

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin (CC 6)
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Magnetresonanztomographie bei hepatischen Tumorerkrankungen: Optimierung von Staging, Differentialdiagnostik und Therapiemonitoring

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Radiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Uli Fehrenbach
geboren in Lörrach

Eingereicht: August 2021
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf-Thorsten Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung und Fragestellungen.....	6
Staging.....	6
Differentialdiagnostik	8
Therapiemonitoring	9
Fragestellungen	11
Eigene Arbeiten	13
Optimierung der abdominellen Ausbreitungsdiagnostik in der MRT mit Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel	13
Optimierte Bildgebung des Unterbauches und der Beckenregion in der Hepatozyten-spezifischen MRT: Evaluierung eines abdominellen First-Pass-Shuttle-Protokolls bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (Originalarbeit I)	14
Erweiterte Differentialdiagnostik von Lebertumoren in der MRT.....	29
Hepatozelluläre Adenome: Gibt es einen zusätzlichen Wert bei der Verwendung der Gd-EOB MRT in der Subtyppendifferenzierung? (Originalarbeit II).....	32
Erweiterte Möglichkeiten des MRT-basierten Therapiemonitorings in der Behandlung von malignen hepatischen Tumoren	46
Postoperative Single-Sequenz (PoSSe) MRT: Bildgebendes „Work-Up“ zur Indikationsstellung CT-gestützter oder endoskopischer Drainage von Flüssigkeitskollektionen nach hepatopankreatikobiliärer Chirurgie (Originalarbeit III)	50
Evaluation der hepatotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika in der Gd-EOB-verstärkten Magnetresonanztomographie (Originalarbeit IV)	64
Automatisierte hepatische Tumolvolumenanalyse von neuroendokrinen Lebermetastasen in der Gd-EOB MRT – ein Deep-Learning-Modell zur Unterstützung in multidisziplinären Tumorkonferenzen (Originalarbeit V).....	71

<i>Diskussion</i>	93
Staging	93
Differentialdiagnostik	95
Therapiemonitoring	98
Limitationen	105
<i>Zusammenfassung</i>	107
<i>Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen</i>	110
<i>Literaturverzeichnis</i>	112
<i>Danksagung</i>	139
<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	142

Abkürzungsverzeichnis

AI	„artificial intelligence“, künstliche Intelligenz
AUC	„area under the curve“, Fläche unter der Kurve
bHCA	„ β -catenin activated hepatocellular adenoma“
BL	„baseline“
CAIPIRINHA	„controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration“
CR	„complete response“, komplette Remission
CT	Computertomographie
DWI	„diffusion weighted imaging“, diffusions-gewichtete Bildgebung
ECCM	„extracellular contrast medium“, extrazelluläres Kontrastmittel
FLR	„future liver remnant“
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
FP	„First-Pass“
FS	Fettsättigung
FU	„follow-up“
Gd-BOPTA	Gadobensäure
Gd-EOB	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure
GRE	Gradientenecho
HASTE	„half-fourier acquisition single-shot turbo spin echo“
HBP	Hepatobiliäre Ausscheidungsphase
HCA	„hepatocellular adenoma“, hepatozelluläres Adenom
HHCA	„hepatocyte nuclear factor-1 α -mutated hepatocellular adenoma“
HPB	hepatopankreatikobiliär
HTL	hepatische Tumorlast

IHCA	„inflammatory hepatocellular adenoma“
KM	Kontrastmittel
MCC	„multidisciplinary cancer conference“, multidisziplinäre Tumorkonferenz
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NELM	„neuroendocrine liver metastasis“, neuroendokrine Lebermetastase(n)
OATP	Organische Anionen-transportierende Polypeptide
PD	„progressive disease“, Tumorprogress
PoSSe	„postoperative single sequence“
PR	„partial response“, partielle Remission
RECIST	„response criteria in solid tumors“
ROI	„region of interest“
SD	„stable disease“
shHCA	„sonic hedgehog hepatocellular adenoma“
SOS	sinusoidales Obstruktionssyndrom
T1w	„T1-weighted“, T1-gewichtet
T2w	„T2-weighted“, T2-gewichtet
UHCA	„unclassified hepatocellular adenoma“
US	Ultraschall
VIBE	„volume interpolated breath-hold examination“

Einleitung und Fragestellungen

Bei der Behandlung von hepatischen Tumorerkrankungen nimmt die radiologische Bildgebung eine zentrale Rolle ein. Zur Planung und Überwachung der meist multidisziplinären Therapieansätze ist eine optimale Bildgebung unerlässlich. Allgemein müssen folgende Fragen an die diagnostische Radiologie in der klinischen Routine bei hepatischen Tumoren beantwortet werden können:

1. *Staging*: wie ausgedehnt ist die hepatische Tumorausdehnung und gibt es extrahepatische Tumormanifestationen?
2. *Differentialdiagnostik*: Handelt es sich bei den fokalen Leberläsionen um benigne oder maligne Tumoren und können diese in ihrer Ätiologie noch weiter spezifiziert werden?
3. *Therapiemonitoring*: gibt es behandlungsbedürftige postoperative Komplikationen, Tumorrezidive oder wie ist das Therapieansprechen unter Chemotherapie?

Staging

Bei Patienten mit einer hepatischen Tumorerkrankung besteht die Indikation zur Ausbreitungsdiagnostik um zum einen die lokale, intrahepatische Tumorausdehnung zu beurteilen und ebenso eine (extrahepatische) Metastasierung zu detektieren [1,2]. Für die abdominelle Diagnostik stehen verschiedene, radiologische Modalitäten zur Verfügung: Ultraschall (US), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie [3,4]. Alle Modalitäten können sowohl mit als auch ohne, intravenöse Kontrastmittel (KM)-applikation durchgeführt werden [5]. Zum Staging von malignen Erkrankungen wurde über viele Jahre überwiegend die KM-verstärkte CT genutzt. Im Fall von hepatischen Tumoren hat sich jedoch inzwischen die Beurteilung der Leber mittels KM-MRT etabliert [6]. Ein wichtiger Vorteil der MRT gegenüber den übrigen Moda-

litäten ist die höhere Sensitivität in der Detektion von fokalen Leberläsionen [7-9]. Diese Sensitivität der MRT kann durch die Applikation von Hepatozyten-spezifischen Kontrastmitteln und der damit möglichen hepatobiliären Ausscheidungsphase (HBP) noch weiter erhöht werden [10,11]. Aktuell gibt es zwei kommerziell verfügbare Hepatozyten-spezifische MRT Kontrastmittel: Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure (Gd-EOB) und Gadobensäure (Gd-BOPTA) [12]. Beide Kontrastmittel sind durch eine spezifische Kontrastmittelaufnahme durch Hepatozyten und eine anschließende biliäre Ausscheidung gekennzeichnet. Gd-EOB und Gd-BOPTA unterscheiden sich insbesondere durch ihre Pharmakokinetik. Gd-EOB zeigt eine höhere hepatobiliäre Exkretionsrate von 50% im Vergleich zu 2-4% von Gd-BOPTA [13]. Die Aufnahme von Gd-EOB in die Hepatozyten erfolgt über das organische Anionentransportierende Polypeptid (OATP), welches in der Zellmembran von funktionstüchtigen Hepatozyten exprimiert wird [14]. Die HBP wird mit Gd-EOB circa 20 Minuten nach intravenöser Injektion erreicht und ist durch das Vorhandensein von Kontrastmittel in den Gallenwegen und einer signifikanten Signalsteigerung der Hepatozyten beziehungsweise des Leberparenchyms gekennzeichnet [15]. Das Hepatozyten-spezifische Gd-EOB gehört zur Gruppe der linearen Gadoliniumverbindungen und ist somit im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln („extracellular contrast medium“, ECCM) mit makrozyklischer Gadoliniumkomponente weniger stabil. Der Einsatz von Gd-EOB kann auf Grund der geringeren Stabilität zu Gewebeablagerungen von Gadolinium führen und deshalb beschränkt sich der Einsatz von Gd-EOB auf die Leberbildung [16,17]. Obwohl die Gd-EOB-verstärkte MRT eine hohe Sensitivität in der Detektion von Leberläsionen zeigt, gibt es Nachteile bei der Beurteilung extrahepatischer Strukturen. Diese sind bedingt durch einen weniger starken extrahepatischen Gefäß- und Gewebekontrast. Der geringere extrahepatische Kontrast ent-

steht durch eine geringere Gadoliniumdosis und durch eine schnellere Eliminierung aus dem Blutkreislauf von Gd-EOB im Vergleich zu ECCM [18-20]. Auf Grund dieser Einschränkungen werden zum vollständigen Staging von Abdomen und Becken häufig KM-CT oder ECCM-MRT (zur Beurteilung der extrahepatischen Strukturen) und Gd-EOB MRT (Leberbeurteilung) kombiniert eingesetzt.

Differentialdiagnostik

Neben der Detektion ist die Charakterisierung von Leberläsionen ein zentraler Aspekt der Bildgebung von hepatischen Tumoren. Typischerweise werden fokale Leberläsionen als Zufallsbefund in einer Abdomensonographie auffällig und bedürfen bezüglich Dignitätseinschätzung und Ätiologie häufig weiterer Abklärung [21]. Bei fokalen Leberläsionen werden primäre Lebertumoren (z.B. hepatozelluläres Adenom / Karzinom) von sekundären Lebertumoren (z.B. Metastasen) unterschieden [22,23]. Zur Charakterisierung von Lebertumoren ist eine mehrphasige / dynamische Kontrastmitteluntersuchung häufig entscheidend. Zu den gängigen, dynamischen Kontrastmittelphasen in der Leberdiagnostik gehören: (früh / spät) arterielle, portalvenöse, venöse und equilibrium bzw. transitionale (im Falle von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel) Phase [24]. Im zeitlichen Verlauf dieser Kontrastmittelphasen zeigen die unterschiedlichen Lebertumoren teilweise spezifische Muster der Kontrastmittelaufnahme. Die doppelte Gefäßversorgung der Leber über die Leberarterie (ca. 25%) und die Portalvene (ca. 75%) spielt hierbei eine wichtige Rolle [25]. Hepatozelluläre Karzinome werden beispielsweise nahezu ausschließlich durch die Leberarterie versorgt und zeigen daher typischerweise eine sogenannte arterielle Hypervaskularisierung in der Bildgebung [26]. Bei Verwendung von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel kommt neben den multiphasischen Kontrastmittelsequenzen, die zusätzliche HBP zur Evaluation einer fokalen Leberläsion hinzu [27]. Die flüssigkeitssensitiven, T2-gewich-

teten („T2-weighted“, T2w) Sequenzen helfen bei der Charakterisierung von zystischen Läsionen und mit Hilfe der T2w-basierten Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP) kann ein Ursprung oder Anschluss an das biliäre System diagnostiziert werden [28,29]. Zudem kann mit Chemical-Shift-Bildgebung, basierend auf einem geringen Frequenzunterschied der Präzession von Protonen in Wasser und Fett, der Fettgehalt einer Läsion quantifiziert werden (z.B. hepatisches Angiomyolipom oder hepatozelluläres Adenom) [30]. Eine weitere etablierte Möglichkeit zur MRT-basierten Gewebecharakterisierung bietet die Diffusions-gewichtete Bildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI). Die Signalintensitäten der DWI basieren auf der Brown'schen Molekularbewegung des untersuchten Gewebes. Im Falle von Tumoren weist eine Diffusionsrestriktion, welche in der DWI sichtbar gemacht werden kann, auf eine erhöhte Zellularität der Läsion hin (z.B. Metastasen, Lymphom) [31,32]. Obwohl es bereits viele Studien zur Charakterisierung von fokalen Leberläsionen gibt, besteht bei den zahlreichen Entitäten von hepatischen Tumoren und der Fülle an neuen und weiterentwickelten MRT-Techniken weiterhin der Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung von Leberläsionen.

Therapiemonitoring

Beim Therapiemonitoring von hepatischen Tumoren muss grundsätzlich zwischen dem postoperativen Intervall und der Nachsorge, beziehungsweise der Beurteilung des Therapieansprechens unter systemischer Therapie unterschieden werden [33-35]. Im postoperativen Intervall stehen insbesondere Komplikationen durch die häufig sehr ausgedehnten Operationen im Fokus. Hier müssen im Falle von Lebertumoren insbesondere vaskuläre und biliäre Komplikationen beurteilt werden. Im Rahmen einer ausgedehnten Leberresektion kann es beispielsweise zu einer Galleleckage einer insuffizienten biliodigestiven Anastomose kommen. Der Galleaustritt kann zu einer interven-

tions-bedürftigen fokalen galligen Peritonitis führen, was durch die durchgeführte Bildgebung erkannt werden sollte [34]. Im postoperativen Intervall ist die bevorzugte Modalität zur Detektion von Komplikationen die KM-CT [36]. Die Bevorzugung der CT bei diesem vulnerablen Patientengut liegt insbesondere in der breiten Verfügbarkeit und der schnellen Durchführung einer CT Untersuchung. Jedoch ist es durch moderne, schnelle MRT-Sequenzen möglich, Untersuchungszeiten vergleichbar mit der einer KM-CT zu erreichen, so dass die MRT eine mögliche Alternative zur KM-CT auch bei postoperativen Patienten darstellt.

Den zweiten Pfeiler des Therapiemonitorings bei malignen hepatischen Tumoren bildet die Evaluation eines Therapieansprechens unter Systemtherapie [33]. Zahlreiche Chemotherapeutika zeigen neben ihrer antitumorösen Wirkung auch hepatotoxische Nebenwirkungen [37]. Die Auswirkungen einer Therapie auf das nicht-tumoröse Leberparenchym werden in der klinischen Routine häufig nicht gewürdigt. Jedoch ist neben der exakten Beurteilung der Tumorlast auch eine Beurteilung des Leberparenchyms im Rahmen einer toxischen Systemtherapie wünschenswert. Die MRT eignet sich zudem auf Grund des hohen Gewebekontrasts sehr gut zur Beurteilung der hepatischen Tumorausdehnung. Der Kontrast zwischen Tumor und Leberparenchym kann durch den Einsatz von Gd-EOB noch weiter verstärkt werden, so dass die Gd-EOB MRT eine exakte Beurteilung der Ausdehnung hepatischer Läsionen und somit auch eine hohe Vergleichbarkeit zwischen Baseline (BL) und Follow-Up (FU) Untersuchung ermöglicht [38]. Gängige Kriterien zur Beurteilung eines Therapieansprechens (z.B. „response criteria in solid tumors“, RECIST) vereinfachen jedoch die Messung der hepatischen Tumorlast in Form von zweidimensionalen Messungen des maximalen Durchmessers von als repräsentativ ausgewählten Target-Läsionen [39]. Diese Vereinfachung wird jedoch dem individuellen Patienten häufig nicht gerecht (z.B. „mixed

response“), so dass eine Weiterentwicklung der Kriterien und eine exaktere Erfassung der hepatischen Tumorlast anzustreben ist.

Fragestellungen

Basierend auf den oben aufgeführten Erläuterungen und der kontinuierlichen technischen Weiterentwicklung der Bildgebung resultiert ein steter Bedarf an Studien zur Optimierung der MRT in Staging, Differentialdiagnostik und Therapiemonitoring bei hepatischen Tumorerkrankungen. Daraus ergeben sich für die Arbeiten, welche in dieser Habilitationsschrift vorgestellt werden, folgende Hypothesen:

1. Staging:

Die Bildqualität des restlichen Abdomens und Unterbauchs kann im MRT-Staging mit Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel durch Protokollmodifikation und der Verwendung von beschleunigten MRT-Sequenzen verbessert werden. Gleichzeitig wird die Beurteilung der Leber durch die optimierte Darstellung der extrahepatischen Strukturen nicht eingeschränkt (Originalarbeit I).

2. Differentialdiagnostik:

Durch den Einsatz der Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittel-MRT und der Auswertung spezifischer Merkmale von Tumoren in der hepatobiliären Kontrastmittelfase kann die Differentialdiagnostik fokaler Leberläsionen verbessert werden. Mit Hilfe einer quantitativen und qualitativen Analyse der Signaleigenschaften der zu untersuchenden Läsionen in der hepatobiliären Phase können neben der Bestimmung der Entität auch histologische Subgruppen differenziert werden (Originalarbeit II).

3. Therapiemonitoring:

Die MRT kann mit Hilfe von verkürzten Untersuchungsprotokollen und schnell-

len, robusten Sequenzen im postoperativen Intervall zur Detektion von postoperativen Flüssigkeitskollektionen eingesetzt werden. Mit der postoperativen MRT ist es möglich, auch ohne den Einsatz von Kontrastmittel, eine Drainageanlage dieser Kollektionen adäquat zu planen (Originalarbeit III).

Im Rahmen des Therapiemonitorings unter systemischer Chemotherapie ist neben der optimalen Beurteilung der Tumorausdehnung auch eine funktionelle Diagnostik bezüglich hepatotoxischer Nebenwirkungen der Chemotherapie mittels Gd-EOB möglich (Originalarbeit IV).

Durch den Einsatz von „artificial intelligence“ (AI) Techniken kann die hepatische Tumorlast in einer Gd-EOB MRT vollständig automatisiert erfasst werden. Die automatisierte Quantifizierung der hepatischen Tumormanifestationen kann genutzt werden, um ein Therapieansprechen unter Systemtherapie zu beurteilen (Originalarbeit V).

Eigene Arbeiten

Optimierung der abdominellen Ausbreitungsdiagnostik in der MRT mit Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel

Die Gd-EOB MRT zeigt im Staging von Leberläsionen die höchste Sensitivität und diagnostische Genauigkeit [9]. Jedoch ist durch die reduzierte Kontrastierung von extrahepatischen Gefäßen und Gewebe der Einsatz der Gd-EOB MRT im Rahmen des Stagings üblicherweise auf die Beurteilung der Leber bzw. des Oberbauchs begrenzt [18,19]. Die MR-tomographische Erfassung des gesamten Abdomens inklusive des Unterbauchs und des Beckens erfordert bei den meisten Patienten eine zweizeitige Akquise (zunächst der Oberbauch- und anschließend Unterbauch / Becken). Da die mehrphasige Untersuchung der Leber differentialdiagnostisch unerlässlich ist, wird die Akquise des Unterbauchs (wenn überhaupt) im Anschluss an die multiphasische Leberbildgebung (arterielle, portalvenöse, venöse und transitionale Phase) durchgeführt. Durch die geringere Gefäßkontrastierung von Gd-EOB ist bei dieser Aufnahmetechnik der Kontrast im Unterbauch bei der Akquise bereits deutlich herabgesetzt und die Bildqualität entsprechend reduziert. Daher beschränkt sich der Einsatz der Gd-EOB häufig als ergänzende Untersuchung zur Leberbeurteilung auf den Oberbauch und für das gesamte Staging von Abdomen und Becken wird eine weitere Untersuchung (z.B. KM-CT oder ECCM-MRT) benötigt [40]. Es ist jedoch anzustreben, die hohe Sensitivität der Gd-EOB MRT zur Beurteilung von fokalen Leberläsionen mit einer optimierten Darstellung des restlichen Abdomens zu kombinieren, so dass eine weitere Untersuchung überflüssig wäre.

Optimierte Bildgebung des Unterbauches und der Beckenregion in der Hepatozyten-spezifischen MRT: Evaluierung eines abdominellen First-Pass-Shuttle-Protokolls bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (Originalarbeit I)

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendung eines Shuttle-Protokolls in der Gd-EOB MRT bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien evaluiert. Das Ziel der aufgeführten Studie war es zu zeigen, dass der Gefäß- und Gewebekontrast im Unterbauch erhöht werden kann, indem die Akquise des Unterbauchs im sogenannten „first pass“-Kontrastmittelintervall durchgeführt wird, ohne gleichzeitig die Qualität der multiphasischen Leberbildgebung zu reduzieren. Voraussetzungen dafür waren schnelle 3D T1-gewichtete („T1-weighted“, T1w) Sequenzen, so dass durch das Einfügen einer frühen Unterbauchsequenz, keine Verzögerung für die multiphasische Leberbildgebung auftritt.

74 Patienten mit abdominellen neuroendokrinen Tumoren wurden mit dem First-Pass (FP) Shuttle Protokoll in einer Gd-EOB MRT untersucht. Insgesamt wurden 82 Gd-EOB MRT Untersuchungen mit dem FP-Protokoll bei diesen Patienten durchgeführt. Die zusätzliche FP Unterbauchsequenz wurde zwischen die portalvenöse und venöse Kontrastmittelphase des Unterbauchs in das Protokoll eingefügt. Das Studienuntersu-

chungsprotokoll (FP-Protokoll) beinhaltete neben den Standardsequenzen (T1-gewichtete („T1-weighted“, T1w) Sequenzen mit und ohne Fettsättigung (FS) und in Chemical-Shift Technik, T2-gewichtete Sequenzen mit und ohne FS, diffusionsgewichtete Sequenzen („diffusion weighted imaging“, DWI)) die modifizierte multiphasische Kontrastmittelevaluation. Für die dynamischen Kontrastmittelphasen wurde eine beschleunigte 3D T1w Gradientenecho (GRE) Sequenz mit Fettsättigung (FS) verwendet: VIBE-Sequenz („Volume Interpolated Breath-hold Examination“) in CAIPIRINHA („Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration“) Technik (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Das FP-Protokoll beinhaltete folgende Sequenzabfolge der Kontrastmittelphasen: Oberbauch_{arteriell}, Oberbauch_{portalvenös}, Unterbauch_{FP}, Oberbauch_{venös}, Oberbauch_{transitional} und Unterbauch_{spät}. Die Signalintensitäten der Gefäße (Iliakalvenen, Vena cava inferior, Aorta) und Lymphknoten des Unterbauchs wurden in der Unterbauch_{FP}- und der Unterbauch_{spät}-Sequenz mittels „regions of interest“ (ROI) vermessen und intraindividuell verglichen. Zudem wurde ein Vergleich zwischen den Signalintensitäten von Gefäßen und Lymphknoten der Unterbauch_{spät}-Sequenz aus dem FP-Protokoll mit einer Unterbauch_{spät}-Sequenz des Standardprotokolls (n=55) aus vorangegangenen Untersuchungen derselben Patienten durchgeführt. Die Sequenzabfolge der multiphasischen Kontrastmittelevaluation des Standardprotokolls war bis auf die Unterbauch_{FP}-Sequenz identisch zu der des FP-Protokolls. Zusätzlich zu den Gd-EOB Untersuchungen, waren bei 14 der untersuchten Patienten MRT Voruntersuchungen mit ECCM verfügbar. Die in der Unterbauch_{FP}-Sequenz gemessenen Werte der Gefäße und Lymphknoten wurden intraindividuell auch mit den Werten dieser ECCM MRT Untersuchungen verglichen. Neben der Evaluation der Unterbauchstrukturen wurde die venöse Kontrastmittelsequenz des Oberbauchs zwischen Gd-EOB FP-Protokoll und

Standardprotokoll beurteilt. Zu diesem Zweck wurden die Signalintensitäten von Leberparenchym, Pfortader und Lebervenen gemessen und zwischen den Protokollen verglichen. Der Vergleich der Signalintensitäten wurde getrennt für Untersuchungen bei 1.5T (n=56) und 3.0T (n=26) durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung konnte gezeigt werden, dass sich die Messungen von Unterbauch_{spät}-Sequenzen aus dem FP-Protokoll und dem Standardprotokoll nicht signifikant unterscheiden ($p>0.05$). Somit war die Unterbauch_{spät}-Sequenz aus dem FP-Protokoll vergleichbar mit der des Standardprotokolls, so dass der intraindividuelle Vergleich der Unterbauch_{FP}- und Unterbauch_{spät}-Sequenzen des FP-Protokolls als repräsentativ angesehen werden konnte. Die Signalintensitäten von Gefäßen und Lymphknoten waren sowohl bei 1,5 T als auch bei 3 T, in der Unterbauch_{FP}-Sequenz signifikant höher als in der Unterbauch_{spät}-Sequenz ($p<0.001$). Der Vergleich der venösen Lebersequenzen zwischen dem FP-Protokoll und dem Standardprotokoll zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Leberparenchym und Lebervenen (1,5 T und 3 T). Nur die Pfortader zeigte bei 1.5 T signifikant höhere Signalintensitäten im Standardprotokoll ($p<0.001$). Bei Untersuchungen mit 3 T ergab sich bei der Evaluation der Pfortader ein statistischer Trend, für höhere Signalintensitäten des Standardprotokolls ($p=0.06$). Im Vergleich zwischen der Unterbauch_{FP}-Sequenz mit Gd-EOB und einer Unterbauch_{spät}-Sequenz des Standardprotokolls mit ECCM waren die Signalintensitäten der Gefäße signifikant höher in der Unterbauch_{FP}-Sequenz mit Gd-EOB ($p<0.05$). Zusammenfassend konnten wir im Rahmen der Studie einen verbesserten Gefäß- und Gewebekontrast des Unterbauchs mit Hilfe des FP-Protokolls in der Gd-EOB MRT zeigen. Die Leberkontrastierung wurde durch die Unterbauch_{FP}-Sequenz zwischen portalvenöser und venöser Kontrastmittelphase nicht beeinflusst. Einzig die Pfortader zeigte im Standardprotokoll höhere Signalintensitäten. Dieser Fakt sollte jedoch die diagnosti-

sche Aussagekraft der Untersuchung mit dem FP-Protokoll nicht einschränken, da die Beurteilung der Pfortader üblicherweise in der portalvenösen Kontrastmittelfase durchgeführt wird, welche nicht von der frühen Unterbauch_{FP}-Sequenz beeinflusst wurde. Der Gefäßkontrast der Unterbauch_{FP}-Sequenz mit Gd-EOB war zudem einer Standard Unterbauch_{spät} Sequenz mit ECCM nicht unterlegen.

