8 Darstellung der einzelnen Aufnahme Modalitäten konventionell (70keV), MonoE 40 keV, MonoE 80 keV, MonoE 120 keV, MonoE 160 keV, MonoE 200 keV, Jod und VNC mittels Beispielbildern.	23
Abbildung 9 Überblick über die einzelnen Arbeitsschritte.	24
Abbildung 10 mit freundlicher Genehmigung aus Jungmann, F., Prediction of Tumor Cellularity in Resectable PDAC from Preoperative Computed Tomography Imaging (Jungmann et al. 2021): Zusammenschau der verschiedenen Zellularitäten (low, med/intermediate und high) des Tumorgewebes mit dem histopathologischen Schnittbild unter dem Mikroskop. Der Stern markiert die V. mesenterica superior.	26

Abbildung 11 Vergleich der HU-Werte (p.v.) zwischen gesundem Pankreasparenchym in den verschiedenen keV Werten des Spektral-CTs. Die mittleren HU-Werte in der entsprechenden ROI sind signifikant höher in den MonoE 40keV Bildern als in den konventionellen Bildern (70keV) ($p < 0,001$). 27	
Abbildung 12 Vergleich der HU-Werte (p.v.) zwischen Tumorgewebe in den verschiedenen keV Werten des Spektral-CTs. Die mittleren HU-Werte in der entsprechenden ROI sind signifikant höher in den MonoE 40keV Bildern als in den konventionellen Bildern (70 keV) ($p < 0,001$)......	28
Abbildung 13 Vergleich der HU-Wert Differenzen zwischen gesundem Pankreasparenchym und Tumorgewebe in den verschiedenen Sequenzen. Dabei zeigt das MonoE 40 keV Bild die höchste Differenz und somit den höchsten Kontrast zwischen gesundem und erkranktem Pankreasgewebe.....	28
Abbildung 14 Gegenüberstellung konventioneller und MonoE 40keV CT-Beispielsbilder, die das Pankreas mit Tumor (rot) abbilden.....	29
Abbildung 15 HU-Werte und Jod Konzentration im Tumor in konventionellem CT, MonoE 40 keV CT und Jod Map, aufgeteilt nach den jeweiligen Zellularitäten. Dabei zeigen in allen Darstellungen tendenziell die Tumore mit niedriger Zellularität höhere HU-Werte, Tumore mit hoher Zellularität geringe HU-Werte mit nur wenigen Überschneidungsbereichen.....	30
Abbildung 16 Mittelwert und Standardabweichung an den verschiedenen Zeitpunkten unter Folfirinox-Therapie. Die verschiedenen Farben zeigen die verschiedenen Zeitpunkte vor und nach Chemotherapie.	32
Abbildung 17 Mittelwert und Standardabweichung an den verschiedenen Zeitpunkten unter Gemcitabine- und Paclitaxel-Therapie. Die verschiedenen Farben zeigen die verschiedenen Zeitpunkte vor und nach Chemotherapie....	33
Abbildung 18 Darstellung der Verlaufsbildgebung unter Gemcitabine und Paclitaxel von MonoE 40 keV und konventionellem CT in portalvenöser Phase. Vergleich bezüglich der Änderung der HU-Werte in der CT-Bildgebung prä- und post Chemotherapie.....	34

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 T-Test für die Differenz zwischen gesundem Gewebe und Tumor in konventionellem und MonoE 40keV CT-Bild	29
Tabelle 2 Mittlere normalisierte HU-Werte und das 95%-Konfidenzintervall nach low, med/intermediate und high Regionen in konventioneller, monoE 40 keV und Jod Map Bildgebung. Eine niedrige Zellularität zeigt in sowohl konventionellem, monoE 40 keV, als auch Iod Map Bild im Mittel die höchsten HU-Werte, eine hohe Zellularität wiederum die geringsten.	30
Tabelle 3 T-Test für die normalisierten Werte der jeweiligen Tumor-Zellularitäten in konventionellem, monoE 40keV und Jod Map Bild.	31
Tabelle 4 F-Statistik der normalisierten Werte für die jeweiligen Tumor-Zellularitäten in konventionellem, monoE 40keV und Jod Map Bild mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.	31
Tabelle 5 Eckdaten der Veröffentlichungen zum Vergleich von konventioneller CT- und Spektral-CT-Bildgebung.....	44
Tabelle 6 Eckdaten der Veröffentlichungen zur Unterscheidung der Zellularität beim PDAC	44
Tabelle 7 Eckdaten der Veröffentlichungen zum Verhalten des PDAC unter Chemotherapie in der Bildgebung.	45

8.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADEX	Aberrantly differentiated endocrine exocrine
AI	Artificial Intelligence
CA 19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CAD	Computer aided diagnosis and detection
CNR	Contrast-to-noise ratio
CT	Computertomographie

ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose - Positronen Emissions Tomographie
HE	Hounsfield Einheit
HU	Hounsfield Unit
ID	Iodine density
IO	Iodine overlay
IPMN	Intraduktal Papillär Muzinöse Neoplasie
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MonoE	Virtual monoenergetic images
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic tumor volume
PACS	Picture Archiving and Communication System
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PNEN	Neuroendokriner Tumor des Pankreas
QM	Quasi mesenchymal
Rad-Score	Radiomics Score
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of Interest
SBI	Spectral base image
SUV	Standardized uptake value
TLG	Total lesion glycolysis
TME	Tumor Microenvironment
VNC	Virtual non contrast
Zeff	Z effective maps

9. Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Prof. Dr. Rickmer Braren für die engagierte Betreuung und Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei PD Dr. Fabian Lohöfer für die allumfassende fachliche und strukturelle Betreuung und seine Geduld bedanken.

Ich danke der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum Rechts der Isar München und seinem Direktor Prof. Dr. Marcus Makowski für die Möglichkeit auf dem Gebiet der Radiologie wissenschaftlich tätig sein zu dürfen.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie und meinen engen Freunden, die mir jederzeit zur Seite standen.