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms [41]

Fehrenbach U, Kahn J, Fahlenkamp U, Baur A, Pavel M, Geisel D, Denecke T

Acta Radiol. 2019 Sep;60(9):1074-1083. <https://doi.org/10.1177/0284185118817936>

Weitere Arbeiten zum Themenbereich Staging:

Peritoneal Carcinomatosis in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms:

Clinical Impact and Effectiveness of the Available Therapeutic Options [42]

Merola E, Prasad V, Pascher A, Pape UF, Arsenic R, Denecke T, **Fehrenbach U**,
Wiedenmann B, Pavel ME

Neuroendocrinology. 2020;110(6):517-524.

Spectral CT in clinical routine imaging of neuroendocrine neoplasms [43]

Böning G, Adelt S, Feldhaus F, **Fehrenbach U**, Kahn J, Hamm B, Streitparth F

Clin Radiol. 2021 May;76(5):348-357.

Erweiterte Differentialdiagnostik von Lebertumoren in der MRT

Die Dignität fokaler Leberläsionen kann aus der Zusammenschau zwischen Klinik, Patienteneigenschaften und Bildbefunden mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit beurteilt werden [1,22,44]. Während maligne Leberläsionen eine auf das Krankheitsstadium zugeschnittene Behandlung bedürfen (z.B. chirurgische Resektion, Lokalablation, Chemotherapie) sind benigne Lebertumoren nur teilweise behandlungsbedürftig [45,46]. Neben Zysten und Hämangiomen sind die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) und das hepatozelluläre Adenom („hepatocellular adenoma“, HCA) die wohl wichtigsten benignen Leberläsionen. Die FNH ist mit einer Prävalenz von 0,4 - 3% der nach Hämangiomen (Leberzysten ausgenommen) zweithäufigste benigne Lebertumor [47]. Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren zeigen die höchste Inzidenz für das Auftreten einer FNH. Für die FNH wird angenommen, dass die Hyperplasie auf kongenitalen, vaskulären Malformationen beruht [48]. Die FNH zeigt keine Entartungstendenz und es gibt keine generellen Empfehlungen zur Resektion beziehungsweise Therapie. In Einzelfällen kann eine FNH, zum Beispiel durch eine Kompression des Magens, symptomatisch werden, so dass eine relative Indikation zur Operation bestehen kann [49]. Bei Patienten mit HCA wird jedoch regelmäßig eine operative Entfernung empfohlen. Das HCA ist mit einer Prävalenz von 0,001 – 0,004% circa zehnmal seltener als die FNH und kommt ähnlich wie die FNH gehäuft in jungen Frauen zwischen 20 bis 50 Jahren vor. Zudem sind Frauen circa zehnmal häufiger betroffen als Männer [50,51]. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCA ist assoziiert mit der Einnahme von oralen Antikontrazeptiva [52]. Liegen multiple (>10) HCA vor, spricht man von einer Leberadenomatose [53]. Generell sollen HCA bei Frauen ab einer Größe >5 cm (nach sog. „lifestyle“-Änderungen: Gewichtsabnahme, Absetzen der oralen Antikontrazeptiva) reseziert werden, da diese HCA ein erhöhtes Risiko

für Rupturen und tumorbedingte Blutungen haben. Zudem steigt auch das Entartungsrisiko zum hepatozellulären Karzinom mit der Größe des HCA. Tritt ein HCA beim Mann auf, sollte es unabhängig von der Größe auf Grund eines bei männlichen Patienten erhöhten Entartungsrisikos reseziert werden [46]. HCA können anhand der Bordeaux Klassifikation von 2006 in verschiedene histologische Subtypen eingeteilt werden. In dieser Klassifikation wird zwischen dem „hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α -mutierten HCA (HHCA), dem inflammatorischen HCA (IHCA), dem β -Catenin-aktivierten HCA (bHCA) und dem unklassifizierten HCA (UHCA) unterschieden [54]. Die Klassifikation wurde 2017 erweitert und das bHCA wurde weiter in einen Exon-3-mutierten und einen Exon-7-8-mutierten Subtypen unterteilt. Zudem wurde ein neuer histologischer Subtyp, das „sonic hedgehog“ HCA (shHCA), identifiziert [55,56]. Zuvor wurde das shHCA zu den UHCA gezählt und es wird nun davon ausgegangen, dass in circa 5% aller HCA ein shHCA vorliegt [55]. Die Subtypisierung hat auch eine therapeutische Konsequenz, da einzelne Subtypen ein erhöhtes Risiko für Blutungen oder maligne Entartung haben und somit eine Therapie auch bei Tumoren <5 cm angestrebt werden könnte. Insgesamt ist das Risiko für eine maligne Entartung eines HCA mit 5-10% aller Patienten selten, jedoch tritt diese häufiger in Patienten mit bHCA auf. Zudem wird dieser Subtyp auch häufiger in Männern beobachtet [45,56]. Neben dem bHCA ist auch das IHCA mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert als andere Subtypen [55,57,58]. Zudem werden Mixtypen von bHCA und IHCA beschrieben, die ebenfalls ein erhöhtes Entartungs- und Blutungsrisiko aufweisen [55]. Es gibt bereits verschiedene Studien, die gezeigt haben, dass es mit Hilfe einer MRT Untersuchung möglich ist, die einzelnen Subtypen zu unterscheiden [59,60]. Jedoch gibt es nur wenige Daten bezüglich einer verbesserten Differenzierung der einzelnen Subtypen

und konsekutiv ihrer Unterscheidung gegenüber anderen Tumoren beim Einsatz von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel.

Hepatozelluläre Adenome: Gibt es einen zusätzlichen Wert bei der Verwendung der Gd-EOB MRT in der Subtyppendifferenzierung? (Originalarbeit II)

Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? [61]

Auer TA*, **Fehrenbach U***, Grieser C, Penzkofer T, Geisel D, Schmelzle M, Müller T, Bläker H, Seehofer D, Denecke T

*Auer TA and Fehrenbach U equally contributed and share the first authorship.

Eur Radiol. 2020 Jun;30(6):3497-3506. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06726-8>

Im Rahmen unserer Studie wurde evaluiert, ob es mit Hilfe der HBP in der Gd-EOB MRT möglich ist, histologische Subgruppen des HCA nicht-invasiv zu unterscheiden. Der zusätzliche Nutzen der HBP wurde in Kombination mit bereits etablierten MRT-Kriterien zur Unterscheidung der HCA-Subtypen evaluiert.

In dieser Studie wurden 48 Patienten mit insgesamt 79 histologisch gesicherten HCA untersucht. Alle Patienten erhielten eine Gd-EOB MRT und die HBP-Sequenz wurde 20 min nach Kontrastmittelinjektion in Form einer T1w GRE FS Sequenz erstellt. Neben der HBP-Sequenz enthielten alle Protokolle native T1w-Sequenzen mit und ohne FS, native T1w-Sequenzen in Chemical Shift-Technik, multiphasische Kontrastmittelsequenzen (arterielle, portalvenöse und transitionale Kontrastmittelfase) sowie T2w-Sequenzen mit und ohne FS. Alle Bilddatensätze wurden von zwei gegenüber den klinischen Daten verblindeten Radiologen ausgewertet. Die qualitative Auswertung der Läsionen umfasste: die Anzahl an Läsionen, den maximalen Durchmesser und das Vorhandensein eines Atoll-Zeichens (hyperintenser Randsaum in T2w), einer intraläsionalen Steatose, einer zentralen

Narbe oder von Einblutungen. Neben diesen bereits etablierten MRT-Zeichen wurden die Läsionen in der Gd-EOB spezifischen HBP ausgewertet. Die intraläsionale Gd-EOB Aufnahme wurde als prozentualer Anteil von Iso- zu Hyperintensität mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala (0, 0%; 1, 10-25%; 2, 25-50%; 3, 50-75%; 4, >75%) subjektiv erfasst. Läsionen mit einem Score zwischen 0 und 1 wurden als „hypointens“ klassifiziert und solche mit einem Score zwischen 2 und 4 als „signifikant Gd-EOB-aufnehmend“. Neben der qualitativen Auswertung wurde auch eine quantitative Analyse der Kontrastmittelaufnahme durchgeführt. Alle Läsionen wurden in der HBP dreidimensional segmentiert, um das gesamte Tumolvolumen zu erfassen. Anhand der Segmentierung wurde eine Voxel-basierte Texturanalyse bezüglich der Heterogenität der Läsion mit Hilfe des pyradiomics Algorithmus durchgeführt. Das dynamische Kontrastmittelverhalten der Läsionen wurde mit 2D ROIs über die einzelnen Kontrastmittelphasen (arteriell, portalvenös und transitional) quantifiziert. Zudem wurde eine weitere ROI im gesunden Leberparenchym platziert, um die Läsion-zu-Leber KM-Aufnahme zu quantifizieren. In unserem Kollektiv waren die histologischen Subtypen der HCA folgendermaßen verteilt: 24% HHCA (n=19), 47% IHCA (n=37), 6,5% (n=5) bHCA und 22,5% (n=18) UHCAs. Die bereits etablierten MRT-Kriterien zeigten eine hohe Genauigkeit in der Identifizierung der einzelnen Subtypen. Eine intraläsionale Steatose wurde in 95% der HHCA identifiziert und war nur in 17% der anderen Subtypen vorhanden ($p < 0.001$). Das T2w Atoll Zeichen wurde in 54% der IHCA identifiziert und war sonst nur in einem Fall von UHCA vorhanden ($p < 0.001$). 60% der bHCA hatten eine zentrale Narbe in T2w, wohingegen nur 8% der anderen Subtypen eine zentrale Narbe aufwiesen ($p < 0.001$). In der Gd-EOB spezifischen Auswertung zeigten sich 49.5% aller Adenome als hypointens (Score 0-1) und 50.5% als signifikant Gd-EOB-aufnehmend (Score 2-4). In der Subgruppe der IHCA,

zeigte jede Läsion mindestens eine Gd-EOB Aufnahme von 5-25%. Mit einem Schwellenwert von mindestens 25% Gd-EOB Aufnahme (Scores 2-4), zeigten 82,5% (n=33) aller IHCA eine entsprechende KM-Aufnahme, wohingegen nur 7 andere Adenome eine solche Gd-EOB Aufnahme in der HBP zeigten ($p < 0.001$). 95% aller HHCA wurden als hypointens (Score 0-1), und 79% der HHCA wurden mit einem Score 0, klassifiziert ($p < 0.001$). Durch Kombination der Gd-EOB Aufnahme in der HBP mit den bereits etablierten MRT-Kriterien konnte die Genauigkeit in der Identifizierung der einzelnen histologischen Subtypen erhöht werden. Durch die Kombination von einer signifikanten EOB-Aufnahme (Score ≥ 2) und dem für das IHCA etablierten Atoll-Zeichen erhöhte sich die „area under the curve“ (AUC) von 0.785 (für das Atoll-Zeichen) auf 0.953 (für das Atoll-Zeichen + HBP) und es resultierte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 83%. Die Kombination von signifikanter EOB-Aufnahme (Score ≥ 2) und zentraler Narbe erreichte eine AUC von 0.903 für bHCA mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 92%. Im Falle von HHCA erhöhte die Kombination von Hypointensität in der HBP (Score ≤ 1) und dem Nachweis einer intraläsionalen Steatose die AUC von 0.899 (nur intraläsionale Steatose) auf 0.957 mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 96%. Die quantitative Analyse zeigte eine signifikant erhöhte Voxel-Heterogenität für IHCA in der HBP ($p = 0.038$). Das HHCA zeigte eine signifikant höhere EOB-Aufnahme in der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen ($p = 0.024$ und $p = 0.018$).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Kombination aus etablierten MRT-Kriterien zusammen mit der Auswertung der HBP einer Gd-EOB MRT zu einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit in der Differenzierung der HCA-Subtypen führen kann. Insbesondere konnte die nicht-invasive Unterscheidung zwischen IHCA oder

bHCA gegenüber HHCA durch die Analyse der HBP verbessert werden. Anhand dieser Ergebnisse könnten Patienten identifiziert werden, welche von einer möglichen (frühen) Resektion profitieren könnten.



Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation?

Timo Alexander Auer¹ · Uli Fehrenbach¹ · Christian Grieser¹ · Tobias Penzkofer¹ · Dominik Geisel¹ · Moritz Schmelzle² · Tobias Müller³ · Hendrik Bläker⁴ · Daniel Seehofer⁵ · Timm Denecke⁶

Received: 26 August 2019 / Revised: 3 February 2020 / Accepted: 5 February 2020 / Published online: 21 February 2020
© European Society of Radiology 2020

Abstract

Purpose To differentiate subtypes of hepatocellular adenoma (HCA) based on enhancement characteristics in gadoteric acid (Gd-EOB) magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods Forty-eight patients with 79 histopathologically proven HCAs who underwent Gd-EOB-enhanced MRI were enrolled (standard of reference: surgical resection). Two blinded radiologists performed quantitative measurements (lesion-to-liver enhancement) and evaluated qualitative imaging features. Inter-reader variability was tested. Advanced texture analysis was used to evaluate lesion heterogeneity three-dimensionally.

Results Overall, there were 19 (24%) hepatocyte nuclear factor (HNF)-1a-mutated (HHCAs), 37 (47%) inflammatory (IHCAs), 5 (6.5%) b-catenin-activated (bHCA), and 18 (22.5%) unclassified (UHCA) adenomas. In the hepatobiliary phase (HBP), 49.5% (39/79) of all adenomas were rated as hypointense and 50.5% (40/79) as significantly enhancing (defined as > 25% intralesional Gd-EOB uptake). 82.5% (33/40) of significantly enhancing adenomas were IHCAs, while only 4% (1/40) were in the HHCA subgroup ($p < 0.001$). When Gd-EOB uptake behavior was considered in conjunction with established MRI features (binary regression model), the area under the curve (AUC) increased from 0.785 to 0.953 for differentiation of IHCA (atoll sign + hyperintensity), from 0.859 to 0.903 for bHCA (scar + hyperintensity), and from 0.899 to 0.957 for HHCA (steatosis + hypointensity). Three-dimensional region of interest (3D ROI) analysis showed significantly increased voxel heterogeneity for IHCAs ($p = 0.038$).

Conclusion Gd-EOB MRI is of added value for subtype differentiation of HCAs and reliably identifies the typical heterogeneous HBP uptake of IHCAs. Diagnostic accuracy can be improved significantly by the combined analysis of established morphologic MR appearances and intralesional Gd-EOB uptake.

Key Points

- *Gd-EOB-enhanced MRI is of added value for subtype differentiation of HCA.*
- *IHCA and HHCA can be identified reliably based on their typical Gd-EOB uptake patterns, and accuracy increases significantly when additionally taking established MR appearances into account.*
- *The small numbers of bHCAs and UHCAs remain the source of diagnostic uncertainty.*

Keywords Liver · Magnetic resonance imaging · Hepatic neoplasms · Hepatocellular adenoma · Gd-DTPA

Timo Alexander Auer and Uli Fehrenbach contributed equally to this work.

✉ Timo Alexander Auer
timo-alexander.auer@charite.de

¹ Klinik für Radiologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany

² Klinik für Allgemein, Viszeral und Transplantationschirurgie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³ Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie und Hepatologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁵ Hepatobiliäre Chirurgie & Viszerale Transplantation, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

⁶ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

Abbreviations

3D	Three-dimensional
AUC	Area under the curve
bHCA	b-Catenin-activated hepatocellular adenoma
BMI	Body mass index
FNH	Focal nodular hyperplasia
FS	Fat saturation
Gd-BOPTA	Gadolinium benzyloxypropionictetraacetate
Gd-EOB	Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid
HBP	Hepatobiliary phase
HCA	Hepatocellular adenoma
HHCA	(HNF)-1a-mutated hepatocellular adenoma
IHCA	Inflammatory hepatocellular adenoma
MRP3	Multidrug resistance-associated protein 3
OATP1B1/3	Organic anion-transporting polypeptide 1B3
OCP	Oral contraceptive
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
shHCA	Sonic hedgehog hepatocellular adenoma
SI	Signal intensity
T	Tesla
T1w	T1-weighted
T2w	T2-weighted
UHCA	Unclassified hepatocellular adenoma

Introduction

Hepatocellular adenomas (HCAs) are rare benign neoplasms of the liver. The highest incidence is found in young women with a history of oral contraceptive (OCP) use [1–3]. For decades, no subgroup classification of HCAs existed. Since the introduction of the Bordeaux classification in 2006, HCAs have been subdivided into hepatocyte nuclear factor (HNF)-1a-mutated (HHCA), inflammatory (IHCA; formerly known as telangiectatic focal nodular hyperplasia), b-catenin-activated (bHCA), and unclassified (UHCA) HCA [4–12]. This new classification has led to a change in treatment algorithms [4, 12, 13].

In the updated molecular classification of 2017, b-catenin-activated adenomas are furthermore subdivided into an exon 3-mutated and an exon 7–8-mutated subtype. Another subtype has been identified recently and has been termed sonic hedgehog HCA (shHCA) based on its molecular pathway. Previously counted among unclassified adenomas, shHCAs are assumed to account for about 5% of all adenomas [14, 15]. Generally, lesions > 5 cm should be resected because of their increased risk of rupture, bleeding, and malignant transformation. For lesions < 5 cm, treatment is more individually based on the histological subtype. IHCAs have been associated with the presence of hepatic steatosis [16].

Following precise diagnostic characterization, an individual estimate of a patient's risks and possible complications has to be performed. As HHCA and small IHCAs are less likely to transform into hepatocellular carcinomas (HCCs), they are typically managed by regular follow-up at intervals of 6–12 months [17]. In general, patients with diagnostically proven HCA should avoid any triggers adenomas are linked with, for instance by intermitting oral contraceptives (OCPs) or steroids and/or by lifestyle modification to lower their body mass index (BMI) [3, 12, 18]. Resection or close follow-up is indicated in patients with bHCA, which is believed to be more prone to malignant transformation and is more often observed in men or patients with, or concomitant glycogen storage disease [15, 16]. Overall, malignant transformation is relatively rare, occurring in 5–10% of all patients, and is most commonly observed in bHCA [15, 16]. Reports in the literature describe bHCA/IHCA mixed types, which tend to be associated with a higher risk of malignancy. In addition, IHCAs in general are associated with a higher risk of bleeding; therefore, patients with these adenomas should also be monitored more closely [8, 15, 16, 19, 20].

Several recent studies have shown the value of magnetic resonance imaging (MRI) with use of a liver-specific contrast agent such as gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA; MultiHance, Bracco Imaging) or gadoxetic acid (Gd-EOB; Primovist or Eovist, Bayer Pharma) in differentiating focal liver lesions (especially FNH and HCA) [19, 21–26]. Gd-EOB seems to be cost-effective for differentiation of malignant and benign liver lesions in routine clinical management [27] and might also have the potential to differentiate HCA subtypes. However, only a few studies have addressed this issue so far. Reliable noninvasive identification of (even small) IHCA or bHCA could change clinical management because of the increased risk of bleeding or malignant transformation of these histological subtypes [8, 16, 20]. Published data suggest that, on hepatobiliary phase (HBP) images, most HCAs are hypointense compared with surrounding liver parenchyma, while a minority of HCAs are iso- or even hyperintense [21, 23, 28]. Conversely, more IHCAs and bHCAs appear to be iso- or hyperintense on HBP images, while HHCA have been found to have the lowest late-phase intensity [28–30].

The purpose of this study was to investigate the diagnostic value of Gd-EOB-enhanced MRI in differentiating histological subtypes of HCAs.

Materials and methods

Patients

Our institutional review board approved this retrospective study (internal registration number EA2/016/14) and waived informed consent due to the retrospective nature. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2002

Declaration of Helsinki. All patients with histopathologically confirmed HCA who underwent Gd-EOB-enhanced liver MRI between January 2009 and March 2019 were retrospectively identified from the institutional databases.

Only surgically resected lesions were included. A “blinded” pathologist evaluated all macroscopic and microscopic features, which was followed by reprocessing for immunohistochemical analysis. HCAs were classified into the four major molecular subgroups according to their genetic and phenotypic characteristics (HNF-1a-mutated adenoma (HHCA), inflammatory adenoma (IHCA), β -catenin-activated adenoma (bHCA), and unclassified adenoma (UHCA)) [4, 8, 12, 13]. Some of the patients included in the present analysis participated in a previous HCA study that did not include a subgroup analysis [23]. We identified and enrolled a total of 48 patients with 79 HCA lesions. There were 44 female and four male patients. They had a mean age of 38.5 ± 10.5 years (range, 20–67 years).

Imaging

MRI was performed at 1.5 T or 3.0 T using phased-array body coils. The standard imaging protocols included precontrast T2-weighted (T2w) sequences with and without fat saturation (FS) and T1-weighted (T1w) sequences with and without FS (including in-/opposed-phase technique). After intravenous administration of Gd-EOB (0.025 mmol/kg body weight; manual or automatic injection at a flow rate of approximately 1–2 mL/s, followed by a 40-mL saline flush), multiphase T1w 3D sequences with FS were acquired during breath-hold (arterial phase with a fixed delay of 15 s, portal venous phase with 50-s delay, and transitional phase with 90-s delay). 3D T1w FS imaging was repeated in the hepatobiliary phase 20 min after contrast administration.

Qualitative analysis

All images were read by two radiologists blinded to the clinical data. The following qualitative parameters were recorded:

Established MRI features:

- number of lesions
- largest axial diameter
- hyperintense rim of the lesion on T2w sequences, the so-called atoll sign
- intralesional fat deposition (i.e., signal drop on opposed-phase images compared with in-phase images)
- presence of a T2w-hyperintense central scar
- presence of hemorrhagic components (i.e., hyperintensities on unenhanced T1w images with and without FS)

Gd-EOB-specific characteristics:

- Readers subjectively rated intralesional Gd-EOB uptake in the HBP as percentage of intralesional iso- to hyperintensity on a 5-point scale (0, 0%; 1, 10–25%; 2, 25–50%; 3, 50–75%; and 4, > 75%) (Fig. 1). Lesions with Gd-EOB uptake scores of 0–1 were classified as “hypointense” and lesions with scores of 2–4 as “significantly enhancing.”

Quantitative analysis

Intralesional Gd-EOB heterogeneity

All lesions were segmented with 3D regions of interest (ROIs) to encompass the whole tumor volume in the HBP using dedicated segmentation software (Medical Imaging Toolkit, MITK). After segmentation, voxel-based texture analysis was performed regarding lesion heterogeneity using the pyradiomics algorithm.

Dynamic CE behavior

Polygonal 2D ROIs including the entire tumor at its maximum cross-sectional diameter were placed manually. Cystic and/or hemorrhagic components were spared if reasonably possible. All ROIs were placed in the arterial phase sequence and cloned to the subsequent contrast phase sequences (portal venous and transitional phases). An additional circular ROI with a fixed diameter of 10 mm was placed in healthy liver parenchyma not including vessels and bile ducts. Furthermore, lesion-to-liver enhancement was calculated for the different contrast phases as follows:

$$(100 \times \text{lesion enhancement}) / \text{liver enhancement}$$

Statistics

Statistical analysis was performed with XLSTAT (version 2011.0.01; Addinsoft SARL) and SPSS software (IBM). For the statistical results of the proportional distributions, contingency tables were used. Descriptive parameters are given as mean and standard deviation. Based on histograms and quantile plots, normal distribution was not assumed for metric parameters, and therefore nonparametric tests were performed. Differences in contrast enhancement between HCAs and subtypes were analyzed with a post hoc ANOVA test and Kruskal-Wallis test for paired samples. When possible, Bonferroni-Holm corrections were performed. Cross-tables and the Pearson chi-square test were used to investigate the association

Table 1 Patient characteristics and EOB MRI findings in a histopathological subgroup analysis of hepatocellular adenomas (HNF-1a-mutated adenoma (HHCA), inflammatory adenoma (IHCA), β -catenin-activated adenoma (bHCA), and unclassified adenoma (UHCA))

	All HCAs (<i>n</i> = 79)	HHCA (<i>n</i> = 19)	IHCA (<i>n</i> = 37)	bHCA (<i>n</i> = 5)	UHCA (<i>n</i> = 18)	<i>p</i> value
Characteristics						
Age	38.5 ± 10.4	38.4 ± 2.5	38.2 ± 1.7	46.4 ± 5.0	37.0 ± 2.2	> 0.05
Gender (female)	61	13	28	4	16	> 0.05
Qualitative analysis						
Lesion diameter (mm)	60.3 ± 36.2	55.8 ± 7.4	57.7 ± 5.9	65.6 ± 30.0	70.1 ± 8.8	> 0.05
Atoll sign (T2w)	21	-	20	-	1	< 0.001
Central scar/septae T2w	9	-	2	3	4	0.002
Steatosis (in/opp)	28	18	6	2	2	< 0.001
Hemorrhage	11	2	3	1	5	> 0.05
Intralesional Gd-EOB uptake						
0–5%	28	15	0	1	12	
5–25%	11	3	4	2	2	
25–50%	13	0	9	1	3	
50–75%	20	1	18	0	1	
> 75%	7	0	6	1	0	< 0.001
Gd-EOB HBP intensity						
Hypointense	39	18	4	3	14	
Sign. enhancing	40	1	33	2	4	< 0.001
Lesion-to-liver (%) enhancement						
Arterial	399.0 ± 745.1	717.6 ± 1262	255.3 ± 277.5	414.6 ± 442.8	353.8 ± 701.8	0.024
Portal venous	129.5 ± 234.1	275.2 ± 372.3	73.9 ± 181.7	128.0 ± 59.1	90.4 ± 53.5	0.018
Transitional	81.1 ± 96.3	96.4 ± 129.6	73.8 ± 96.8	113.0 ± 35.7	70.5 ± 61.9	> 0.05

Combining Gd-EOB-specific and established MRI qualitative characteristics

When the intralesional Gd-EOB uptake behavior and the presence of a T2w atoll sign were combined, sensitivity increased to 100% while specificity was 83%. Bivariate ROC analysis showed an area under the curve (AUC) of 0.953. The combination of significant uptake and a central scar resulted in 80% sensitivity and 92% specificity for the identification of bHCA (AUC, 0.903). Intralesional Gd-EOB hypointensity combined with intralesional steatosis had 90% sensitivity and 96% specificity for HHCA (AUC, 0.957) (Figs. 2 and 3).

Quantitative analysis

Intralesional Gd-EOB heterogeneity

Volumetric segmentation in the HBP with subsequent texture analysis was performed in 34 patients. Fourteen patients had to be excluded. To strengthen our subjective results of intralesional Gd-EOB heterogeneity in IHCA, we divided the population into “IHCA” and “non-IHCA”. Volume-based analysis revealed significantly increased voxel heterogeneity for the IHCA group (variance of mean SI, 6465.48)

compared with the non-IHCA group (variance of mean signal intensity (SI), 2861.80) ($p = 0.038$).

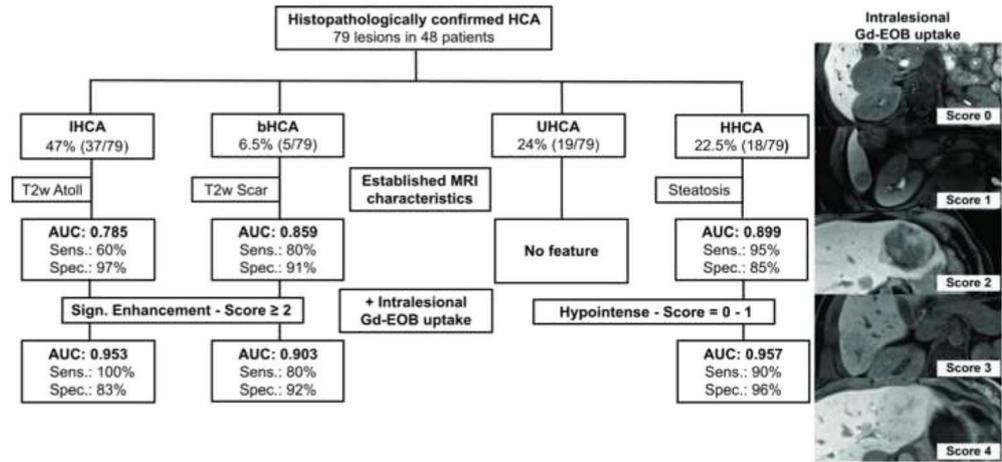
Dynamic CE behavior

ROI-based relative lesion-to-liver enhancement in the late phase was not found to differ significantly between subgroups ($p = 0.490$). For the phases, the Kruskal-Wallis test was significant for the arterial ($p = 0.024$) and portal venous ($p = 0.018$) phase, showing increasingly more marked enhancement for HHCA compared with the other subtypes (arterial phase, HHCA 717.6 ± 1262 vs. 225 ± 227.5–414.6 ± 442.8 and portal venous phase, HCA 275.2 ± 372.3 vs. 79.9 ± 181.7–275.2 ± 372.3). The Kruskal-Wallis test was negative for the venous phase ($p = 0.159$) (Fig. 4).

Discussion

Our results show that Gd-EOB MRI provides additional information for differentiating HCA subtypes. IHCA can be differentiated reliably based on their typical heterogeneous HBP uptake behavior defined in our study as significant enhancement. Furthermore, when Gd-EOB uptake behavior is

Fig. 2 Flowchart of HCA subgroup diagnostic algorithm including combined evaluation of Gd-EOB uptake behavior and established MRI features. Intralesional Gd-EOB uptake in the HBP was rated subjectively as iso- to hyperintensity percentage on a 5-point scale (score 0, 0%; score 1, 10–25%; score 2, 25–50%; score 3, 50–75%; score 4, > 75%)



considered in conjunction with established morphologic MRI features (intralesional steatosis in HHCA, atoll sign in IHCA, and central scar in bHCA), diagnostic accuracy increases significantly. HHCA can be identified with nearly the same reliability as IHCA. However, the small numbers of bHCAs and UHCAs remain a source of diagnostic uncertainty.

In a meta-analysis published in 2017, Guo et al described a low signal intensity (SI) for HCAs in the HBP and concluded that combining SI in the HBP with established MRI features and risk factors of liver disease might improve diagnostic yield in the detection and differentiation of HCAs. Guo et al further considered the benefit of Gd-EOB-enhanced imaging to be overrated [31].

The established MRI characteristics known so far were also present in our study. For instance, HHCA showed a signal

drop in the unenhanced opposed-phase series (95%; $p < 0.001$) consistent with diffuse intralesional steatosis. This is in line with Aalten et al (78%), Laumonier et al (87%), and Tse et al (100%), underlining the accuracy of this simple visual diagnostic sign (28, 32, 33). In 54% of IHCA lesions in our study, the atoll sign was present, yielding nearly 100% specificity for this feature as only one other adenoma also showed the atoll sign (Figs. 2 and 3 and Table 1 [32, 33]).

In our study population, we noticed a group of adenomas with heterogeneous Gd-EOB uptake in the HBP. Accordingly, we devised a 5-point scale system to subjectively estimate the degree of heterogeneity/level of hyperintensity in the late uptake phase. This was done by two readers blinded to the clinical data, and there was good inter-reader agreement. The enhancement behavior of HHCA and IHCA is unequivocal with HHCA showing

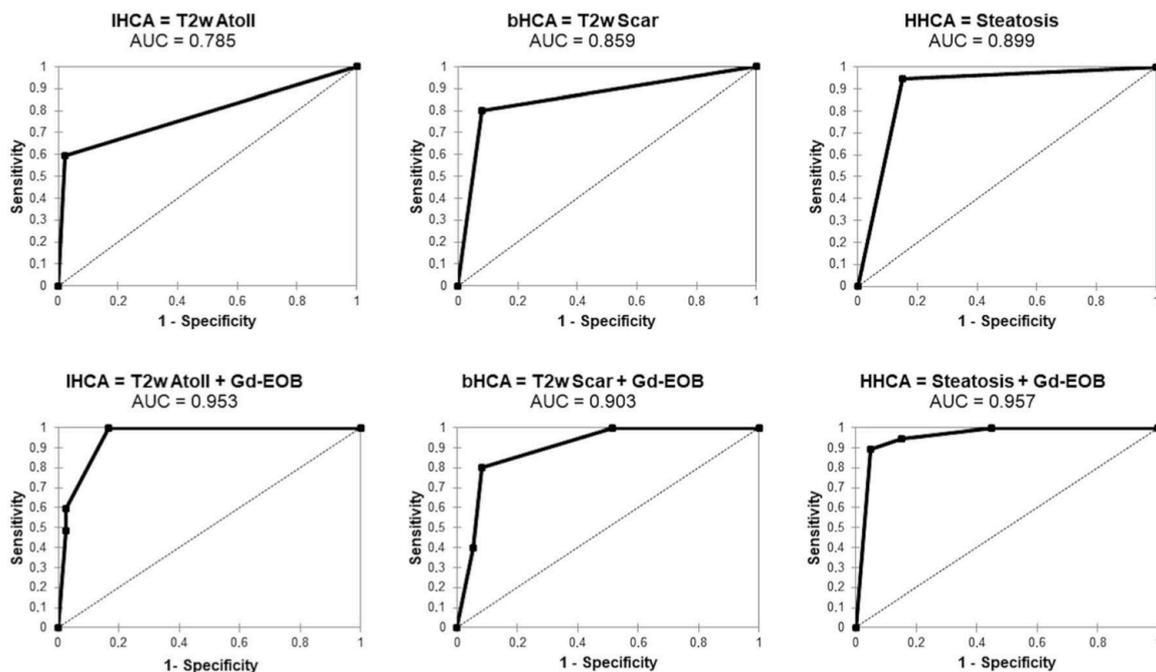
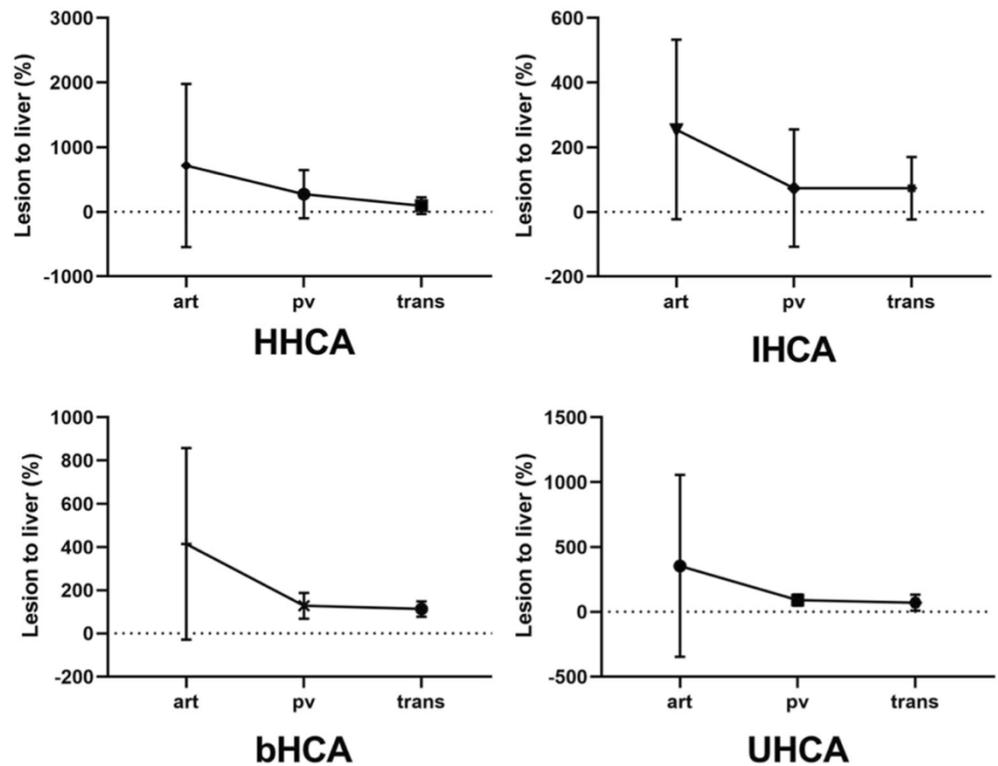


Fig. 3 ROC curve analyses. (a–c) Calculated for IHCA, bHCA, and HHCA and their known established MRI feature. (d–f) ROC analyses of a binary logistic regression model containing the established MRI feature + the Gd-EOB uptake behavior

Fig. 4 Relative lesion-to-liver (%) enhancement in the arterial (art), portal venous (pv) and transitional (trans) phases for the four subgroups of HHCA, IHCA, bHCA, and UHCA. Kruskal-Wallis test showed significant differences for the arterial ($p = 0.024$) and portal venous ($p = 0.018$) phases and nonsignificant differences for the transitional phase ($p > 0.05$)



essentially no uptake and IHCA appearing significantly more heterogeneous because of their uptake ($p < 0.001$) (Figs. 5 and 6). These subjective ratings are supported by our volume-based voxel analysis, which showed IHCA to be significantly more heterogeneous than the other three subtypes.

In its *Clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours*, the European Association for the Study of the Liver (EASL) also states that IHCA may present iso- or

hyperintense in the HBP, emphasizing the results of a study by Ba-Ssalamah et al [16, 30]. Ba-Ssalamah et al evaluated the degree of OATP1B1/3 and MRP3 expression, which they found to correlate statistically with Gd-EOB retention and washout in the HBP, resulting in 77% specificity for diagnosing IHCA [16, 30]. In our study, we achieved 93% specificity when combining intralesional Gd-EOB heterogeneity with established MRI criteria.

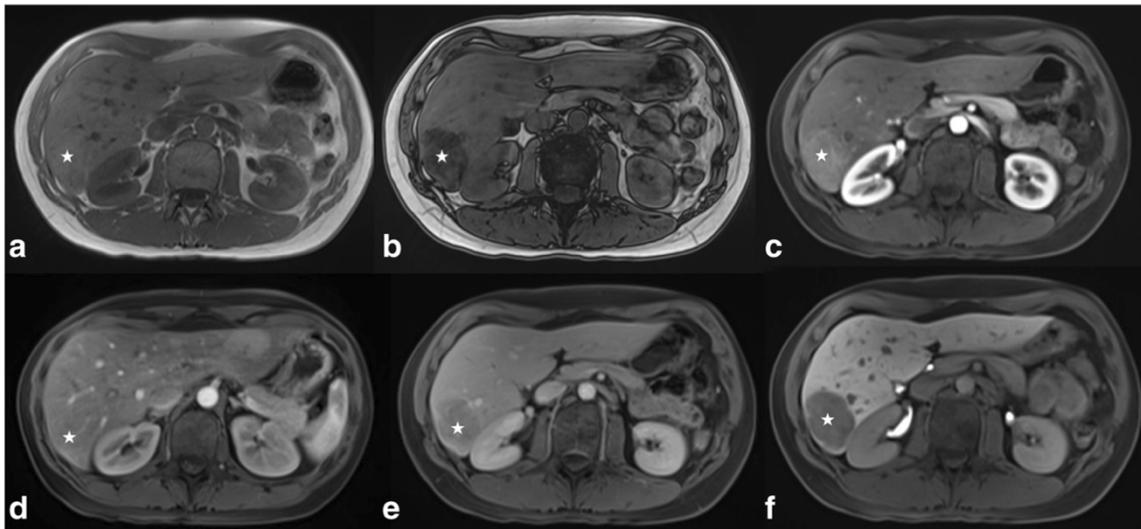


Fig. 5 HHCA (white stars) shows isointense signal in the IN-phase image (a) with a strong drop in signal in the OPP-phase image indicating presence of lipids (b). c–f Contrast enhancement behavior in the T1w arterial phase with a mild hyperintense signal to the surrounding liver (c), an

isointense signal in the portal venous phase (d) and mildly hypointense in the transitional phase (e). In the HBP (f), the lesion appears homogeneously hypointense without a significant uptake (0%)

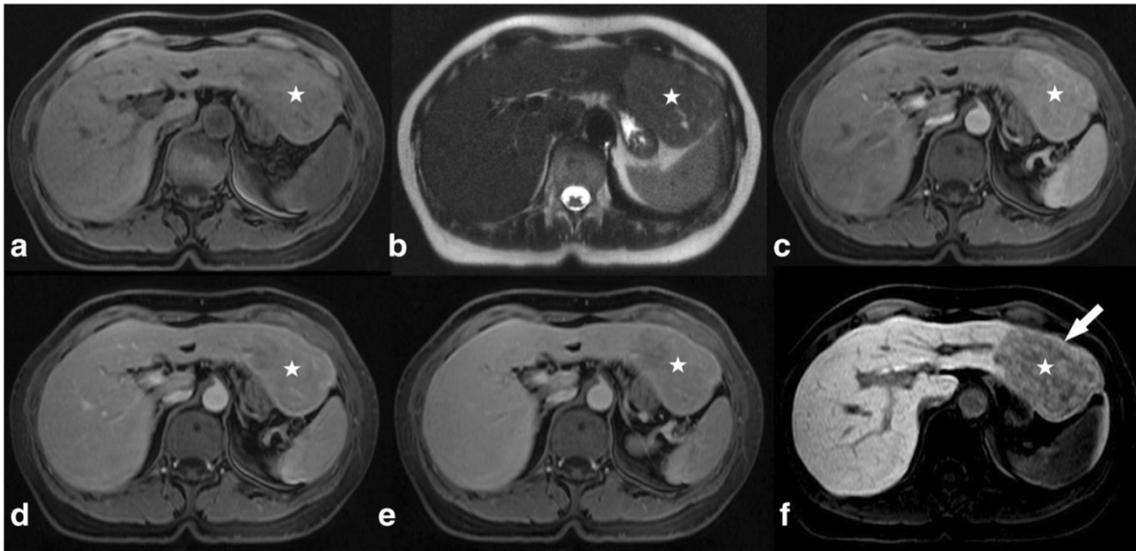


Fig. 6 IHCA (white stars) showing isointense signal in the T1w image (a) and hyperintensity on standard HASTE image (b). c–f Contrast enhancement behavior in the T1w arterial (hyperintense washin) (c), portal venous (heterogeneous washout) (d), and transitional (washout) (e) phases.

In both the portal venous (d) and venous phases, the adenoma appears mildly hypointense to the surrounding liver. In the HBP, the lesion shows heterogeneous patchy uptake behavior > 50% and is iso- to hyperintense to surrounding liver (white arrow—(f))

The absence of HBP uptake and subjective impression of hypointensity we found for HHCAs are in line with the results of Tse et al, who found the lowest lesion-to-liver SI ratio for HHCAs and could thus distinguish the latter from other subtypes [28]. In our study cohort, we observed that HHCA and also UHCA can show homogeneous hypointensity in the HBP. Comparison of the two revealed that HHCA appeared more hypointense than UHCA. However, our T1w HBP was acquired with fat saturation so that the even lower signal of HHCAs can be explained by their higher amount of intralesional steatosis. Nevertheless, Tse et al were not able to differentiate more subtypes using Gd-EOB-enhanced

imaging [28]. We improved diagnostic performance by categorizing lesions based on intralesional Gd-EOB uptake in the HBP and considering uptake behavior in conjunction with established MRI features. For IHCA (+atoll), bHCA (+scar), and HHCA (+fat), this combined approach resulted in specificities and sensitivities of at least 90%, which was further corroborated by AUC results (Figs. 1 and 2). Even if the results for bHCA lack validity because of the small number of lesions included in the analysis, the diagnostic accuracy reached here is promising (Figs. 1, 2 and 7). Like earlier investigators, we also encountered problems with the unclassified HCA subtype, which does not seem to fit into any pattern.

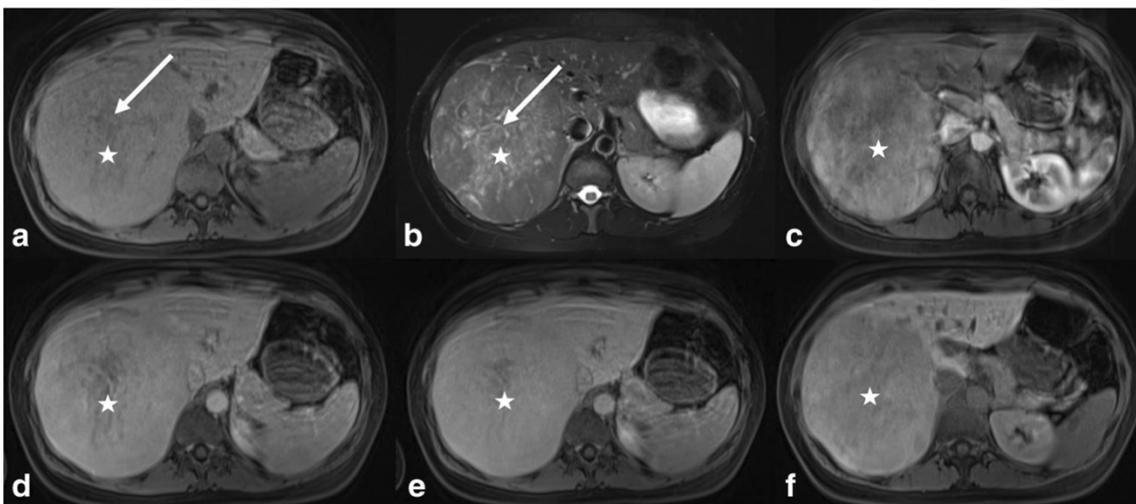


Fig. 7 bHCA (white stars) shows isointense signal in the unenhanced T1w VIBE image (a) and a central scar/central hypointensity (white arrows) in the T2w FS image (b). c–f Contrast enhancement behavior in the T1w arterial phase with heterogeneous hyperintense washin (c),

isointensity in the portal venous phase (d), and transitional signal intensity to the surrounding liver (e). In the HBP, the lesion shows heterogeneous uptake rated as low (0–25%) and is hypointense to the liver

Besides Gd-EOB-enhanced imaging, a recently published study of Bise et al introduced two new MRI features with high diagnostic accuracy. For IHCA, Bise et al described the isolated peripheral sinusoidal dilatation “as the crescent sign”, defined as an incomplete hyperintense rim on T2w and/or arterial phase sequences [34]. For HHCA, Bise et al described a hypovascular pattern; hence, this subtype is hypointense compared with surrounding liver on T1w FS sequences. The lesions with a hypovascular pattern were described as showing mild enhancement in the arterial phase and were found to be characteristically hypointense in the delayed phase [34]. As mentioned in the “Introduction”, the new classification of HCA distinguishes six subtypes. Due to the retrospective character of both ours and Bise et al’s study, MRI features have not yet been tested regarding the new molecular subtypes (bHCA subtypes mutated in exon 3 and 7–8 and shHCA subtype) [34]. Future studies need to evaluate and probably combine Bise et al’s new MRI features and the specific Gd-EOB uptake behavior described by us regarding the new subtypes in order to characterize them noninvasively. Nault et al emphasized the clinical relevance of the new subtypes as bHCAs mutated in exon 3 are more likely to turn into HCC and shHCA are associated with frequent symptomatic bleeding [15]. Nevertheless, given that HCAs are altogether rare, it will take some time to identify enough cases for meaningful analysis.

There are several limitations of the present analysis. First, this is a retrospective study and patients were not enrolled consecutively. Second, as this analysis was restricted to histologically proven HCAs in order to exclude falsely classified lesions from analysis, a selection bias may have occurred. Third, our study is limited by the small number of bHCAs and the small sample size available for voxel-based volumetric analysis. Furthermore, although readers were blinded, they were aware of the study design, which may have introduced detection bias.

In conclusion, combining Gd-EOB uptake behavior in the hepatobiliary phase with established MRI criteria (atoll sign, intralesional fat, and central scar) leads to a high diagnostic accuracy in HCA subtype differentiation. Our approach may improve the noninvasive distinction of IHCA and HHCA and thus help in identifying those patients who might benefit from (early) resection to prevent bleeding or malignant transformation.

Funding information The authors state that this work has not received any funding.

Compliance with ethical standards

Guarantor The scientific guarantor of this publication is Prof. Dr. med. Timm Denecke.

Conflict of interest Christian Grieser, Dominik Geisel, Daniel Seehofer, and Timm Denecke received honoraria, and travel expenses from Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany in the past. All other authors who took

part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

Statistics and biometry No complex statistical methods were necessary for this paper.

Informed consent Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study.

Ethical approval Institutional review board approval of this retrospective study was obtained (No. EA2/016/14).

Study subjects or cohort overlap Some study subject or cohorts have been previously reported in: Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, et al *Gadoxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. Eur Radiol. 2014;24(6):1339–48.*

Methodology

- Retrospective
- Diagnostic or prognostic study
- Performed at one institution

References

1. Edmondson HA, Henderson B, Benton B (1976) Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 294: 470–472
2. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al (1979) Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242: 644–648
3. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, Jagirdar J, Paspulati RM, Prasad SR (2011) Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* 31:1529–1543
4. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J (2007) Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol* 13:2649–2654
5. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al (2006) Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43:515–524
6. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, van Rijn RR, Tilanus HW, IJzermans JN (2001) Treatment of ruptured hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 88:207–209
7. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J (2010) Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 27:39–45
8. van Aalten SM, Terkivatan T, de Man RA et al (2010) Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences. *Dig Surg* 27:61–67
9. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M (1997) Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:276–279
10. Talente GM, Coleman RA, Alter C et al (1994) Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 120:218–226
11. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH (2010) Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 12:509–522
12. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G et al (2009) Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50:481–489

13. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C (2008) Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatol Int* 2:316–321
14. Nault JC, Couchy G, Balabaud C et al (2017) Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology* 152:880–894 e886
15. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J (2017) Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 67:1074–1083
16. European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016) EASL clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 65:386–398
17. Klompenhouwer AJ, Broker MEE, Thomeer MGJ, Gaspersz MP, de Man RA, JNM IJ (2017) Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 104:1695–1703
18. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C (2017) Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol* 34:112–125
19. Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM (2014) Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 101:847–855
20. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V et al (2009) A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 137:1698–1705
21. Denecke T, Steffen IG, Agarwal S et al (2012) Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur Radiol* 22:1769–1775
22. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H et al (2012) Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 262:520–529
23. Grieser C, Steffen IG, Kramme IB et al (2014) Gadaxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur Radiol* 24:1339–1348
24. Huppertz A, Breuer J, Fels LM et al (2011) Evaluation of possible drug-drug interaction between gadoxetic acid and erythromycin as an inhibitor of organic anion transporting peptides (OATP). *J Magn Reson Imaging* 33:409–416
25. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, Loeffler AG, Reed TD, Reeder SB (2012) Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging* 36:686–696
26. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Obuchowski NA, Schneider E, Veniero JC (2012) Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 198:115–123
27. Suh CH, Kim KW, Park SH et al (2018) A cost-effectiveness analysis of the diagnostic strategies for differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma. *Eur Radiol* 28:214–225
28. Tse JR, Naini BV, Lu DS, Raman SS (2016) Qualitative and quantitative gadoxetic acid-enhanced MR imaging helps subtype hepatocellular adenomas. *Radiology* 279:118–127
29. Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK et al (2014) MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 39:1259–1264
30. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D et al (2015) Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 277:104–113
31. Guo Y, Li W, Xie Z et al (2017) Diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for hepatocellular adenoma: a meta-analysis. *J Cancer* 8:1301–1310
32. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T et al (2011) Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 261:172–181
33. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H (2008) Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 48:808–818
34. Bise S, Frulio N, Hocquelet A et al (2019) New MRI features improve subtype classification of hepatocellular adenoma. *Eur Radiol* 29:2436–2447

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Weitere Arbeiten zum Themenbereich Differentialdiagnostik:

HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in

Gd-EOB MRI [62]

Auer TA, Walter-Rittel T, Geisel D, Schöning W, Schmelzle M, Müller T, Sinn B, Denecke T, Hamm B, **Fehrenbach U**

BMC Med Imaging. 2021 Feb 15;21(1):28.

Tomoelastography Distinguishes Noninvasively between Benign and Malignant Liver

Lesions [63]

Shahryari M, Tzschätzsch, Guo J, Marticorena Garcia SR, Böning G, **Fehrenbach U**, Stencel L, Asbach P, Hamm B, Käs JA, Braun J, Denecke T, Sack I

Cancer Res. 2019 Nov 15;79(22):5704-5710.

Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series [64]

Wabitsch S, Schoening W, Bellingrath JS, Benzing C, Arnold A, **Fehrenbach U**, Schmelzle M, Pratschke J

J Minim Access Surg. Jan-Mar 2021;17(1):63-68.

Erweiterte Möglichkeiten des MRT-basierten Therapiemonitorings in der Behandlung von malignen hepatischen Tumoren

Im Therapiemonitoring während der Behandlung von hepatischen Tumoren muss generell zwischen dem postoperativen Intervall nach einer Resektion und der Therapiekontrolle im Rahmen einer systemischen Chemotherapie oder der Nachsorge unterschieden werden. Im postoperativen Intervall stehen Komplikationen durch die Operation im Fokus der Bildgebung [35]. Dazu gehören im allgemeinen perioperative Blutungen oder Infekte wie zum Beispiel eine Pneumonie im Rahmen des Krankenhausaufenthalts. Im Falle von hepatobiliärer Chirurgie kann es postoperativ zu Anastomoseninsuffizienzen (zum Beispiel der biliodigestiven Anastomose) und einer konsekutiven Gallenleckage kommen [65]. Der Austritt von Galle in die Bauchhöhle führt zu Biliomen oder zu einer diffusen, galligen Peritonitis. Eine Galleleckage kann zum einen endoskopisch durch eine interne Schienung der Gallengänge oder durch eine perkutane Ableitung therapiert, beziehungsweise drainiert werden. Die Therapieentscheidung zur Intervention beruht auf der klinischen Präsentation der Patienten (z.B. steigende Infektparameter) und wird zudem maßgeblich durch die postoperative Bildgebung bestimmt. Die Bildgebung ist essenziell in der Detektion von postoperativen, entzündlichen Flüssigkeitskolektionen und der damit verbundenen Therapieplanung. Im postoperativen Intervall wird üblicherweise eine KM-CT zur Beurteilung möglicher Komplikationen durchgeführt [36]. Insbesondere die schnelle Durchführbarkeit einer CT Untersuchung ist ein wesentlicher Vorteil der Untersuchungstechnik in diesen vulnerablen Patienten. Obwohl die MRT einen hohen Stellenwert in der präoperativen Diagnostik innehält, wird sie im postoperativen Intervall nicht routinemäßig eingesetzt. Jedoch hat die MRT einige Vorteile, welche insbesondere auch für Patienten nach einer hepatischen Major-Operation von Bedeutung sein können. In der MRT kann im

Gegensatz zur CT auch ohne Kontrastmittel ein guter Weichgewebkontrast (insbesondere mit einer hohen Sensitivität für Flüssigkeitskolektionen) erzielt werden. Da Patienten im postoperativen Zustand generell ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen haben, wäre der Verzicht von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel in diesen Patienten wünschenswert [66]. In einem komplikativen, postoperativen Verlauf sind außerdem häufig multiple Bildgebungen von Nöten. Durch den Einsatz einer MRT könnte somit auch die Strahlenbelastung, welche durch CT Untersuchungen entstehen würde, vermieden werden. Der Nachteil einer postoperativen MRT Untersuchung liegt vor allem in der längeren Untersuchungsdauer und der höheren Anfälligkeit für bewegungsbedingte Artefakte und der damit verbundenen reduzierten Bildqualität. Diese Nachteile können durch eine eingeschränkte Compliance der postoperativ beeinträchtigten Patienten verstärkt werden. Durch moderne, schnelle Sequenzen und ein reduziertes Untersuchungsprotokoll könnten jedoch auch in der MRT Untersuchungszeiten ähnlich der einer KM-CT erreicht werden.

Neben der Beurteilung von postoperativen Komplikationen hat die Bildgebung einen hohen Stellenwert im Therapiemonitoring von Patienten unter systemischer Chemotherapie. Bei der Beurteilung eines möglichen Therapieansprechens liegt der Fokus der Bildgebung auf der Größenänderung der Lebertumoren. Viele Chemotherapeutika zeigen jedoch neben ihrer antitumorösen Wirkung auch einen gewissen Grad an Hepatotoxizität. Insbesondere hochdosierte oder langwierige Chemotherapien können zu einer Leberfunktionsschädigung führen [37]. Eine seltene, jedoch typische Veränderung der Leber unter Chemotherapie ist das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS) [67]. Mit der Hilfe von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel stellt sich ein SOS in der HBP der Gd-EOB MRT als diffuse Hypointensitäten des Leberparenchyms mit einem retikulären Muster dar [68]. Das typische Bild eines SOS tritt jedoch nur

selten auf und die hepatotoxischen Effekte einer Chemotherapie sind häufig wesentlich subtiler. Die Gd-EOB MRT bietet neben der anatomischen Leberdarstellung auch funktionelle Informationen über das Leberparenchym [69,70]. Geschädigte Hepatozyten zeigen eine verminderte Kontrastmittelaufnahme in der HBP. Durch eine Quantifizierung der Gd-EOB Aufnahme erscheint es daher möglich neben der Beurteilung der Tumorlast auch gleichzeitig eine medikamenten-induzierte Reduktion der Leberfunktion im Rahmen der Bildgebung anzuzeigen.

Für viele Tumormanifestationen ist die Leber die häufigste Lokalisation einer hämatogenen Fernmetastasierung [71]. Durch das häufige Auftreten von hepatischen Metastasen ist eine exakte Quantifizierung dieser essenziell für die Beurteilung eines Therapieansprechens. Dazu ist eine exakte Vermessung der Lebermetastasen von größter Bedeutung. Die am weitesten verbreitete Methode zur Evaluation eines Therapieansprechens ist die Verlaufsbeurteilung nach RECIST („response criteria in solid tumors“, aktuelle Version 1.1) [39,72]. Nach RECIST1.1 werden pro Organ maximal zwei sogenannte Target-Läsionen in der Baseline-Untersuchung (vor Therapiebeginn) ausgewählt und im größten Diameter vermessen. Die Änderung des Maximaldurchmessers dieser Target-Läsionen bestimmt maßgeblich die Einschätzung eines Therapieansprechens oder eines Therapieversagens. Die Beurteilung nach RECIST vereinfacht die Auswertung einzelner Patienten und ist insbesondere dazu geeignet größere Studienkollektive auszuwerten [39]. Jedoch wird diese Art der Vereinfachung nicht jedem Patienten gerecht [73]. Häufig liegen zum Beispiel multiple Lebermetastasen vor. Im Rahmen von RECIST wird die Tumorlast der Leber, und ihre prognostische Aussagekraft jedoch nicht berücksichtigt. Auch ist die Auswahl der Target-Läsionen im Rahmen der Baseline-Bestimmung teilweise von entscheidender Bedeutung. Im Falle eines gemischten Tumoransprechens kann es bei entsprechender Auswahl der Tar-

get-Läsionen zu einer Verzerrung des eigentlichen Therapieeffekts kommen, wenn die Evaluation wie in RECIST auf zwei Läsionen pro Organ beschränkt ist. Anhand dieser Beispiele wird sichtbar, dass eine exakte Quantifizierung sämtlicher Lebermetastasen wünschenswert wäre. Die 3D Quantifizierung bzw. Segmentierung aller Lebermetastasen kann jedoch gerade bei ausgeprägten Tumorerkrankungen sehr zeitaufwändig sein und ist daher nicht Bestandteil der klinischen Routine. Die MRT, insbesondere mit Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel, bietet auf Grund ihrer hohen Sensitivität und dem hohen Kontrast, optimale Voraussetzungen, um die hepatische Tumorlast in ihrer Gesamtheit zu quantifizieren.

Postoperative Single-Sequenz (PoSSe) MRT: Bildgebendes „Work-Up“ zur Indikationsstellung CT-gestützter oder endoskopischer Drainage von Flüssigkeitskolektionen nach hepatopankreatikobiliärer Chirurgie (Originalarbeit III)

Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery

[74]

Fehrenbach U, Auer TA, Schöning W, Schmelzle M, Jürgensen C, Malinka T, Bahra M, Geisel D, Denecke T

Abdom Radiol (NY). 2021 Feb 15. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02955-7>

Postoperative Flüssigkeitskolektionen auf Grund von Anastomoseninsuffizienzen sind typische Komplikationen nach hepatopankreatikobiliärer (HPB) Chirurgie und müssen häufig therapeutisch drainiert werden. Im Rahmen dieser Studie haben wir das diagnostische Work-Up mit einer postoperativen „single-sequence“ (PoSSe) MRT Untersuchung zur Detektion und Indikationsstellung einer möglichen Drainagenanlage evaluiert. Prospektiv eingeschlossen wurden Patienten nach HPB Operationen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Komplikation bestand. Alle Patienten erhielten zunächst eine abdominelle Sonographie, in welcher postoperative Kollektionen standardisiert nach Lokalisation und Ausdehnung beurteilt wurden. Zudem wurde für jede Untersuchung festgelegt, ob die sonographische Untersuchung für die weitere Therapieplanung ausreichend war, oder eine weitere Bildgebung benötigt wurde. Nach der Ultraschalluntersuchung wurde bei allen Patienten eine PoSSe MRT Untersuchung (1,5 T oder 3 T MRT Scanner) durchgeführt. Das Studienprotokoll beinhaltete eine T2w „half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo“ (HASTE) Sequenz des

gesamten Abdomens. Die Zeit vom Betreten bis zum Verlassen des Untersuchungsraums wurde festgehalten. Anschließend wurden die PoSSe MRT Untersuchungen in Konsensus durch zwei Radiologen ausgewertet. Der größte Durchmesser der Flüssigkeitskollektionen wurde vermessen und die Lokalisation von Kollektionen wurde standardisiert erfasst. Jede Untersuchung wurde zudem bezüglich der diagnostischen Bildqualität bewertet, ob anhand der Bildgebung die weitere Therapie geplant werden konnte, oder ob eine ergänzende Bildgebung notwendig war. Wenn möglich, wurde anhand der Bildgebung eine Empfehlung gegeben, ob eine Drainagenanlage (perkutaner oder transgastrischer Zugangsweg) sinnvoll erscheint. Ein transgastrischer Zugangsweg wurde vorgeschlagen, wenn die Kollektion durch einen perkutanen Zugangsweg nicht sicher zu erreichen war. Nach der Bildgebung wurde die Indikation zur Drainagenanlage mit dem behandelnden Chirurgen besprochen und die entsprechende Therapie für die Patienten geplant. Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden innerhalb eines Jahres insgesamt 46 Patienten prospektiv eingeschlossen. 83% der Patienten wurden an extrahepatischen Gallengängen und Pankreas (n=38) operiert und 17% hatten eine hepatische Major-Resektion (n=8). In der Sonographie wurden insgesamt 21 fokale Flüssigkeitskollektionen mit einer durchschnittlichen Ausdehnung von 4,5 cm detektiert. Die anschließende PoSSe MRT konnte in allen Patienten vollständig durchgeführt werden. Die durchschnittliche Untersuchungszeit von Betreten bis Verlassen des Untersuchungsraumes betrug 9:23 Minuten (7:50 – 13:32 min). In der PoSSe MRT wurden insgesamt 46 fokale Flüssigkeitskollektionen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 5,1 cm detektiert. Die häufigste Lokalisation der Kollektionen war das perigastrische Kompartiment (n=15) gefolgt vom perihepatischen (n=14) und pankreatischen (n=12) Kompartiment. Wenn eine Flüssigkeitskollektion von beiden Modalitäten detektiert wurde, unterschätzte die Sonographie die

Größe der Kollektion im Vergleich zur PoSSe MRT durchschnittlich um 22%. Anhand der Sonographie war eine Empfehlung bezüglich einer Drainagenanlage nur in 41% der Patienten möglich. Eine Drainageempfehlung anhand der Sonographie wurde in 8 Patienten ausgesprochen. In 59% (n=27) der Patienten wurde nach der Sonographie eine weitere Bildgebung empfohlen. Anhand der PoSSe MRT war in 100% der Patienten eine Therapieempfehlung in Bezug auf eine Drainagenanlage möglich. In Patienten, bei denen eine Sonographie-basierte Empfehlung bestand, bestätigte die PoSSe MRT die drainagewürdigen Kollektionen (n=8). Die PoSSe MRT konnte in 27% der Patienten mit negativem Sonographiebefund (n=11) zusätzliche, klinisch signifikante Kollektionen (n=3) detektieren. In Fällen, bei denen nach der Sonographie eine weitere Bildgebung empfohlen wurde, wurde anhand der PoSSe MRT eine Drainagenanlage in 14 Patienten (52%), bei einer Detektion von insgesamt 16 Kollektionen, empfohlen. In der gesamten Kohorte wurde eine Drainagenanlage in 25 Patienten ausgesprochen. In den weiteren 21 Patienten wurde weder in der Sonographie noch in der PoSSe MRT eine drainagewürdige Kollektion detektiert. Bezüglich der tatsächlich durchgeführten Drainagenanlagen erreichte die Sonographie in den Fällen, in welchen eine Sonographie-basierte Empfehlung möglich war (41%), eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 90%. Anhand der PoSSe MRT war eine Empfehlung in 100% der Fälle möglich und diese erreichte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 84%. Eine komplikationslose Drainagenanlage wurde nach der Bildgebung in 21 der 25 Patienten mit einer auf der PoSSe MRT basierenden Drainageempfehlung durchgeführt (CT-gestützt perkutan 17 von 20; endoskopisch transgastrisch 4 von 5). Alle mittels Drainage behandelten Patienten zeigten nach Ableitung eine klinische Verbesserung und es waren keine weiteren Interventionen notwendig. Drei der vier übrigen Patienten mit einer Empfehlung zur Drainagenanlage

wurden chirurgisch revidiert. Ein Patient wurde trotz Empfehlung in der Bildgebung konservativ behandelt, da eine reduzierte Blutgerinnung eine Drainagenanlage in diesem Patienten ausschloss. Alle Patienten, bei denen in der PoSSe MRT keine Drainage empfohlen wurde (n=21), erholten sich unter konservativer Therapie. Zusammenfassend ist die Untersuchung mit einer PoSSe MRT bei Patienten im frühen und intermediären postoperativen Intervall nach HPB Chirurgie möglich. Das bildgebende Work-Up bezüglich einer Drainagenanlage konnte mit der PoSSe MRT in allen Patienten durchgeführt werden. Die PoSSe MRT bietet somit eine Alternative zur Bildgebung postoperativer Patienten, bei der auf eine intravenöse Kontrastmittelgabe verzichtet werden kann und zudem keine Strahlenbelastung für die Patienten entsteht.



Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery

Uli Fehrenbach¹ · Timo A. Auer¹ · Wenzel Schöning² · Moritz Schmelzle² · Christian Jürgensen³ · Thomas Malinka² · Marcus Bahra² · Dominik Geisel¹ · Timm Denecke^{1,4}

Received: 14 November 2020 / Revised: 5 January 2021 / Accepted: 13 January 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose Fluid collections due to anastomotic leakage are a common complication after hepatopancreaticobiliary (HPB) surgery and are usually treated with drainage. We conducted a study to evaluate imaging work-up with a postoperative single-sequence (PoSSe) MRI for the detection of collections and indication of drainage.

Material and methods Forty-six patients who developed signs of leakage (fever, pain, laboratory findings) after HPB surgery were prospectively enrolled. Each patient was examined by abdominal sonography and our PoSSe MRI protocol (axial T2-weighted HASTE only). PoSSe MRI examination time (from entering to leaving the MR scanner room) was measured. Sonography and MRI were evaluated regarding the detection and localization of fluid collections. Each examination was classified for diagnostic sufficiency and an imaging-based recommendation if CT-guided or endoscopic drainage is reasonable or not was proposed. Imaging work-up was evaluated in terms of feasibility and the possibility of drainage indication.

Results Sonography, as first-line modality, detected 21 focal fluid collections and allowed to decide about the need for drainage in 41% of patients. The average time in the scanning room for PoSSe MRI was 9:23 min [7:50–13:32 min]. PoSSe MRI detected 46 focal collections and allowed therapeutic decisions in all patients. Drainage was suggested based on PoSSe MRI in 25 patients (54%) and subsequently indicated and performed in 21 patients (100% sensitivity and 84% specificity). No patient needed further imaging to optimize the treatment.

Conclusions The PoSSe MRI approach is feasible in the early and intermediate postoperative setting after HPB surgery and shows a higher detection rate than sonography. Imaging work-up regarding drainage of collections was successful in all patients and our proposed PoSSe MRI algorithm provides an alternative to the standard work-up.

Keywords Magnetic resonance imaging · Abbreviated protocol · Postoperative leakage · Hepatopancreaticobiliary surgery · Drainage

✉ Uli Fehrenbach
uli.fehrenbach@charite.de

¹ Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik Für Radiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

² Department of Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte/Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

³ Division of Hepatology and Gastroenterology, Medical Department, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

Abbreviations

ceCT	Contrast-enhanced computed tomography
HASTE	Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo
HPB	Hepatopancreaticobiliary
MRI	Magnetic resonance imaging
PoSSe	Postoperative single-sequence
T2w	T2-weighted
TE	Echo time
TR	Repetition time

Introduction

One of the major complications of upper abdominal surgery (liver and pancreas) is the postoperative accumulation of fluid due to enteric, biliary, or pancreatic leakage [1, 2]. Such fluid collections can lead to hemorrhage or act as potential inflammatory foci and depending on their size, location, and the patient's clinical status, they may have to be drained [3, 4]. Abdominal ultrasonography is the first imaging modality to detect postoperative fluid collections but is limited in identifying small but clinically important fluid collections especially after pancreatic surgery [5]. If sonographic evaluation is impaired but patients deteriorate clinically and inflammatory parameters continue to rise, computed tomography (CT), preferably contrast-enhanced (ceCT), is unavoidable for a reliable diagnosis [6]. If ceCT reveals significant postoperative fluid collections or abscesses, (percutaneous or transgastric) drainage insertion is indicated in the majority of patients [7]. In postoperative patients, the fast scan duration of CT is a major advantage over MRI. We here present a non-contrast, ultrafast abdominal, single-sequence MRI protocol, which we think is sufficient to detect postoperative fluid collections and their anatomic topography to decide on necessity and way of drainage. The decision whether a collection should be drained is made in collaboration with the clinician/surgeon and is based on the synopsis of symptoms (e.g., fever, pain), laboratory findings (e.g., leukocyte count, CRP level) and the accessibility, spread, and localization of the collection. The postoperative single-sequence (PoSSe) MRI approach we propose could replace a CT scan, thus dispensing with both radiation exposure and contrast medium administration. PoSSe MRI is characterized by a drastically reduced image acquisition duration (< 4 min), low specific absorption rate (SAR), and the patient's overall time in the scanning room that might therefore be comparable to that of a contrast-enhanced CT examination.

The purpose of our study is to evaluate if a PoSSe MRI of the abdomen is feasible in the (early and intermediate [8]) postoperative setting and to evaluate its value in an imaging work-up for indications of CT-guided percutaneous drainage or transgastric drainage through endoscopy after hepatopancreaticobiliary (HPB) surgery.

Material and methods

Study design

The study was designed as a prospective cohort study. The study was approved by our hospital's ethics committee

(Internal reference: EA4/029/18), and written informed consent was obtained from all study patients.

Candidates for enrollment were fully oriented adult patients capable of giving a full written informed consent who recently underwent HPB surgery. Further inclusion criteria were elevation of inflammatory laboratory parameters (leukocyte count and/or level of c-reactive protein (CRP)) or clinical deterioration with an indication for imaging work-up. Exclusion criteria were contraindications to MRI, in particular non-MRI-compatible implants [9]. Study work-up of all patients included an abdominal ultrasound exam and PoSSe MRI of each patient. Therapy decision was primarily based on PoSSe MRI. If PoSSe MRI (+ sonography) was insufficient to plan drain insertion/further treatment, a ceCT was indicated according to the standard work-up.

Abdominal sonography

All prospectively included patients underwent an abdominal ultrasonography for the detection of fluid collections, performed by a radiologist with at least 5 years of experience in sonography. The examiner was blinded to previous imaging findings and only knew the patient's surgical record. In all patients, the whole abdomen was examined sonographically. Sonographic findings were reported according to the following study template. The abdomen was divided into 3 upper compartments: right (perihepatic), central (pancreatic), and left (perisplenic), and 1 lower compartment (pelvic). Each of the four compartments was evaluated for (1) insonation conditions (1: good, 2: impaired, 3: insufficient) and (2) the presence of focal or diffuse fluid collections. If a focal fluid collection was identified, the maximum diameter of the collection was measured. Each sonography examination was classified as to whether further imaging procedures were necessary for clinical decision making: 1: no evidence of a focal collection; 2: inconclusive sonography findings because of impaired conditions or uncertainty about fluid collection extent to be resolved by further imaging; and 3: unequivocal sonographic findings of focal fluid collections are accessible by drainage and no further imaging needed. Clinically relevant additional findings were recorded separately.

PoSSe MRI

After abdominal ultrasound, every patient underwent an MRI scan at 1.5 T or 3 T scanners (MAGNETOM Aera/Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The MRI examination was performed using phased-array body coils in all patients. The study protocol consists of localizer scans and an axial T2w half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence of the whole abdomen in a two-step acquisition approach (for patients taller than approximately

150 cm). The T2w HASTE sequence was acquired during breath-hold. HASTE images were acquired with following parameters (1.5 T/3 T): TR = 1400 ms/1600 ms; TE = 95 ms/95 ms; echo train length = 91/86; slice thickness = 6 mm/6 mm; matrix 320 × 260/320 × 250. The total examination duration from the patient entering the scanning room, preparation and placement of body coils, image acquisition, to leaving the scan room was measured. The acquisition time was recorded separately.

All MRI studies were analyzed in consensus by two radiologists with 5 and over 10 years of experience in abdominal MR imaging (*U.F.* and *T.D.*). The maximum diameters of all detected focal fluid collections (maximum of three collections) were measured, and the locations were classified as followed: 1. perigastric space, 2. pancreatic space, 3. perisplenic space, 4. perihepatic space, or 5. other. Each study was classified as to whether the imaging quality/information was sufficient for recommending clinical management (1: sufficient, no further imaging required; 2: insufficient, further imaging required; 2a: full protocol MRI, 2b: contrast-enhanced CT). If possible, an imaging-based management recommendation was made (1: Drainage possible; 1a: percutaneous access route, 1b: transgastric access route, 2: Fluid collection but no drainage possible or no fluid collection). A transgastric access route was proposed in cases with limited percutaneous access (e.g., overlying bowel structures). Clinically relevant additional findings were recorded.

Evaluation of imaging work-up and indication of drainage

After imaging, indication of drainage was discussed with the physician/surgeon in charge. Clinical symptoms, laboratory parameters, and imaging results were considered in the decision-making process for indication. After indication, the best access route was discussed based on imaging. If the collection was accessible percutaneously, a CT-guided drainage was planned. If the imaging did not allow a safe percutaneous access route due to overlying bowel loops, the possibility of a transgastric drainage through endoscopy was evaluated with the gastroenterologist in charge. Imaging-based recommendations of PoSse MRI (and sonography) were compared with the actually performed drainage procedure. If there was no indication for drainage, the patients' clinical courses were monitored until discharge if any investigations besides conservative treatment were necessary. Based on the results, a PoSse imaging work-up algorithm was evaluated.

Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS software version 25.0 (IBM; New York, USA). For the statistical results of the proportional distributions, contingency tables were

used. Descriptive parameters are given as means and standard deviation. Accuracies are expressed as sensitivity and specificity levels.

Results

Patients

During the prospective study period of 1 year, 46 patients were included in the study. The majority of study patients (83%) had pancreatic surgery ($n=38$) with 28 pancreaticoduodenectomies and 10 distal pancreatectomies combined with splenectomy. The other 8 patients (17%) underwent major hepatic surgery with 3 hemihepatectomies, 3 atypical resections and 2 right trisectionectomies with biliodigestive anastomoses (BDA). All patients presented with elevated inflammatory parameters (white blood cell counts and C-reactive protein). MRI examinations were 4 to 22 days after surgery, on average on the 10th postoperative day (POD). Patient characteristics are summarized in Table 1.

Imaging findings

Sonographic conditions were classified as good in the perihepatic (96%), perisplenic (63%), and pelvic (94%) compartments. Sonographic evaluation of the central upper abdominal compartment was rated to be limited in 70% and insufficient in 13% of examinations. Sonography detected a total of 21 focal fluid collections. The average maximum diameter measured by sonography was 4.5 cm.

Table 1 Patient characteristics

	Number (%) / mean (SD)
Age (years)	58.46 (13.92)
Gender	
Female	21 (45%)
Male	25 (53%)
Surgery	
Pancreas	38 (83%)
Pancreaticoduodenectomy	28 (73%)
Distal pancreatectomy + splenectomy	10 (27%)
Liver	8 (17%)
Hemihpatectomy	3 (38%)
Trisectionectomy	2 (25%)
Atypical resection	3 (38%)
POD (days)	10.3 (4.2)
Laboratory	
White blood cells in 1/nl	14.09 (4.93)
C-reactive protein in mg/l	103.67 (68.71)

POD postoperative day

Three patients had more than one focal collection detected in sonography. Diffuse fluid/ascites was present in 27 (59%) patients. Pleural effusion ($n = 7$) was the most common additional ultrasound finding. Cholestasis and a subcutaneous hematoma were detected as secondary findings in one patient each.

All study patients completed the PoSSe MRI scan. The total acquisition time for PoSSe MRI was 3:30 min. The average time span from entering to leaving the scanning room was 9:23 min [7:50–13:32 min]. Image quality was rated sufficient in 100% of the cases. PoSSe MRI detected

a total of 46 focal fluid collections. Nine patients had more than one focal fluid collection. The most common location was the perigastric space ($n = 15$) followed by the perihepatic ($n = 14$) and the pancreatic space ($n = 12$) (Fig. 1). Diffuse free fluid/ascites was found in 27 patients (59%). The average maximum diameter of the detected fluid collections measured by PoSSe MRI was 5.1 cm. The most common additional findings were pleural effusions ($n = 17$). Less common but important additional findings were: anastomotic stenosis ($n = 3$; Fig. 2a), bowel perforation ($n = 1$; Fig. 2b), partial portal vein thrombosis ($n = 1$; Fig. 2c), and

Fig. 1 PoSSe MR images illustrating focal fluid collections (arrows) in different locations. **a** Collection in the perigastric space next to the anastomosis after pancreaticoduodenectomy and pancreaticogastrostomy; **b** collection in the pancreatic space after distal pancreatectomy; **c** collection in the perihepatic space after extended right hemihepatectomy; **d** collection in the perisplenic space after distal pancreatectomy with splenectomy

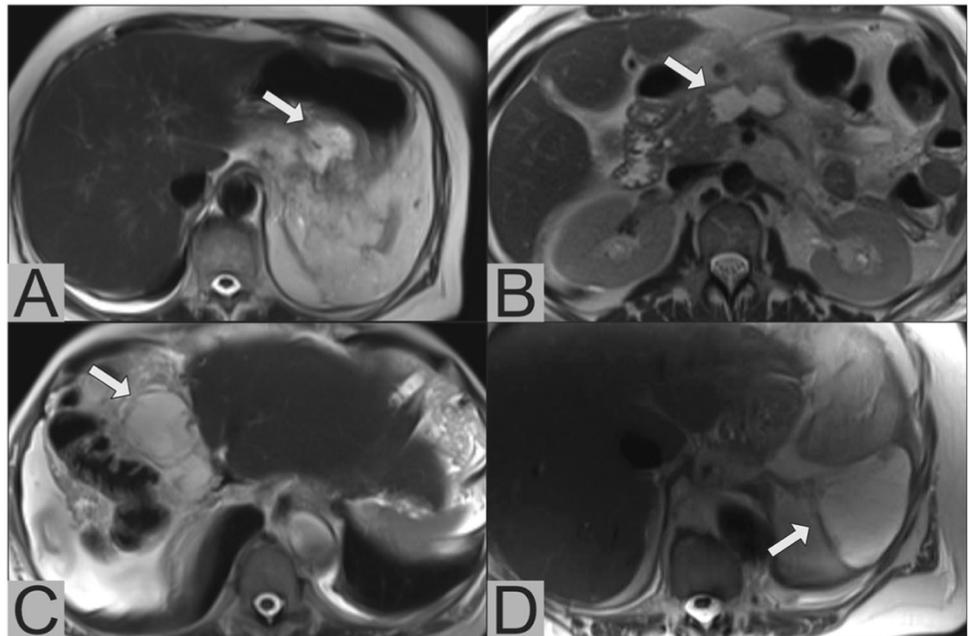
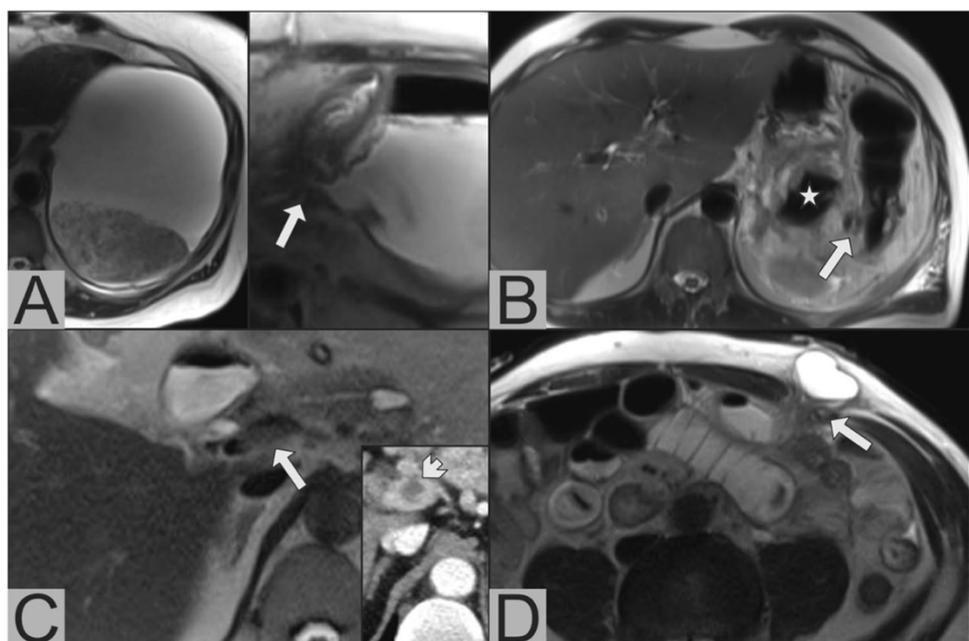


Fig. 2 Important additional findings in PoSSe MRI; **a** Anastomotic stenosis of the gastrojejunostomy. Dilated and fluid-filled stomach on the left side. On the right side, narrow anastomosis (arrow) with prestentotic dilatation. **b** Bowel perforation. Perforated diverticula (arrow) of the left hemicolon with adjacent free gas in the peritoneal cavity (asterisk), these imaging findings were confirmed by subsequent surgery. **c** Partial portal vein thrombosis, characterized by missing flow void in PoSSe MRI (arrow), confirmation of thrombosis in ceCT (arrow-head). **d** Incarcerated hernia with a small hernial orifice (arrow)



incarcerated hernia ($n = 1$, Fig. 2d). Dislocation of intraoperatively inserted drains was detected in 2 patients. Sonographic and PoSSe MRI findings are summarized in Table 2.

For focal fluid collections detected by both modalities, sonography underestimated the size on average by 22% (2.0 cm) compared with PoSSe MRI.

Evaluation of imaging work-up and indication of drainage

The evaluation process is visualized in Fig. 3. In sonography as first-line modality, an adequate recommendation without further imaging was possible in 41% ($n = 19$) of the patients. Regarding the surgical procedure, sonography-based recommendations were possible in 33% ($n = 13$) of patients after pancreatic surgery and in 88% ($n = 7$) of patients after hepatic surgery. Sonographic findings led to a positive recommendation for drainage in 8 patients. Further imaging was recommended in 59% of patients ($n = 27$) because of poor overall sonographic conditions or uncertainty regarding the true extent of detected fluid collections.

PoSSe MRI studies allowed a recommendation regarding drainage to be made in all patients (100%). In patients with a sonography-based drainage recommendation ($n = 8$), the fluid collections were confirmed by PoSSe MRI in all cases. Regarding the patients with negative sonography findings ($n = 11$), PoSSe MRI detected drainable collections in 3 patients (27%). The sonographically missed drainable collections were located as follows: perihepatic in the liver hilum ($n = 1$), perisplenic ($n = 1$) and perigastric ($n = 1$). In patients, in which further imaging was recommended by sonography, PoSSe MRI proposed drain insertion in 14 patients (52%) with a total finding of 16 drainable collections. In the overall cohort, insertion of a drain was proposed in 25 patients. The other 21 patients showed no (drainable) collection neither in PoSSe MRI nor in sonography.

Based on our analysis of imaging-based recommendations in relation to actually performed drain insertion procedures, we calculated 78% sensitivity and 90% specificity for sonography in the subset of patients in which a sonography-based recommendation was possible (41%). For PoSSe MRI, recommendation was possible in 100% of the patients and we calculated 100% sensitivity and 84% specificity. Complication-free drainage insertion was performed in 21 of 25 patients with a PoSSe MRI recommendation (17 of 20 CT-guided percutaneous, 4 of 5 transgastric endoscopic) (Fig. 4). In all 17 CT-guided drainage procedures, imaging findings of PoSSe MRI were confirmed by the planning non-contrast CT scan. All drained patients showed clinical improvement over time and no further intervention was necessary. Three of the other four patients with recommendation of drainage were surgically revised during their hospitalization. One patient was managed conservatively because of concomitant pneumonia and thrombocytopenia/ impaired clotting function as contraindication for drainage procedures. All patients without drainage recommendation in PoSSe MRI recovered under conservative management until discharge.

Discussion

The ultrafast, single-sequence (T2w HASTE) MRI approach investigated here is feasible in postoperative patients after HPB surgery. The total time in the scanning room was around 10 min on average, which is comparable to the overall time of a ceCT study in our department. Our PoSSe MRI approach was shown to provide adequate images for the indication of drainage in all patients. No further imaging was required to decide if drainage was needed or not. PoSSe MRI imaging work-up allowed successful treatment of all study patients. Based on our results, we herein present a PoSSe MRI work-up algorithm for patients after HPB

Table 2 Imaging findings of focal collections in sonography and PoSSe MRI

Sonography	Perihepatic	Central	Perisplenic	Pelvic	
Insonation conditions					
Good	44 (96%)	8 (17%)	29 (63%)	43 (94%)	
Limited	2 (4%)	32 (70%)	17 (37%)	3 (6%)	
Insufficient	0 (0%)	6 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	
Focal collections	11 (52%)	7 (33%)	3 (14%)	0 (0%)	
Size in cm (SD)	4.98 (1.92)	4.11 (1.98)	3.70 (1.08)	–	
PoSSe MRI	Perihepatic	Central		Perisplenic	Pelvic
		Pancreatic	Perigastric		
Focal collections	14 (30%)	12 (26%)	15 (33%)	5 (11%)	0 (0%)
Size in cm (SD)	5.39 (2.51)	5.13 (2.72)	4.71 (2.91)	4.60 (2.47)	–

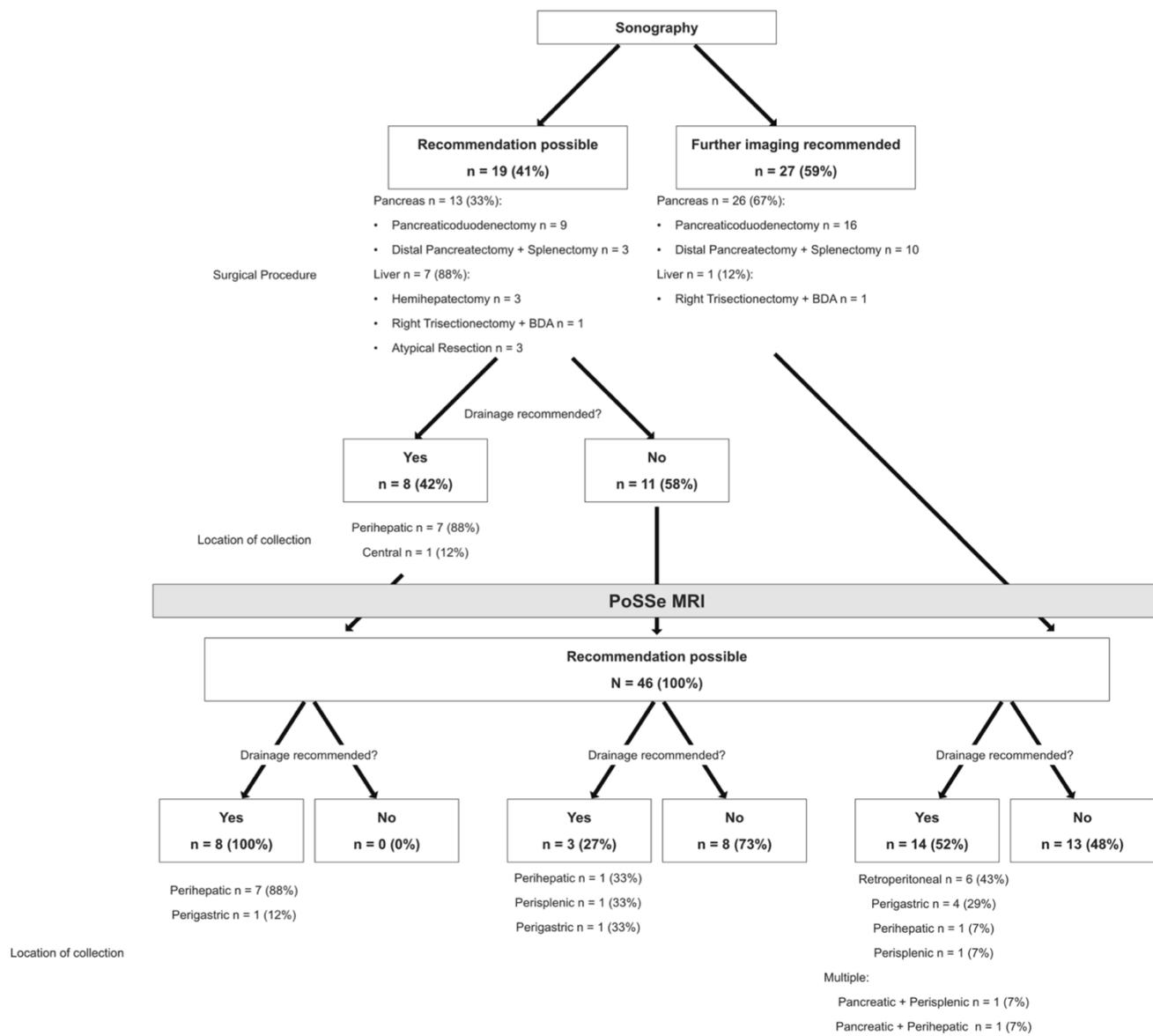
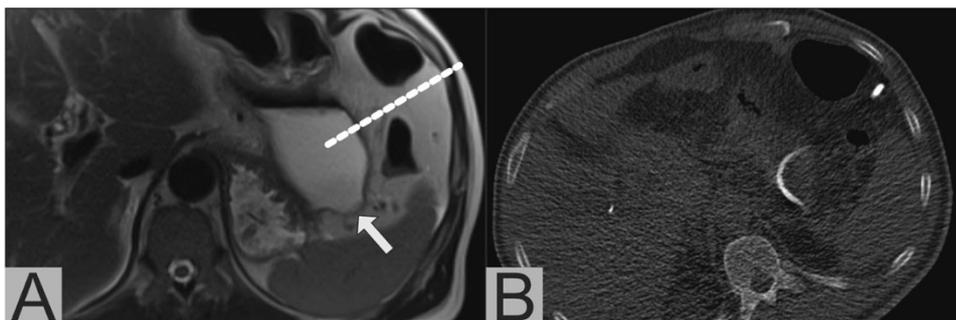


Fig. 3 Evaluation of imaging work-up

Fig. 4 PoSSe MRI showing a perigastric collection (arrow) after pancreaticoduodenectomy, planning of CT-guided drainage insertion is marked by the dotted line (a); CT-Fluoroscopy showing the successful inserted drainage via the planned puncture tract (b)



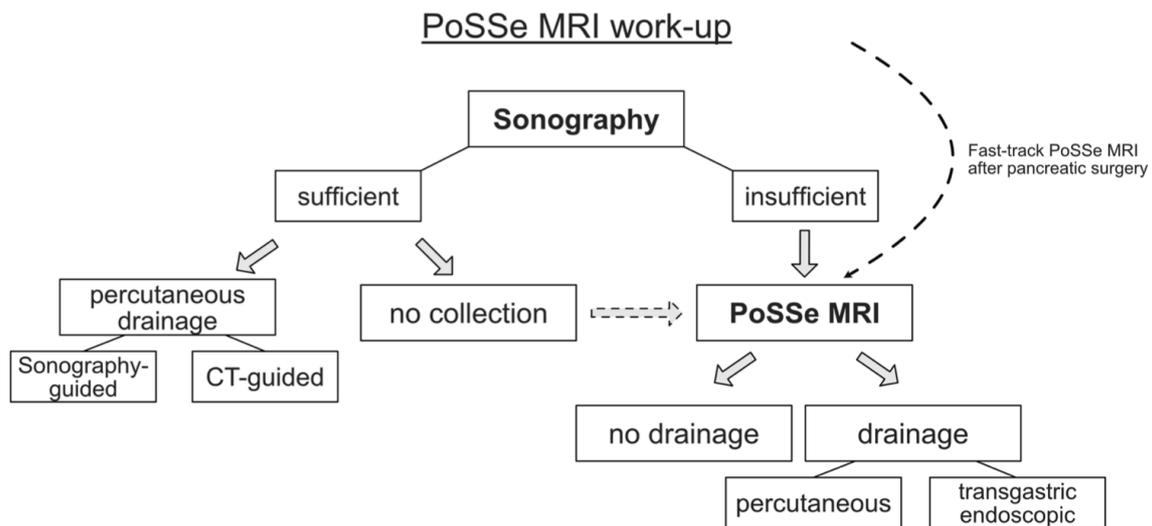


Fig. 5 Proposal of PoSSe MRI work-up after HPB surgery

surgery (Fig. 5). In case of clinical suspicion of leakage, an initial sonography seems reasonable due to the wide availability and the possibility to perform the examination bedside. However, especially after pancreatic surgery, further cross-sectional imaging should not be delayed. Renouncement of sonography and fast-track PoSSe MRI should be considered after pancreatic surgery, due to the usually limited insonation conditions as shown in our evaluation. Our results suggest that patients with negative ultrasound findings, but at the same time with clinical suspicion of leakage, should undergo a PoSSe MRI without hesitation. In our cohort, this approach would have changed therapeutic management in 27% of patients with negative sonography findings. We propose that PoSSe MRI could be used as an alternative examination to CT in the further clarification of patients with insufficient sonography conditions.

In patients with delayed postoperative recovery or laboratory findings suggesting infection, surgeons suspect postoperative complications. Timely imaging and awareness of possible complications allow prompt initiation of appropriate management. Sonography may detect abnormal fluid collections in the surgical bed but is often impaired by overlying air in the stomach or transverse colon. These difficulties are more common in the early postoperative patient due to ileus, free air, and abdominal tenderness. That is why contrast-enhanced CT is often requested early and represents the “workhorse” imaging modality, enabling comprehensive assessment of the surgical site including detection of complications [10]. Abdominal MRI has established its value in the preoperative setting, allowing detailed tissue characterization in the upper abdomen (especially liver and also pancreatic). Postoperative MRI is not yet established as a routine

modality although it has advantages that might be especially beneficial in postoperative patients. Patients after major abdominal surgery are at risk of developing postoperative acute kidney injury [11]. If contrast administration is to be avoided because of impaired renal function, the current alternative technique is non-contrast CT. Our data have shown that PoSSe MRI is suitable for postoperative management, thus providing another alternative when contrast administration is to be avoided. Safety concerns in the postoperative period have become negligible. Surgical clips are nowadays made of nonferromagnetic material. State-of-the-art fast MRI sequence acquisition techniques enable high image quality even in a patient with limited abilities to cooperate. Previous studies have shown that MRI has high sensitivity in the detection of abdominal fluid collections and that they indicate a surgical complication [12]. A recent study investigating postoperative complications in cholecystectomy recommends magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and also gadoteric acid-enhanced MRCP to work-up suspected biliary complications and decide about the best management [10]. Especially in children, MRI should be preferred to avoid exposure to ionizing radiation. Lee et al. have demonstrated that a rapid non-contrast MRI scan is feasible and can identify drainable fluid collections in postpancreatectomy pediatric patients. Their protocol consisted of single-shot fast spin-echo, inversion recovery, and DWI sequences. [13] Our approach was to further reduce the acquisition time by restricting the protocol to a single T2w sequence. This ultrafast approach allows us to perform MRI examinations in patients who are in a poor condition immediately after HPB surgery. Besides the patients’ clinical condition, the decision when to drain is predominantly

affected by the vicinity of a fluid collection to the anastomotic sites or major abdominal vessels. Moreover, it has been shown that contrast-related imaging features in ceCT (the standard imaging modality in the postoperative setting) are nonspecific and do not allow differentiation of non-infected and infected fluid collections in the majority of patients, so that a non-contrast examination as in PoSSe MRI seems sufficient [14].

Small perigastric fluid collections near pancreatic anastomoses can be difficult to drain percutaneously. Even small fluid accumulations in this location often require further investigation because of the increased risk of bleeding from adjacent arteries. If percutaneous drainage is precluded, these collections can be drained endoscopically in a transgastric approach [15]. Our study shows that PoSSe MRI enables reliable detection of these perigastric fluid collections and also the planning of a percutaneous or transgastric drainage strategy.

Fluid-sensitive T2w sequences have high sensitivity in the detection of fluid collections and edema. It has been shown that the majority of patients with an uneventful postoperative course develop edema in the gallbladder fossa after cholecystectomy [12]. Nevertheless, abdominal CT shows no abnormalities of the gallbladder fossa in about 80% of cases [16, 17]. Our results suggest that the situation is similar in patients after HPB surgery. Almost all patients in our study had mild edema or small fluid collections at anastomotic sites in PoSSe MRI. Even an experienced reader has to be aware of the increased sensitivity of these sequences and, if only little fluid is present, the decision regarding drainage should not rely on imaging alone. If imaging shows a small fluid collection and a patient has no clinical symptoms or laboratory evidence of infection, close follow-up imaging (e.g., repeat PoSSe MRI or focused ultrasound) should be preferred to drainage and a longer hospital stay (Fig. 6).

An observation we made in our study is that indwelling drains placed during surgery are more difficult to see by MRI than CT, and their identification depends on the reader's experience. However, with knowledge of where drains have been placed by the surgeon, they are detectable in T2w MR

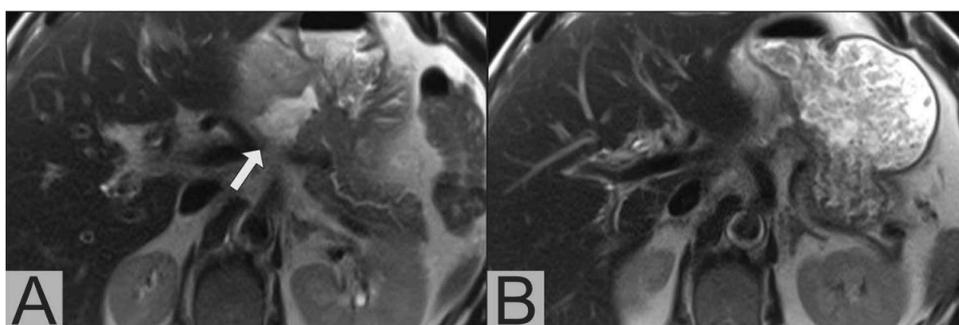
images as well. In our study population, we accurately identified dislocated drains in two patients.

Another possible implication of PoSSe MRI, besides symptomatic postoperative patients, are high-risk patients without clinical suspicion of leakage especially in extended pancreatic surgery (e.g., Appleby procedure or robotic assisted pancreatic surgery) [18, 19]. Routine PoSSe MRI in these patients could prevent "failure to rescue" scenarios without contrast application or ionizing radiation as in ceCT [20, 21].

In general, costs of abdominal MRI are higher than those of abdominal CT examinations. Cost-effectiveness studies in abdominal imaging focus on the comparison of multiphase contrast-enhanced examinations in both modalities [22]. However, a recent cost-effectiveness analysis in pediatric patients with suspected appendicitis showed only minimal cost differences of ceCT and non-contrast MRI (full protocol) as initial imaging approach [23]. Zens et al. showed even lower costs of a "quick MRI" protocol compared to ceCT for the evaluation of intra-abdominal abscesses after acute appendicitis in pediatric patients [24]. The PoSSe MRI approach could make MRI even more cost-effective because of its drastically reduced acquisition time.

The major limitation of our study is the missing comparison with contrast-enhanced CT. During the study period, additional CT scans were not deemed necessary by the readers because of their diagnostic confidence based on PoSSe MRI and because of the already established high sensitivity of MRI in the detection of abdominal fluid collections [12]. In all cases, in which a CT-guided drainage procedure was performed, the planning CT scan confirmed the PoSSe MRI findings. The study was designed in such a way that only patients with inadequate PoSSe MRI work-up would receive a ceCT. Though, there was no need for, as all patients were adequately treated. The results of our study encourage to conduct a prospective randomized trial to address this missing comparison. Further limitations of our study are the small number of patients and their heterogeneity (pancreas and liver patients), which is attributable to the explorative nature of the study. The significance of postoperative fluid collections is different for these two patient groups.

Fig. 6 PoSSe MRI shows a small fluid collection next to the pancreaticogastrostomy (**a**, arrow). After consultation with the surgeon in charge no drain was placed in this collection. In the follow-up PoSSe MRI 5 days later (**b**), the collection has decreased in size and is barely visible



However, the ambition of the study was to show that PoSSe MRI is an alternative imaging modality after both liver and pancreatic surgery. Our initial results are encouraging and suggest that the PoSSe MRI protocol deserves further evaluation of its usefulness in larger, homogeneous patient cohorts. All readers were aware of the study design, which may have introduced detection bias. Our results cannot automatically be transferred to other radiological institutes. MRI examination slots are often more difficult to allocate than CT slots for capacity reasons, so that clinically urgent PoSSe MRI could be delayed. Therefore, the PoSSe MRI approach is also limited by the examination capacities of the individual institutes. In the case of postoperative patients, the condition and possibility to cooperate also limits the examination method (e.g., movement artifacts), so that critically ill, intensive care unit patients were not examined within the study, and the results are therefore not transferable to this patient group. All percutaneous drains in the study population were placed CT-guided due to the institute's own preferences, so that no statement on the planning of sonography-guided drain placement is possible within the scope of the study. However, the study showed that PoSSe MRI is able to reliably identify sonographically limited visible collections so that a focused ultrasound examination or ultrasound-assisted drainage can be supported.

In conclusion, the PoSSe MRI approach is feasible in the early and intermediate postoperative setting after HPB surgery and has a higher detection rate than sonography. Imaging work-up regarding drainage was possible in all patients and our proposed imaging algorithm could provide an alternative to the standard work-up without the risks of radiation exposure or contrast-related adverse events.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare grants and personal fees from Siemens, outside the submitted work.

Ethics approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Human Investigation Committee (IRB) of our institution (Internal reference: EA4/029/18).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in

the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al. (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138 (1):8-13. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>
2. Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdaïs A, Sulpice L, Boudjema K (2013) Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 15 (3):224-229. <https://doi.org/10.1111/1/j.1477-2574.2012.00580.x>
3. Hackert T, Werner J, Buchler MW (2011) Postoperative pancreatic fistula. *Surgeon* 9 (4):211-217. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.10.011>
4. Sakamoto K, Tamesa T, Yukio T, Tokuhisa Y, Maeda Y, Oka M (2016) Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy. *World J Surg* 40 (1):182-189. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3156-8>
5. Braghetto I, Bastias J, Csendes A, Debandi A (2000) Intraoperative bile collections after laparoscopic cholecystectomy: causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Surg Endosc* 14 (11):1037-1041. <https://doi.org/10.1007/s004649900029>
6. Scialpi M, Scaglione M, Volterrani L, Lupattelli L, Ragozzino A, Romano S et al. (2005) Imaging evaluation of post pancreatic surgery. *European journal of radiology* 53 (3):417-424. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.12.013>
7. Robert B, Yzet T, Regimbeau JM (2013) Radiologic drainage of post-operative collections and abscesses. *J Visc Surg* 150 (3 Suppl):S11-18. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2013.05.005>
8. Bowyer AJ, Royse CF (2016) Postoperative recovery and outcomes--what are we measuring and for whom? *Anaesthesia* 71 Suppl 1:72-77. <https://doi.org/10.1111/anae.13312>
9. Tsai LL, Grant AK, Morteles KJ, Kung JW, Smith MP (2015) A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 35 (6):1722-1737. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150108>
10. Tonolini M, Ierardi AM, Patella F, Carrafiello G (2018) Early cross-sectional imaging following open and laparoscopic cholecystectomy: a primer for radiologists. *Insights into imaging* 9 (6):925-941. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0663-9>
11. Jin HY, Xue FS, Yang GZ, Sun C (2017) Assessing postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *J Crit Care* 37:255-256. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.008>
12. Hakansson K, Leander P, Ekberg O, Hakansson HO (2001) MR imaging of upper abdomen following cholecystectomy. Normal and abnormal findings. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 42 (2):181-186
13. Lee MH, Eutsler EP, Sheybani EF, Khanna G (2017) Rapid non-contrast magnetic resonance imaging for post appendectomy intra-abdominal abscess in children. *Pediatric radiology* 47 (8):935-941. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3860-7>
14. Gnannt R, Fischer MA, Baechler T, Clavien PA, Karlo C, Seifert B et al. (2015) Distinguishing infected from noninfected abdominal fluid collections after surgery: an imaging, clinical,

- and laboratory-based scoring system. *Investigative radiology* 50 (1):17-23. <https://doi.org/10.1097/rli.000000000000090>
15. Jurgensen C, Distler M, Arlt A, Bruckner S, Ellrichmann M, Matthes K et al. (2019) EUS-guided drainage in the management of postoperative pancreatic leaks and fistulas (with video). *Gastrointest Endosc* 89 (2):311-319.e311. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.08.046>
 16. McAllister JD, D'Altorio RA, Rao V (1993) CT findings after uncomplicated and complicated laparoscopic cholecystectomy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 14 (5):356-367
 17. McAllister JD, D'Altorio RA, Snyder A (1991) CT findings after uncomplicated percutaneous laparoscopic cholecystectomy. *Journal of computer assisted tomography* 15 (5):770-772
 18. Malinka T, Timmermann L, Klein F, Geisel D, Pratschke J, Bahra M (2020) Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis. *Anticancer research* 40 (1):387-392. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13964>
 19. Zureikat AH, Beane JD, Zenati MS, Al Abbas AI, Boone BA, Moser AJ et al. (2019) 500 Minimally Invasive Robotic Pancreatoduodenectomies: One Decade of Optimizing Performance. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003550>
 20. Cerullo M, Gani F, Chen SY, Canner JK, Dillhoff M, Cloyd J et al. (2019) Routine intensive care unit admission among patients undergoing major pancreatic surgery for cancer: No effect on failure to rescue. *Surgery* 165 (4):741-746. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.005>
 21. Varley PR, Geller DA, Tsung A (2017) Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res* 214:131-139. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.005>
 22. Patel BN, Boltynkov AT, Martinez MG, Mastrodicasa D, Marin D, Jeffrey RB et al. (2020) Cost-effectiveness of dual-energy CT versus multiphase single-energy CT and MRI for characterization of incidental indeterminate renal lesions. *Abdominal radiology (New York)*. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02380-x>
 23. Jennings R, Guo H, Goldin A, Wright DR (2020) Cost-effectiveness of Imaging Protocols for Suspected Appendicitis. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1352>
 24. Zens TJ, Rogers AP, Riedesel EL, Leys CM, Ostlie DJ, Woods MA et al. (2018) The cost effectiveness and utility of a “quick MRI” for the evaluation of intra-abdominal abscess after acute appendicitis in the pediatric patient population. *J Pediatr Surg* 53 (6):1168-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.078>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Evaluation der hepatotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika in der Gd-EOB-verstärkten Magnetresonanztomographie (Originalarbeit IV)

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zu überprüfen, ob im Rahmen des Stagings mittels Gd-EOB MRT in Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren (NET), die unterschiedlich stark ausgeprägte Chemotherapie-bedingte Hepatotoxizität einzelner Chemotherapeutika angezeigt werden kann. Zu diesem Zweck haben wir 129 Patienten mit NET unter Chemotherapie, die zwei oder mehr Gd-EOB MRT Untersuchungen erhalten haben, retrospektiv evaluiert. Die in diesen Patienten eingesetzten Chemotherapeutika wurden in vier Kategorien bezüglich ihrer Hepatotoxizität eingeteilt: Keine bekannte Hepatotoxizität (Kategorie 1) [76-80]; geringe Hepatotoxizität (Kategorie 2) [81-84]; moderate Hepatotoxizität (Kategorie 3) [85-87] und schwere Hepatotoxizität (Kategorie 4) [88-90]. Anhand dieser Kategorien wurde für alle Patienten ein „Hepatotoxizität Score“ bezüglich vorangegangener und aktueller Chemotherapeutika erstellt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Gd-EOB MRT (1,5 T oder 3,0 T) und die HBP wurde 20 min nach intravenöser Kontrastmittelinjektion erstellt. Alle Gd-EOB MRT Untersuchungen enthielten eine 3D T1w GRE Sequenz mit Fettsättigung („volume-interpolated breath-hold examination“; VIBE; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) vor Kontrastmittelgabe und in der HBP. Die Signalintensitäten des Leberparenchyms wurden mit Hilfe einer standardisierten ROI sowohl

in der nativen als auch in der HBP gemessen. Aus diesen Messungen konnte die relative Kontrastmittelaufnahme des Leberparenchyms berechnet werden. Die relative Gd-EOB Aufnahme wurde in Bezug auf die primäre Chemotherapie, den Hepatotoxizität Score, sowie Patienteneigenschaften (z.B. Alter und Geschlecht) evaluiert. Wir konnten zeigen, dass die relative Gd-EOB Aufnahme bei Patienten unter hepatotoxischer Chemotherapie im Verlauf graduell abnimmt ($p < 0.05$). Im Gegensatz dazu zeigten Chemotherapeutika ohne bekannte Hepatotoxizität keine signifikante Abnahme der Gd-EOB Aufnahme im Verlauf der Therapie. Neben den Auswirkungen der Chemotherapie auf die Leberkontrastierung, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen relativer Gd-EOB Aufnahme und Patientenalter ($p < 0.001$). Die Quantifizierung der relativen Gd-EOB Aufnahme zeigte zudem eine hohe Korrelation bezüglich der Schwere der Hepatotoxizität der einzelnen Therapeutika ($p < 0.001$, $R^2: 0.787$). Bei höherem Hepatotoxizität Score zeigte sich zudem eine höhere Abnahme der relativen Gd-EOB Aufnahme des Leberparenchyms im Vergleich zu weniger hepatotoxischen Therapien. Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass die Gd-EOB MRT anhand der relativen Gd-EOB Aufnahme des Leberparenchyms als funktionelle Bildgebung bezüglich der Hepatotoxizität von Chemotherapeutika eingesetzt werden kann. Zudem konnte in der Gd-EOB MRT der Schweregrad der Hepatotoxizität einzelner Medikamente quantifiziert werden.

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging [75]

Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, **Fehrenbach U**, Geisel D

Eur J Radiol. 2020 Mar;124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Automatisierte hepatische Tumolvolumenanalyse von neuroendokrinen Lebermetastasen in der Gd-EOB MRT – ein Deep-Learning-Modell zur Unterstützung in multidisziplinären Tumorkonferenzen (Originalarbeit V)

Automatized Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI—A Deep Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision Making [91]

Fehrenbach U, Xin S, Hartenstein A, Auer TA, Dräger F, Froböse K, Jann H, Mogl M, Amthauer H, Geisel D, Denecke T, Wiedenmann B, Penzkofer T

Cancers. 2021 May 31;13(11):2726. <https://doi.org/10.3390/cancers13112726>

Die exakte Quantifizierung von Lebermetastasen in der Bildgebung ist von höchster Wichtigkeit, um ein Therapieansprechen zu evaluieren. Die HBP einer Gd-EOB MRT zeigt in der Detektion und Darstellung von neuroendokrinen Lebermetastasen („neuroendocrine liver metastasis“, NELM) die höchste Genauigkeit [7,10,12]. Die Vermessung einer diffusen Lebermetastasierung, welche bei neuroendokrinen Tumoren häufig (60-70% der Patienten) auftritt, ist sehr zeitaufwändig und wird daher nicht routinemäßig durchgeführt. Aus diesem Grund haben wir im Rahmen dieser Studie einen auf „artificial intelligence“- , beziehungsweise „deep learning“-Technik basierenden Algorithmus trainiert, um die gesamte hepatische Tumorlast der NELM in der Gd-EOB MRT zu quantifizieren. Der klinische Nutzen wurde im Vergleich zur Beurteilung des Therapieansprechens durch ein multidisziplinäres Tumorboard evaluiert. Für das Training des Algorithmus wurden zunächst alle verfügbaren Gd-EOB MRT Untersuchungen (1,5 T) bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aus der radiologischen Datenbank gesucht (insgesamt 398 Gd-EOB MRT Untersuchungen in 149 Patienten).

MRT Untersuchungen ohne den Nachweis von NELM, oder solche, die mit einem nicht-standardisierten Protokoll durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Daraus resultierte ein retrospektiver Einschluss von insgesamt 278 Gd-EOB MRT Untersuchungen für die AI Entwicklungskohorte. In einer zweiten Datenbankrecherche wurden 33 Patienten identifiziert, die in unserer multidisziplinären Tumorkonferenz („multidisciplinary cancer conference“, MCC) besprochen wurden und eine Gd-EOB MRT sowohl als Baseline- (BL), als auch als Verlaufskontrolle („follow-up“, FU) erhalten haben (n=66; 1,5 T und 3 T). Alle 33 Patienten, dieser MCC Kohorte, hatten NELM und wurden unabhängig von der hepatischen Tumorlast oder ihrer bisherigen onkologischen Krankengeschichte ausgewählt. In diesen Patienten basierte die MCC Entscheidung bezüglich des Therapieansprechens einzig auf der Entwicklung der hepatischen Metastasierung im Verlauf. Patienten, bei denen die Entscheidung des MCC auf extrahepatischen Tumormanifestationen basierte, wurden ausgeschlossen. Die Gd-EOB MRT in allen eingeschlossenen Patienten der AI Kohorte enthielt eine 3D T1w GRE Sequenz mit Fettsättigung für die HBP („volumetric interpolated breath-hold examination“, VIBE; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchungen der MCC Kohorten wurde an unterschiedlichen Scannern (1,5T und 3T), sowie mit unterschiedlichen Sequenzeinstellungen in der HBP untersucht, so dass die MCC Kohorte als externe Validierung des Modells geeignet war. Eine manuelle 3D Segmentierung (Volumetrie) sämtlicher Lebermetastasen und des Leberparenchyms wurde in den HBP Sequenzen der AI Kohorte (n=278) und der MCC Kohorte (n=66) durchgeführt. Anhand der Volumendaten von NELM und Leberparenchym konnte die hepatische Tumorlast (HTL) bestimmt werden. 222 zufällig ausgewählte, segmentierte HBP Sequenzen (80%) der AI Kohorte wurden genutzt um das AI Modell mit Hilfe des nnU-Net Heidelberg „deep learning framework“ zu trainieren [92]. Die HBP Sequenzen

der restlichen 56 Untersuchungen (20%) wurden genutzt, um die Genauigkeit des Modells zu evaluieren (interne Validierung). Dazu wurden „Matthew's Korrelation Koeffizienten“ (ϕ) berechnet, welche die Überlappung von manueller und automatisierter Segmentierung anzeigen und somit die Genauigkeit der automatisierten Segmentierung widerspiegeln [93]. Im nächsten Schritt analysierte das AI Modell vollautomatisch das NELM Volumen, sowie das Lebervolumen der BL- und FU-Untersuchung der 33 Patienten aus der MCC Kohorte. Die von dem Modell berechneten absoluten und relativen Veränderungen des NELM Volumens und der HTL zwischen BL- und FL-Untersuchung wurden mit den Entscheidungen des MCC bezüglich eines Therapieansprechens verglichen. Die MCC Entscheidungen basierten auf RECIST1.1 und wurden entweder als Therapieerfolg („partial response“, PR; oder „stable disease“, SD) oder als Therapieversagen („progressive disease“, PD) klassifiziert [72]. Das AI Modell erreichte eine hohe Genauigkeit in der Segmentierung der NELM in der AI Kohorte (interne Validierung) mit einem medianen ϕ von 0.76. Das AI Modell zeigte eine signifikant höhere Genauigkeit in der Segmentierung der NELM bei hohem Metastasenvolumen (ϕ : 0.80) als bei geringeren NELM Volumina (ϕ : 0.71) ($p=0.003$). Die automatisierte Lebervolumetrie durch das AI Modell erreichte eine exzellente Genauigkeit mit einem ϕ von 0.95. Die externe Validierung anhand der MCC Kohorte bestätigte die hohe Genauigkeit mit einem medianen ϕ von 0.86 für die Segmentierung von NELM und einem ϕ von 0.96 für die Lebersegmentierungen. In der Evaluation des klinischen Nutzens zeigten die Messungen des Modells signifikante Unterschiede für die absoluten und relativen Änderungen von NELM Volumen und HTL bei Therapieerfolg oder Therapieversagen ($p<0.001$). Die fallweise Analyse der 33 MCC Patienten zeigte, dass das AI Modell in allen Patienten mit Therapieversagen einen Anstieg des absoluten und relativen NELM Volumens und der HTL detektieren konnte. In Patien-

ten mit Therapieerfolg zeigte der Algorithmus stabile oder rückläufige Werte für das NELM Volumen oder die HTL. Die ROC Analyse der absoluten und relativen Änderungen von NELM Volumen und HTL zeigte eine optimale Diskrimination für die relativen Werte (NELM Volumen und HTL) bezüglich eines Therapieansprechens (AUC 1.000, $p < 0.001$). Die absoluten Änderungen von NELM Volumen (AUC 0.908) und HTL (AUC 0.926) zeigten ebenso eine hohe Genauigkeit. Die Berechnung des optimalen Schwellenwerts zur Differenzierung von Therapieerfolg und Therapieversagen resultierte in einer relativen Zunahme des NELM Volumens von +56,88% sowie einer relativen Zunahme der HTL von +57,73% zur Klassifizierung PD. Zusammenfassend zeigte das AI Modell eine hohe Genauigkeit in der 3D Volumetrie von NELM und der Bestimmung der HTL in der Gd-EOB MRT. Das Modell erlaubte die automatisierte Evaluation des Therapieansprechens vergleichbar mit der Evaluation durch eine MCC.

Article

Automatized Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI—A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making

Uli Fehrenbach ^{1,*}, Siyi Xin ², Alexander Hartenstein ^{1,3}, Timo Alexander Auer ^{1,4}, Franziska Dräger ¹, Konrad Froböse ¹, Henning Jann ², Martina Mogl ⁵, Holger Amthauer ⁶, Dominik Geisel ¹, Timm Denecke ⁷, Bertram Wiedenmann ² and Tobias Penzkofer ^{1,4}



Citation: Fehrenbach, U.; Xin, S.; Hartenstein, A.; Auer, T.A.; Dräger, F.; Froböse, K.; Jann, H.; Mogl, M.; Amthauer, H.; Geisel, D.; et al. Automatized Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI—A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making. *Cancers* **2021**, *13*, 2726. <https://doi.org/10.3390/cancers13112726>

Academic Editor:
Christine Decaestecker

Received: 6 May 2021
Accepted: 25 May 2021
Published: 31 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Department of Radiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; alexander.hartenstein@charite.de (A.H.); timo-alexander.auer@charite.de (T.A.A.); franziska.draeger@charite.de (F.D.); konrad.froboese@charite.de (K.F.); dominik.geisel@charite.de (D.G.); tobias.penzkofer@charite.de (T.P.)
 - ² Division of Gastroenterology, Medical Department, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany; siyi.xin@charite.de (S.X.); henning.jann@charite.de (H.J.); bertram.wiedenmann@charite.de (B.W.)
 - ³ Bayer AG, 13353 Berlin, Germany
 - ⁴ Berlin Institute of Health, 10178 Berlin, Germany
 - ⁵ Department of Surgery Campus Charité Mitte/Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany; martina.mogl@charite.de
 - ⁶ Department of Nuclear Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; holger.amthauer@charite.de
 - ⁷ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Leipzig, 04103 Leipzig, Germany; Timm.Denecke@medizin.uni-leipzig.de
- * Correspondence: uli.fehrenbach@charite.de; Tel.: +49-(0)30-450-557001

Simple Summary: Quantification of liver metastases on imaging is of utmost importance in therapy response assessment, wherein gadoteric acid (Gd-EOB)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) shows the highest accuracy. Common criteria for assessing therapy response simplify measuring liver metastasis, as full 3D quantification is very time-consuming. Therefore, we trained a deep-learning model using manual 3D segmentation of liver metastases and hepatic parenchyma in 278 Gd-EOB MRI scans of 149 patients with neuroendocrine neoplasms (NEN). The clinical relevance of the model was evaluated in 33 additional consecutive patients with NEN and liver metastases, comparing the model's segmentation of baseline and follow-up examinations with the therapy response evaluation of an expert multidisciplinary cancer conference (MCC). The model showed high accuracy in quantifying liver metastases and hepatic tumor load, and its measurements matched the response evaluation of an MCC so that its use to support treatment decision-making would be possible.

Abstract: Background: Rapid quantification of liver metastasis for diagnosis and follow-up is an unmet medical need in patients with secondary liver malignancies. We present a 3D-quantification model of neuroendocrine liver metastases (NELM) using gadoteric-acid (Gd-EOB)-enhanced MRI as a useful tool for multidisciplinary cancer conferences (MCC). Methods: Manual 3D-segmentations of NELM and livers (149 patients in 278 Gd-EOB MRI scans) were used to train a neural network (*U-Net* architecture). Clinical usefulness was evaluated in another 33 patients who were discussed in our MCC and received a Gd-EOB MRI both at baseline and follow-up examination ($n = 66$) over 12 months. Model measurements (NELM volume; hepatic tumor load (HTL)) with corresponding absolute ($\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$; $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$) and relative changes ($\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$; $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$) between baseline and follow-up were compared to MCC decisions (therapy success/failure). Results: Internal validation of the model's accuracy showed a high overlap for NELM and livers (Matthew's correlation coefficient (ϕ): 0.76/0.95, respectively) with higher ϕ in larger NELM volume ($\phi = 0.80$ vs. 0.71; $p = 0.003$).

External validation confirmed the high accuracy for NELM ($\varphi = 0.86$) and livers ($\varphi = 0.96$). MCC decisions were significantly differentiated by all response variables ($\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$; $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$; $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$; $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$) ($p < 0.001$). $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$ and $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$ showed optimal discrimination between therapy success or failure (AUC: 1.000; $p < 0.001$). Conclusion: The model shows high accuracy in 3D-quantification of NELM and HTL in Gd-EOB-MRI. The model's measurements correlated well with MCC's evaluation of therapeutic response.

Keywords: neuroendocrine neoplasms; liver metastases; MRI; automatized quantification; deep learning; multidisciplinary cancer conference

1. Introduction

The incidence of neuroendocrine neoplasms (NEN) has increased in the past 30 years considerably, while at the same time, multiple treatment options are available for this disease [1]. The radiological workload for follow-up of patients with NENs has, therefore, increased accordingly. However, not only because of the increasing incidence but also because of the lower aggressiveness of NENs compared to liver metastases of other entities (e.g., colorectal carcinoma), the number of follow-up examinations is increasing [2–9]. Based on the indolent clinical course of NENs, patients often present at an advanced stage for first diagnosis [4,6,9,10]. The liver represents the predominant site for metastases, and accurate calculation of the hepatic metastatic tumor burden is mandatory for therapeutic follow-up [11]. The measurement of diffuse liver lesions, which occur in 60–70% of patients, can be challenging and is—at present-time-consuming. A further challenge is that common therapeutic response criteria intended to characterize how metastases develop over time are not always suitable for each patient [9]. Response criteria in solid tumors (RECIST, Version 1.1) are based on changes in diameters of a few lesions, which are considered representative [12]. However, hepatic tumor load (HTL), which is neglected if only measuring the diameter of metastases, is an important prognostic marker in hepatically metastasized NEN [4,13–16]. The quantitative evaluation of the metastatic volume can potentially provide a practical method for assessing the disease's course and may show improved prognostic value.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensitive technique to detect and quantify neuroendocrine liver metastases (NELMs) compared to conventional computed tomography (CT), ultrasound (US), and somatostatin receptor imaging [16–18]. Gadoteric acid-enhanced (Gd-EOB) MRI is even more sensitive than conventional extracellular gadolinium chelate-enhanced MRI [17,19,20]. In addition to the use of contrast-enhanced MRI, the use of diffusion-weighted imaging (DWI) sequences increases the sensitivity in the detection of NELM [21–23]. Thus, the combination of DWI and hepatobiliary phase (HBP) sequences with Gd-EOB is now the imaging modality with the highest sensitivity for NELM [24]. Hepatic metastases of NELM typically demonstrate a hypervascularization pattern in dynamic contrast phases (arterial, portal-venous and transitional phase), which aids in the differentiation of NELM from other liver lesions [19,25,26]. Despite the value of dynamic contrast phases in differential diagnoses, lesion measurement, and thus response evaluation, is preferably performed in the hepatobiliary phase (HBP) when hepatocyte-specific contrast agents are used [27].

Advances in artificial intelligence (AI) technology have led to generating image recognition algorithms poised to aid and improve medical imaging procedures. AI has already demonstrated strong performance in various medical applications, especially in image-based diagnoses [28]. Although several studies suggest that the performance of AI in imaging diagnosis is superior to human experts, the consensus is that AI should play a supporting role to radiologists and that AI tools could especially be used to save time in clinical routine [28–33]. The various fields of AI support in liver imaging include segmentation, lesion detection and classification of diffuse or focal liver diseases [34,35].

Here we provide the first data using a high-precision AI algorithm for the 3D quantification of the hepatic tumor burden of NELM and provide a useful tool for clinical decision-making, for example, in multidisciplinary cancer conferences (MCC).

2. Material and Methods

2.1. Patient Cohorts

2.1.1. AI Development (AI dev) Cohort

398 MRI scans in 149 patients with NEN, who underwent Gd-EOB enhanced MRI (MAGNETOM Aera (1.5T), Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) between January 2015 and August 2018 at our institution were retrospectively identified from our radiology database. 120 of these scans were not suitable for the model's training because of missing evidence of NELM ($n = 112$) or due to non-standard scan protocols ($n = 8$), resulting in a total inclusion of 278 Gd-EOB MRI datasets. Pretreatments (e.g., partial liver resection, transarterial or local ablative therapies), which may influence the morphology of the liver, were not an exclusion criterion.

2.1.2. MCC Cohort

In a second institutional database search, we consecutively identified 33 patients discussed in our MCC between January 2019 and January 2020 and received a Gd-EOB MRI both as a baseline and as a follow-up examination ($n = 66$). All 33 patients had liver metastases and were selected independently of the hepatic tumor volume or their disease history. In these patients, all MCC decisions were based on the course of the metastatic liver disease. Patients in whom the MCC decision was based on extrahepatic tumor manifestations were excluded.

2.2. Magnetic Resonance Imaging

AI dev cohort: MRI was obtained with 1.5 T using phased-array body coils in all patients (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at the same institution. All patients received Gd-EOB (Primovist, Bayer, Berlin, Germany) as an intravenous contrast agent (0.025 mmol/kg body weight; automatic injection at 2 mL/s flow rate, 40 mL saline flush). All MRI examination protocols comprised a 3D T1-weighted (T1w) gradient echo (GRE) sequence with fat saturation (FS) during hepatobiliary contrast phase (HBP) (VIBE: "volumetric interpolated breath-hold examination"; repetition time (TR): 4.58 ms; echo time (TE): 2.21 ms; slice thickness 3 mm, flip angle (FA): 25°; acquisition matrix: 320\0\0\165). The HBP sequence was acquired 20 mins after contrast administration.

MCC cohort: Gd-EOB MRI scans were performed on five different institutional MRI scanners and included both 1.5 T and 3 T examinations. All examinations contained a 3D T1w GRE FS sequence during HBP. Due to the different scanners, the scan parameters (TR, TE, FA and matrix) varied between the examinations. The HBP sequence was acquired between 10 and 20 mins after contrast administration. Among others, diffusion-weighted imaging (DWI) sequences were acquired in the time between Gd-EOB injection and the HBP sequence. All DWI sequences contained at least two b values ($b = 0$ and $b = 800$) [36].

All examination protocols corresponded to the ENETS consensus guidelines for the standard of care in neuroendocrine tumors [15].

2.3. Manual Segmentation

All HBP sequences of the MRI scans (AI dev and MCC cohort) were anonymized and segmented using the Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) [37]. Volumetry (3D segmentation) of the liver and all liver metastases was performed in the HBP 3D T1w-GRE FS sequence. There was no limit on the number of metastases segmented per patient. Segmentation was performed manually using the polygonal region of interest (ROI) tool and is based on the planimetry method. Margins of the liver metastases were defined by the signal difference between hypointense liver metastases and the contrast-enhanced liver parenchyma. Adjacent vessels and biliary ducts were excluded if reasonably possible. All

segmentations were refined by a radiologist with >5 years of experience in abdominal MRI. Distribution patterns of NELM were scored according to the number: singular, multiple (≤ 10 metastases) and diffuse (> 10 metastases) and distribution: unilobar (left or right) and bilobar.

For subanalysis, all NELM and livers were manually segmented in DWI sequences in the MCC cohort. The segmentation process was equivalent to that previously described in the HBP sequences.

2.4. Model Training and Validation

The model was trained using the MIC-DKFZ nnU-Net (Division of Medical Image Computing, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany) deep-learning framework. nnU-Net is an open-source tool. The source code and comprehensive documentation are publicly available on GitHub [38]. nnU-Net enables 3D semantic segmentation in many biomedical imaging applications without requiring designing respective specialized solutions [39]. Out of the 278 MRI scans, 222 (80%) HBP sequences were randomly chosen for the model training.

The HBP sequences of the remaining 56 scans (20%) were used to test the model's accuracy (internal validation). External validation of the model's accuracy was performed in the MCC cohort (different scanners (1.5 T and 3 T) and sequence parameters were used compared to the model's training).

2.5. Clinical Correlation

Our model analyzed the NELM volume and liver volume of the 33 patients with MCC decisions in the baseline (BL) scan and the follow-up (FU) scan on which the MCC decisions were based. The MCC is part of our European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) center of excellence and consists of specialized gastroenterologists, endocrine surgeons, pathologists, nuclear medicine specialists, radiotherapists and radiologists. Absolute and relative changes in NELM volume and HTL calculated by the model were analyzed and compared to the MCC decisions. MCC decisions were classified as therapy success (stable disease (SD) or partial regression (PR)) or therapy failure (progressive disease (PD)) based on the presented images. The evaluation within the board was guided by the response criteria in solid tumors (RECIST, Version 1.1).

2.6. Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics (IBM, Version 25, Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test showed a non-normal distribution of the data. Therefore, nonparametric testing was performed.

Descriptive data were accordingly presented as the median and interquartile range (IQR). Relative size differences in segmentations were calculated by the following formula: $(\text{model's volume} - \text{radiologists' volume}) / \text{radiologists' volume}$. Matthew's correlation coefficients (ϕ) were calculated to measure the model's segmentation accuracy as previously published [40]. MCC decisions were compared to the automatized volume evaluation of the model. HTL was calculated by the formula: $(\text{NELM volume} / (\text{liver volume} - \text{NELM volume})) \times 100$. Absolute volume changes were calculated by the difference: $\text{Volume}_{\text{Follow-up}} - \text{Volume}_{\text{Baseline}}$. Relative volume changes were calculated by the formula: $((\text{Volume}_{\text{Follow-up}} - \text{Volume}_{\text{Baseline}}) / \text{Volume}_{\text{Baseline}}) \times 100$. Mann–Whitney *U* test was used as a dominance test comparing two independent groups of quantitative data. A sign test was used to compare two related samples. Spearman's rank test was used for correlation analysis in continuous variables, and the corresponding correlation coefficients (r_s) were calculated. ROC analysis was performed, and Youden indexes were calculated to determine optimal cutoff values.

3. Results

3.1. Patient Cohorts

3.1.1. AI dev Cohort

Characteristics of the 149 patients with NEN are summarized in Table 1. The most common primary tumor sites were the ileum (51.0%) and the pancreas (43.0%). Confirmed (histologically or with the aid of SR imaging) liver metastases were present in 118 patients (79.2%), which were used for the model training. Out of these 118 patients, 4 patients (3.4%) had singular liver metastasis, 59 patients (50%) had multiple metastases (≤ 10 metastases), and 55 patients (46.6%) had a diffuse metastatic pattern (>10 metastases). Both liver lobes were involved in 91 patients (77.1%). Unilobar disease limited to a single liver lobe was found in 27 patients (22.9%) (right liver: 24 patients, left liver: 3 patients).

Table 1. Patient and disease characteristics of the AI dev cohort and MCC cohort.

Feature	Subgroups	AI dev Cohort	MCC Cohort	p-Value
Number of patients	-	149	33	-
Number of scans	-	278 (of 398)	66	-
Gender (M: F)	-	66:83	18:15	0.285
Age (median)	-	58.92 (48.86–66.38)	56.45 (48.62–67.40)	0.631
Ki67 (% , median)	-	5.0 (2.0–10.0)	7.0 (2.5–13.0)	0.139
Primary site	Pancreas Ileum Other	64 (43.0%)	12 (36.4%)	0.406
		76 (51.0%)	12 (36.4%)	
		9 (6.0%)	9 (27.2%)	
Grading	1 2 3	52 (34.9%)	8 (24.2%)	0.612
		85 (57.0%)	23 (69.7%)	
		12 (8.1%)	2 (6.1%)	
NET: NEC	-	144:5	31:2	0.612
Functionality	yes	42 (28.2%)	12 (36.4%)	0.401
	no	107 (71.8%)	21 (63.6%)	
Extrahepatic metastases	-	92 (61.7%)	27 (81.8%)	0.042
Somatostatin receptor (SR)	pos	110 (73.8%) *	32 (97.0%)	0.004
	neg	37 (24.9%) *	1 (3.0%)	

* no SR imaging available in 2 patients (1.3%), Data were presented as *n* (%) or median (IQR). *p*-values are based on χ^2 test, Fisher's exact test or Mann–Whitney *U*-test. AI: artificial intelligence; MCC: multidisciplinary cancer conference; NET: neuroendocrine tumor; NEC: neuroendocrine carcinoma.

3.1.2. MCC Cohort

Characteristics of the 33 patients with MCC decisions are summarized in Table 1. Comparably to the training cohort, the most common primary tumor sites were the pancreas and ileum (36.4% each). Therapeutic response was classified by the MCC as therapeutic success in 16 (48%) patients (SD: *n* = 14; PR: *n* = 2) and therapeutic failure in 17 (PD, 52%) patients.

3.2. Validation of the Model

The median NELM volume in the 56 patients (internal validation) of the AI dev group was 17.25 cm³ (IQR: 4.48–60.93 cm³) as determined by the nnU-Net model and 16.17 cm³ (IQR: 4.87–58.16 cm³) in the radiologists' manual segmentation. The median relative volume difference between the model's and the radiologist's segmentation of NELM was −3.7% (IQR: −24.54–+11.83%). The model showed a median ϕ of 0.76 (IQR: 0.68–0.83) for the segmentation of metastases (Figure 1, left side). Analysis of the data in a case-wise fashion identified three out of 56 patients (5.4%), whereby the model's segmentation only achieved a weak overlap ($\phi < 0.2$). Two out of these patients had very low NELM volume (0.1 and 0.2 cm³). The third patient showed atypical, hyperintense signal intensities of the metastases in HBP; NELM were subsequently missed by the model. Dividing the cohort

by the median NELM volume (16.17 cm^3) into high and low NELM volume, the model showed significant higher ϕ in patients with higher NELM volume (median ϕ : 0.80; IQR: 0.73–0.84) compared to low NELM volume (median ϕ : 0.71; IQR: 0.64–0.78; $p = 0.003$). For liver segmentation, the median volume was 1639.9 cm^3 (IQR: 1366.1 – 1960.7 cm^3) in the manual segmentation and 1659.0 cm^3 (IQR: 1404.2 – 1966.9 cm^3) in the model's segmentation. The median relative volume difference between the model's and the manual segmentations of livers was $+0.9\%$ (IQR: -0.7 – $+4.2\%$). The model showed a median ϕ of 0.95 (IQR: 0.95–0.96) in liver segmentation (Figure 1, right side). The external validation (MCC cohort) confirmed the high accuracy of the model. The model achieved a median ϕ of 0.86 (IQR: 0.81–0.91) in the segmentation of NELM and of 0.96 (IQR: 0.95–0.96) in liver segmentation.

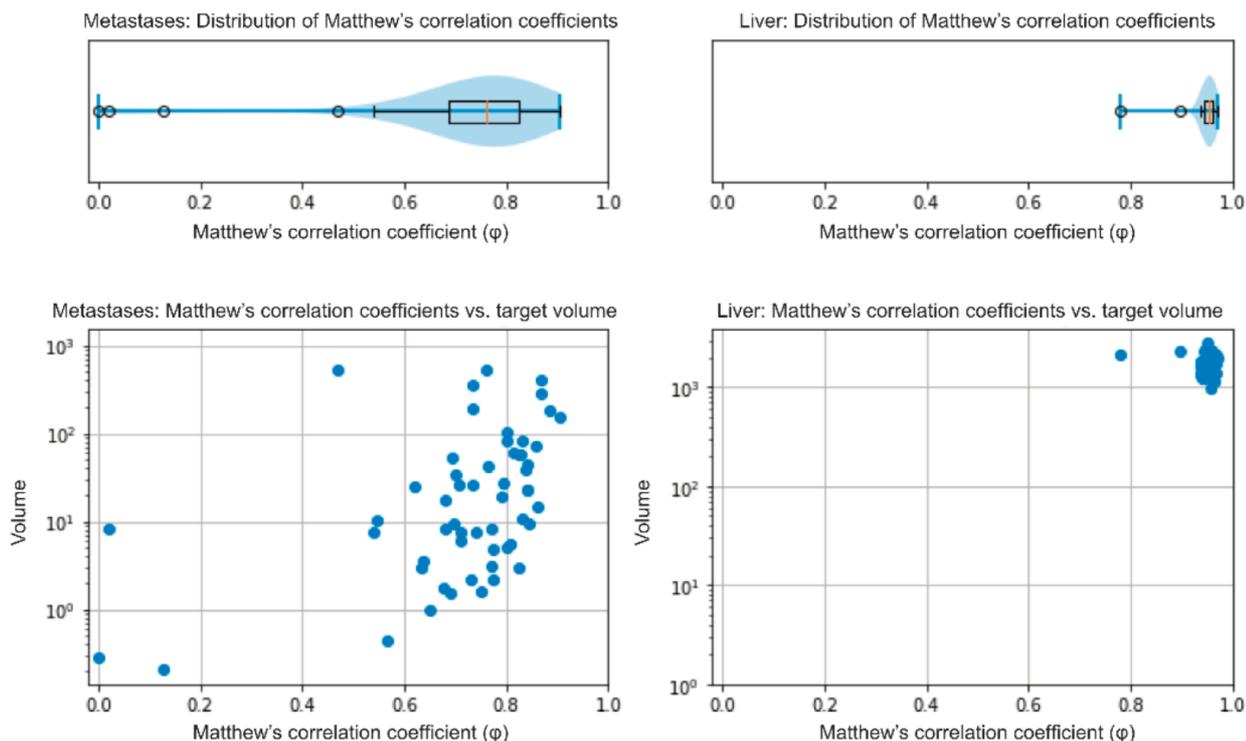


Figure 1. Internal validation—distribution of ϕ in NELM and liver segmentations (upper row) and its distribution in correlation to the target volume in cm^3 (lower row).

3.3. Automated NELM Volume Analysis and Clinical Correlation (MCC Cohort)

The model's measurements of the MCC cohort are summarized in Table 2 and exemplarily visualized in Figure 2.

The comparison between patients with therapy success ($n = 16$) and therapy failure ($n = 17$) showed significant differences for all absolute and relative volume changes ($p < 0.001$). Patients classified as therapy success by the MCC showed significant lower values in median absolute NELM volume change ($\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$), median absolute HTL change ($\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$), median relative NELM volume change ($\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$) and median relative HTL change ($\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$) than patients with therapy failure ($p < 0.001$) (Figure 3).

Table 2. Summary of the model’s segmentation results for the MCC cohort and their absolute and relative changes between baseline and follow-up MRI examinations.

Variable	Overall				Significance
	BL		FU		
<i>n</i>	33		33		-
NELM (cm ³)	23.48 (10.45–113.17)		86.93 (12.08–204.50)		-
Liver (cm ³)	1582.23 (1336.25–2030.03)		1716.75 (1477.12–2092.94)		-
HTL (vol.-%)	1.57 (0.55–7.05)		5.93 (0.99–11.74)		-
Δ_{abs} NELM (%)	14.70 (0.76–96.35)				-
Δ_{abs} HTL (%)	0.98 (–0.03–5.41)				-
Δ_{rel} NELM (%)	58.51 (3.93–245.64)				-
Δ_{rel} HTL (%)	64.97 (–3.44–223.31)				-
	Therapy Success		Therapy Failure		
	BL	FU	BL	FU	
<i>n</i>	16	16	17	17	-
NELM (cm ³)	75.45 (12.35–141.65)	66.78 (11.64–167.82)	19.15 (7.04–78.44)	86.93 (24.40–253.32)	-
Liver (cm ³)	1692.26 (1475.09–2061.63)	1725.30 (1471.78–2130.28)	1580.35 (1290.13–1902.53)	1716.75 (1451.10–2106.81)	-
HTL (vol.-%)	4.41 (0.87–7.83)	3.75 (0.75–8.88)	1.46 (0.34–5.97)	5.93 (1.47–16.78)	-
Δ_{abs} NELM (%)	0.76 (–18.07–39.32)		59.70 (16.49–156.59)		<i>p</i> < 0.001
Δ_{abs} HTL (%)	–0.03 (–1.28–0.23)		4.94 (1.07–9.78)		<i>p</i> < 0.001
Δ_{rel} NELM (%)	3.93 (–15.75–10.36)		242.68 (124.56–463.87)		<i>p</i> < 0.001
Δ_{rel} HTL (%)	–3.45 (–18.11–11.15)		204.49 (109.39–490.19)		<i>p</i> < 0.001

Values are displayed as median and interquartile range. *p*-values are based on Mann–Whitney *U*-test. BL: baseline; FU: follow-up; NELM: neuroendocrine liver metastasis; HTL: hepatic tumor load; Δ_{abs} NELM: absolute NELM volume change; Δ_{abs} HTL: absolute HTL change; Δ_{rel} NELM: relative NELM volume change; Δ_{rel} HTL: relative HTL change.

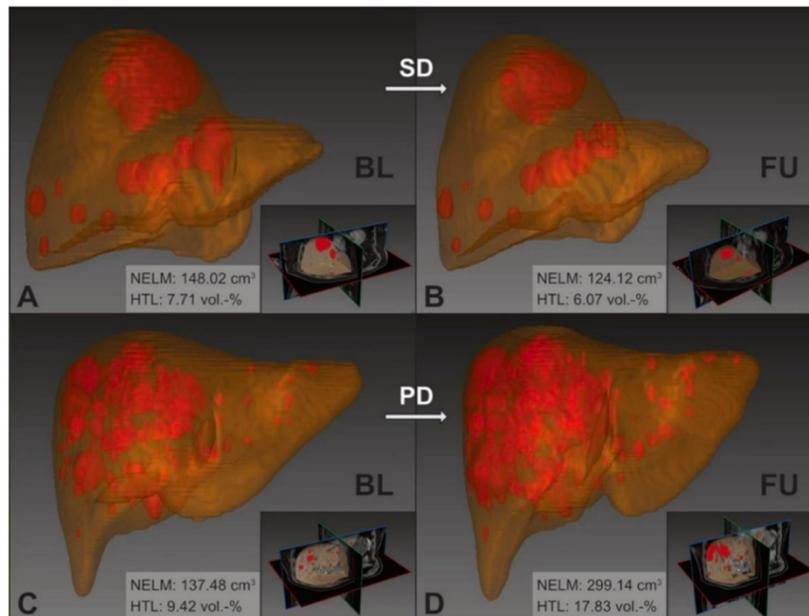


Figure 2. nnU-Net 3D segmentation of NELM and livers in the MCC cohort. Upper row: example images of therapy success (patient ID: 11) with stable disease between baseline (A) and follow-up (B); Δ_{rel} NELM: –16.14% and Δ_{rel} HTL: –21.23%. Lower row: example images of therapy failure (patient ID: 08) with progressive disease between baseline (C) and follow-up (D); Δ_{rel} NELM: +117.58% and Δ_{rel} HTL: +89.32%. BL: baseline; FU: follow-up; SD: stable disease; PD: progressive disease; NELM: neuroendocrine liver metastasis; HTL: hepatic tumor load.

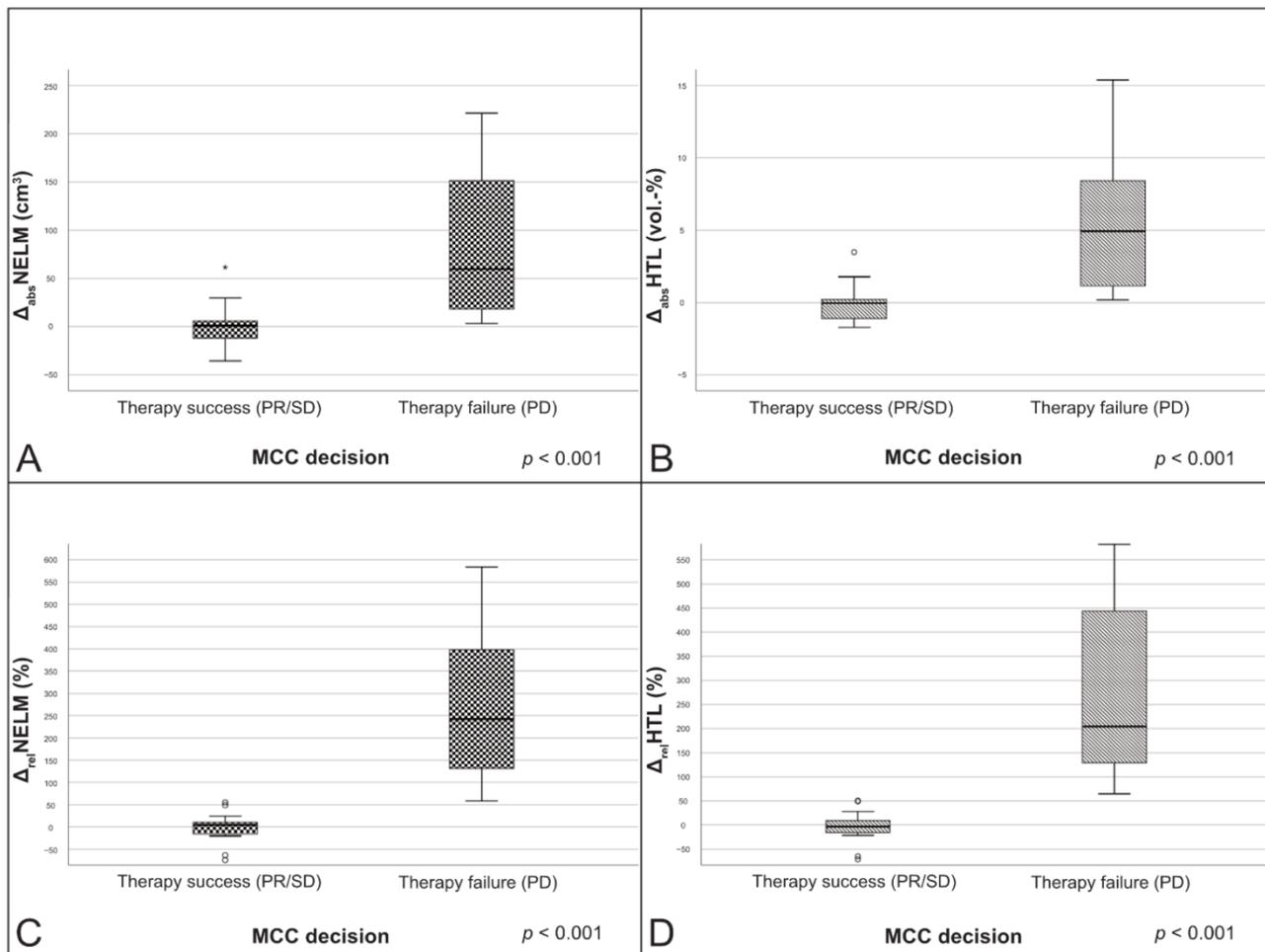


Figure 3. Boxplots of the change variables in correlation to the MCC decisions. (A) $\Delta_{abs}NELM$; (B) $\Delta_{abs}HTL$; (C) $\Delta_{rel}NELM$; (D) $\Delta_{rel}HTL$. PR: partial response; $\Delta_{abs}NELM$: absolute NELM volume change; $\Delta_{abs}HTL$: absolute HTL change; $\Delta_{rel}NELM$: relative NELM volume change; $\Delta_{rel}HTL$: relative HTL change.

The case-wise analysis of the 33 MCC patients is summarized in Table 3. The case-wise analysis showed that the model correctly detected increased NELM volume in all of the 17 patients with therapeutic failure (100%). The $\Delta_{abs}NELM$ increase in these 17 patients ranged from +3.02 cm³ to +864.45 cm³ and $\Delta_{abs}HTL$ ranging from +0.18 vol.-% to +36.41 vol.-%. The relative increase of $\Delta_{rel}NELM$ ranged from +58.52% to +4513.64% and in $\Delta_{rel}HTL$ from +64.97% to +2497.20%. In patients with therapeutic success ($n = 16$), the $\Delta_{abs}NELM$ ranged from −394.57 cm³ to −34.75 cm³ (in PR) and −35.70 cm³ to +61.56 cm³ (in SD) and the $\Delta_{abs}HTL$ from −16.96 vol.-% to −1.73 vol.-% (in PR) and −1.64 vol.-% to +3.48 vol.-% (in SD). The relative change variables of $\Delta_{rel}NELM$ ranged from −74.68% to −63.68% in PR and from −20.19% to 55.25% in SD, and the $\Delta_{rel}HTL$ ranged from −71.13% to −65.03% in PR and from −21.23% to +50.51% in SD (Figure 4).

Table 3. Case-wise summary of the model's measurements and response variables in the MCC cohort.

Case #	Baseline			Follow-up			Response Variables				
ID	Liver Volume (cm ³)	NELM Volume (cm ³)	HTL (vol.-%)	Liver Volume (cm ³)	NELM Volume (cm ³)	HTL (vol.-%)	MCC	$\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$ (cm ³)	$\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$ (vol.-%)	$\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$ (%)	$\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$ (%)
0001	1649.3	100.5	6.5	1796.0	232.7	14.9	PD	132.2	8.4	131.6	129.5
0002	1582.2	69.5	4.6	1783.7	242.4	15.7	PD	172.9	11.1	248.6	242.1
0003	1516.3	23.5	1.6	1766.8	160.7	10.0	PD	137.2	8.4	584.3	536.1
0004	1476.7	2.5	0.2	1487.8	2.0	0.1	SD	-0.5	-0.0	-20.2	-20.8
0005	1304.2	9.5	0.7	1350.2	10.5	0.8	SD	0.9	0.1	9.8	6.1
0006	1247.6	87.3	7.5	1656.0	308.8	22.9	PD	221.5	15.4	253.5	204.5
0007	1092.4	0.6	0.1	1111.6	7.0	0.6	PD	6.4	0.6	1080.0	1066.3
0008	1597.5	137.5	9.4	1977.1	299.1	17.8	PD	161.7	8.4	117.6	89.3
0009	1474.5	21.2	1.5	1567.0	22.1	1.4	SD	0.9	-0.0	4.2	-2.0
0010	1579.1	3.3	0.2	1610.6	6.3	0.4	PD	3.0	0.2	91.9	88.5
0011	2067.7	148.0	7.7	2167.6	124.1	6.1	SD	-23.9	-1.6	-16.1	-21.2
0012	1959.7	46.5	2.4	1689.6	11.8	0.7	PR	-34.8	-1.7	-74.7	-71.1
0013	1695.2	111.4	7.0	1817.3	173.0	10.5	SD	61.6	3.5	55.3	49.5
0014	1332.6	19.2	1.5	3216.9	883.6	37.9	PD	864.5	36.4	4513.6	2497.2
0015	2209.1	9.4	0.4	2236.5	47.0	2.2	PD	37.6	1.7	398.2	400.5
0016	2326.4	13.0	0.6	2421.6	12.4	0.5	SD	-0.6	-0.1	-4.5	-8.3
0017	969.3	12.1	1.3	972.4	11.6	1.2	SD	-0.6	-0.1	-4.5	-4.9
0018	2523.2	17.7	0.7	2364.0	43.3	1.9	PD	25.5	1.2	144.2	163.6
0019	1580.4	54.8	3.6	1552.8	86.9	5.9	PD	32.1	2.3	58.5	65.0
0020	1703.4	244.9	16.8	1572.5	209.2	15.3	SD	-35.7	-1.5	-14.9	-8.6
0021	1575.0	114.9	7.9	1801.2	119.2	7.1	SD	4.2	-0.8	3.7	-10.0
0022	1082.3	14.0	1.3	1071.6	14.6	1.4	SD	0.6	0.1	4.5	5.7
0023	2016.6	133.1	7.1	2303.4	264.3	13.0	PD	131.1	5.9	98.5	83.4
0024	1788.5	4.7	0.3	1639.5	22.9	1.4	PD	18.3	1.2	393.3	444.3
0025	2043.5	122.5	6.4	2018.2	152.3	8.2	SD	29.8	1.8	24.3	28.0
0026	2416.2	180.8	8.1	2389.9	199.9	9.1	SD	19.1	1.0	10.5	12.8
0027	1339.9	11.3	0.9	1297.2	71.0	5.8	PD	59.7	4.9	529.6	582.1
0028	2653.8	549.0	26.1	2386.0	199.4	9.1	PR	-349.6	-17.0	-63.7	-65.0
0029	1477.6	7.2	0.5	1466.5	10.8	0.7	SD	3.5	0.3	49.0	50.5
0030	2054.2	11.2	0.6	1716.8	25.9	1.5	PD	14.7	1.0	131.5	179.8
0031	1689.3	104.4	6.6	1761.0	111.5	6.8	SD	7.1	0.2	6.8	2.6
0032	1207.2	62.4	5.5	1322.4	214.0	19.3	PD	151.5	13.9	242.7	253.9
0033	1146.0	2.1	0.2	1349.4	6.7	0.5	PD	4.6	0.3	222.3	174.6

In the total cohort, ROC analysis of MCC decision and the relative changes ($\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$ and $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$) showed an area under the curve (AUC) of 1.000 ($p < 0.001$) for both variables. The absolute changes showed an AUC of 0.908 for $\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$ and of 0.926 for $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$ ($p < 0.001$). To determine the best cutoff values for progressive disease, a Youden index was calculated. For $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$, the highest Youden index (1.000; 100% sensitivity and 100% specificity) was found at the cutoff value +56.88%. For $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$, the highest Youden index (1.000; 100% sensitivity and 100% specificity) was found at a cutoff value of +57.73% (Figure 5).

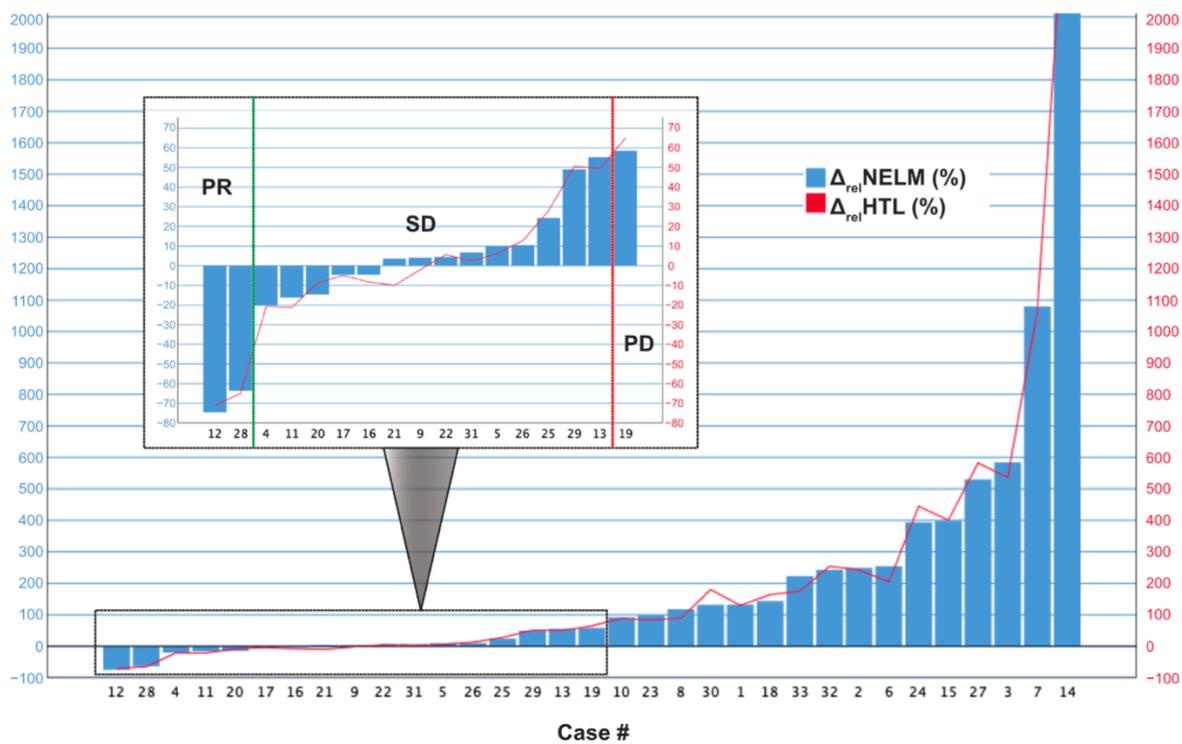


Figure 4. Case-wise illustration of the relative volume changes ($\Delta_{rel}NELM$ and $\Delta_{rel}HTL$) between baseline and follow-up examination in the MCC cohort. The box within the figure shows an optimized scaling of cases with less change to illustrate the significance thresholds for partial response (PR) and progressive disease (PD).

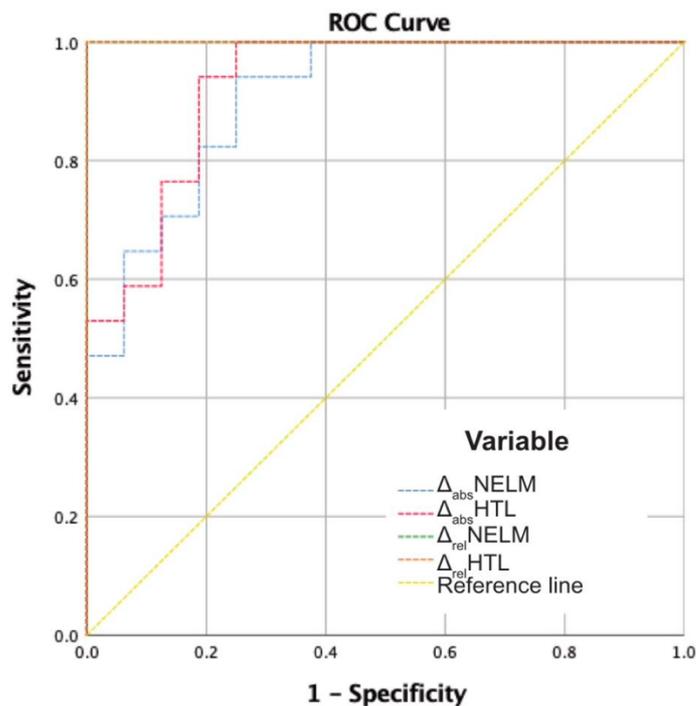


Figure 5. ROC analysis of the absolute and relative change variables in relation to the MCC decisions. $AUC \Delta_{abs}NELM$: 0.908; $AUC \Delta_{abs}HTL$: 0.926; $AUC \Delta_{rel}NELM$: 1.000; $AUC \Delta_{rel}HTL$: 1.000; $p < 0.001$.

3.4. Comparison of 3D Quantification between HBP and DWI Sequences

In the MCC cohort, manual segmentations of NELM (r_s : 0.981; $p < 0.001$), livers (r_s : 0.966; $p < 0.001$) and HTL (r_s : 0.956, $p < 0.001$) showed a high correlation between HBP and DWI sequences. However, direct comparison of the measured values for NELM and livers showed significant differences between HBP and DWI ($p < 0.001$; Table 4). When looking at the changes between BL and FU, a high correlation between DWI and HBP sequences was also shown for $\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$ (r_s : 0.919; $p < 0.001$), $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$ (r_s : 0.960; $p < 0.001$), $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$ (r_s : 0.883, $p < 0.001$) and $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$ (r_s : 0.952; $p < 0.001$). There were no significant difference of $\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$, $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$, $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$ and $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$ between DWI and HBP-based measurements ($p = 0.072$ to 0.719 ; Table 4).

Table 4. Comparison of 3D quantification between HBP and DWI sequences.

Variable	HBP	DWI	Significance
NELM volume (cm ³)	63.24 (12.12–174.23)	76.28 (12.61–182.48)	$p = 0.002$
Liver volume (cm ³)	1659.28 (1387.73–2052.00)	1595.00 (1324.17–1977.54)	$p < 0.001$
HTL (vol %)	4.05 (0.76–9.23)	5.45 (0.88–11.49)	$p < 0.001$
$\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$ (cm ³)	19.57 (17.27–132.52)	30.06 (18.91–142.13)	$p = 0.072$
$\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$ (%)	107.76 (5.28–245.04)	78.35 (11.22–221.21)	$p = 0.719$
$\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$ (vol %)	1.20 (−0.01–8.87)	1.25 (0.10–10.47)	$p = 0.151$
$\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$ (%)	111.36 (−0.36–254.49)	67.76 (4.20–198.88)	$p = 0.151$

Values are displayed as median and interquartile range. p -values are based on the sign test. HBP: hepatobiliary phase; DWI: diffusion weighted imaging; NELM: neuroendocrine liver metastasis; HTL: hepatic tumor load; $\Delta_{\text{abs}}\text{NELM}$: absolute NELM volume change; $\Delta_{\text{abs}}\text{HTL}$: absolute HTL change; $\Delta_{\text{rel}}\text{NELM}$: relative NELM volume change; $\Delta_{\text{rel}}\text{HTL}$: relative HTL change.

4. Discussion

This is the most extensive study presenting AI data quantifying the total volume of hepatic tumor burden in NEN using a deep-learning model combined with Gd-EOB MRI. The model achieved high accuracy, especially in patients with higher NELM volume and delivered results corresponding to the MCC consensus decision-making regarding therapeutic success or failure.

The presented deep-learning model differs from previous studies in several aspects. First, the training data set of 278 Gd-EOB MRI examinations is the largest published to date in the automated assessment of focal liver lesions [41]. The high proportion of patients with more than ten metastases resulted in more than 2000 segmented metastases. Second, various hepatic conditions were included in the model's training. Previous liver resection, excessive pretreatment, ablation therapies or preceding intraarterial treatments (e.g., transarterial chemoembolization (TACE) or selective internal radiation therapy (SIRT)) were no exclusion criteria for training. The combination of high case numbers and various pretreatments should improve the robustness of the model in preparation for everyday clinical usage [42,43]. Due to the broad training, it is possible to quantify patients under different therapies with the model. However, individual pitfalls must be considered. Therapy-induced hemorrhage of NELM affects the visualization of lesions in HBP sequences. Our study identified one case in which the model had achieved low accuracy for this reason. In addition, in two cases with very low tumor burden, our model showed only unsatisfactory accuracy. Though, these cases are also of less interest for an automated volume analysis since a conventional, manual evaluation could easily be performed. The aim of our study was not to replace manual evaluation but to complement and improve it.

Our results demonstrate that accurate, automated 3D segmentation of NELM is feasible in HBP from Gd-EOB MRI examinations. Due to the comparatively lower growth dynamics of NELM compared to metastases from other primary tumors, we believe automated quantification is particularly valuable based on the numerous follow-up studies in patients with NEN. Even if NELM is characterized by marked arterial hypervascularization or cystic components on imaging, these features do not affect the HBP sequence [25]. Liver metastases from a wide variety of primary tumors show the same typical imaging

characteristics in the HBP sequences with marked hypointensity of the lesion compared to the surrounding liver parenchyma [44]. Therefore, by using HBP in Gd-EOB MRI, our model is not limited to the segmentation of NELM, and its use should also be investigated for liver metastases of other primary tumors.

The high value of Gd-EOB HBP sequences in the determination of NELM size has already been shown and corroborates our approach to using this sequence for 3D segmentation [45]. The high lesion to liver contrast also provides optimum conditions for automated segmentation [46,47]. However, besides its excellent imaging characteristics, Gd-EOB MRI has some disadvantages. These include the comparatively high costs due to the contrast agent itself and the resulting examination time, the general side effects and possible deposition of gadolinium [48]. As a non-contrast alternative with high sensitivity, DWI sequences can also be effectively used to measure NELM without the disadvantages of Gd-EOB MRI [49,50]. Currently, however, DWI sequences are used for detection rather than measurements of liver lesions. In particular, a 3D measurement may be limited by the lower axial resolution of commonly used DWI sequences. In our subanalysis, we could show that DWI-based measurements correlate strongly with those in HBP. However, the absolute measurements of NELM and livers showed significant differences between the two sequences, so that an exact 3D quantification using DWI was not possible. Nevertheless, this inaccuracy was relativized when the measurements were compared in evaluating treatment response. The relative and absolute changes of NELM volume and HTL between baseline and follow-up examination showed no significant difference between HBP and DWI so that evaluation of treatment response using 3D measurements in DWI seems feasible. Therefore, the results of our study encourage developing similar automation for non-contrast DWI MRI as well.

The limitation to lesion diameters versus volume in clinical routine can be best explained by the time required for full 3D volumetry. Up to now, 3D volumetry of liver lesions has only been carried out within the framework of studies [51,52]. Besides the volumetric assessment of tumor burden, the 3D segmentations generated by the model presented in this study could be used for further lesion analysis, such as texture analysis, radiomics or contrast-uptake used in Choi criteria [53,54]. To date, most studies concerning artificial intelligence and liver imaging focus on diffuse liver disease or the classification of liver tumors [55–57]. With the help of the presented model and the associated time saving by the automatized segmentation, not only 3D quantification of HTL but also more sophisticated tumor analyses could find their way into clinical routine.

Assessment of therapeutic response in liver metastases, independently from primary tumor origin, is most commonly based on the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1). RECIST1.1 is suitable for study cohorts and facilitates response evaluation by defining a limited number (maximum two per organ) of target lesions [58]. From a practical point, response criteria vary regarding increasing versus decreasing tumors. Partial response (PR) is defined as a decrease of at least 30% in the sum of the largest diameter of target lesions. By contrast, progressive disease is defined as increasing at least 20% of target lesions or the appearance of one or more new lesions in a 2D measurement [59]. Considering this somehow simplified approach, the pure volumetric determination of growth behavior should allow a more precise measuring method for therapeutic decision-making in the individual patient. The simplification of RECIST1.1 can lead to patients being interpreted incorrectly or inconsistently during their illness. The limitations of RECIST1.1 become even more evident when evaluating the effects of targeted molecular agents, especially in slow-growing tumors, such as NENs [60,61]. RECIST1.1 treatment response strongly depends on which target lesions were chosen at the baseline scan. Heterogeneous treatment response, which can be seen in different types of primary cancers and systemic treatments, is not represented by RECIST1.1 [62]. Additionally, volumetric measurement methods show a higher intra-observer reproducibility compared to RECIST1.1 [63]. Quantification of total HTL in clinical routine is not routinely performed, and in most cases, tumor load is visually estimated by the radiologist. How-

ever, several studies have shown that hepatic tumor burden is an important prognostic imaging marker [13,64,65]. Volumetric evaluation of the HTL, as performed by our model, provides useful information on lesion distribution and allows a more realistic quantification of hepatic tumor extent than the (2D) diameter measurements, which are commonly used [66]. In addition, the model considers all lesions, which would also allow capturing of heterogeneous treatment responses.

The new challenge in volumetric tumor mass determination will be developing new cutoff values. If metastasis is seen as a sphere mathematically, an increase of the diameter of the lesion of 20%, which defines a lesion to be classified as a progressive disease in RECIST1.1, would result in a volume increase of approximately 73%. In our cohort, the MCC stated progressive disease and therapy failure when the tumor volume, as determined by the model, increased by 57%. Furthermore, a NELM volume decrease of −57% correctly identified the two patients with partial response. Our results show that 3D assessment of NELM could be useful, but further studies are needed to evaluate its superiority over 2D methods regarding clinical endpoints [67].

MCCs are designed to optimize patient outcomes by elaborating the best treatment plans or changes in cases of therapy failure in a multidisciplinary approach [68,69]. The number of cases discussed in each MCC is steadily rising. This can be explained by the increasing acceptance of the multidisciplinary approach and the rising incidence of cancers due to improved diagnostics [70]. Our study shows that deep-learning models can assist the MCC's decisions by automatized the quantification of HTL. Besides the time-saving aspect, the model could also provide decision support to physicians who have no access to a regularly held MCC.

Our study has some limitations. As mentioned above, the 3D assessment approach needs to be further evaluated on larger clinical collectives with direct comparison to 2D measurements and the impact on clinical endpoints. Another limitation of the study is that the ground truth of accuracy is based on manual segmentation of liver metastasis. Due to the sometimes pronounced, even small foci of liver metastases, manual segmentation is not perfect. To minimize this limitation, all segmentations were checked multiple times to capture all metastases (no limit on the number of lesions per patient) and to train the model as realistically as possible.

5. Conclusions

In conclusion, the deep-learning model presented shows high accuracy in 3D volumetry of NELM and determination of HTL in Gd-EOB MRI and paves the way for fully automated 3D assessment of hepatic disease. The model also provides useful (potentially prognostic) information about HTL and NELM volume and can be used to assist physicians in response evaluation and the decision-making about therapeutic success or failure comparable to the decisions of an expert multidisciplinary cancer conference.

Author Contributions: U.F.: designed research, performed the study, collected data, analyzed data, wrote the manuscript; S.X.: collected data, analyzed data, wrote the manuscript; A.H.: analyzed data, contributed important data; T.A.A.: collected data, analyzed data; F.D.: collected data, analyzed data; K.F.: collected data, analyzed data; H.J.: contributed important data; M.M.: contributed important data; H.A.: contributed important data; D.G.: contributed important data; T.D.: designed research; B.W.: designed research, analyzed data, wrote the manuscript; T.P.: designed research, performed the study, analyzed data, wrote the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: We acknowledge APC funding from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Charité Berlin (protocol code EA2/033/18, 10 April 2018).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective study design.

Data Availability Statement: Data is contained within the article.

Conflicts of Interest: Fehrenbach reports honoraria and travel expenses for scientific meetings (outside of submitted work): Bayer, Siemens, GE; Geisel reports honoraria and travel expenses for scientific meetings (outside of submitted work): Bayer, Siemens, GE; Amthauer reports lecture and travel expenses (outside of submitted work): Pfizer, Sirtex, Novartis, GE, Norgine, Terumo; Denecke reports honoraria and travel expenses for scientific meetings (outside of submitted work): Siemens, Bayer, Canon, IPSEN, Novartis, Astra Zeneca, MSD, Roche, Merck; Penzkofer was supported by Berlin Institute of Health (Clinician Scientist Grant, Platform Grant) and reports research agreements (no personal payments, outside of submitted work) with AGO, Aprea AB, ARCAGY-GINECO, Astellas Pharma Global Inc. (APGD), Astra Zeneca, Clovis Oncology, Inc., Dohme Corp, Holaira, Incyte Corporation, Karyopharm, Lion Biotechnologies, Inc., MedImmune, Merck Sharp, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Morphotec Inc., NovoCure Ltd., PharmaMar S.A. and PharmaMar USA, Inc., Roche, Siemens Healthineers, and TESARO Inc.

References

- Maggio, I.; Manuzzi, L.; Lamberti, G.; Ricci, A.D.; Tober, N.; Campana, D. Landscape and Future Perspectives of Immunotherapy in Neuroendocrine Neoplasia. *Cancers* **2020**, *12*, 832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fan, J.-H.; Zhang, Y.-Q.; Shi, S.-S.; Chen, Y.-J.; Yuan, X.-H.; Jiang, L.-M.; Wang, S.-M.; Ma, L.; Su-Sheng, S.; Feng, C.-Y.; et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china. *Oncotarget* **2017**, *8*, 71699–71708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ito, T.; Igarashi, H.; Nakamura, K.; Sasano, H.; Okusaka, T.; Takano, K.; Komoto, I.; Tanaka, M.; Imamura, M.; Jensen, R.T.; et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: A nationwide survey analysis. *J. Gastroenterol.* **2015**, *50*, 58–64. [[CrossRef](#)]
- Cives, M.; Strosberg, J.R. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 471–487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yao, J.C.; Hassan, M.M.; Phan, A.T.; Dagohoy, C.G.; Leary, C.C.; Mares, J.E.; Abdalla, E.K.; Fleming, J.B.; Vauthey, J.-N.; Rashid, A.; et al. One Hundred Years after “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 3063–3072. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Man, D.; Wu, J.; Shen, Z.; Zhu, X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: A SEER database analysis. *Cancer Manag. Res.* **2018**, *10*, 5629–5638. [[CrossRef](#)]
- Cetinkaya, R.B.; Aagnes, B.; Thiis-Evensen, E.; Tretli, S.; Bergestuen, D.S.; Hansen, S.M. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology* **2015**, *104*, 1–10. [[CrossRef](#)]
- Dasari, A.; Shen, C.; Halperin, D.; Zhao, B.; Zhou, S.; Xu, Y.; Shih, T.; Yao, J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* **2017**, *3*, 1335–1342. [[CrossRef](#)]
- Pavel, M.; Baudin, E.; Couvelard, A.; Krenning, E.; Öberg, K.; Steinmüller, T.; Anlauf, M.; Wiedenmann, B.; Salazar, R. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* **2012**, *95*, 157–176. [[CrossRef](#)]
- Rindi, G.; Wiedenmann, B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: Towards precision medicine. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2020**, *16*, 590–607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Saeed, A.; Buell, J.F.; Kandil, E. Surgical treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Ann. Transl. Med.* **2013**, *1*, 6.
- Schwartz, L.H.; Litière, S.; De Vries, E.; Ford, R.; Gwyther, S.; Mandrekar, S.; Shankar, L.; Bogaerts, J.; Chen, A.; Dancey, J.; et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur. J. Cancer* **2016**, *62*, 132–137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Arnold, C.N.; Nagasaka, T.; Goel, A.; Scharf, I.; Grabowski, P.; Sosnowski, A.; Schmitt-Gräff, A.; Boland, C.R.; Arnold, R.; Blum, H.E. Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 1556–1564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dromain, C.; De Baere, T.; Lumbroso, J.; Caillet, H.; Laplanche, A.; Boige, V.; Ducreux, M.; Duvillard, P.; Elias, D.; Schlumberger, M.; et al. Detection of Liver Metastases from Endocrine Tumors: A Prospective Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 70–78. [[CrossRef](#)]
- Sundin, A.; Arnold, R.; Baudin, E.; Cwikla, J.B.; Eriksson, B.; Fanti, S.; Fazio, N.; Giammarile, F.; Hicks, R.J.; Kjaer, A.; et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* **2017**, *105*, 212–244. [[CrossRef](#)]
- Ronot, M.; Clift, A.K.; Baum, R.P.; Singh, A.; Kulkarni, H.R.; Frilling, A.; Vilgrain, V. Morphological and Functional Imaging for Detecting and Assessing the Resectability of Neuroendocrine Liver Metastases. *Neuroendocrinology* **2018**, *106*, 74–88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vreugdenburg, T.D.; Ma, N.; Duncan, J.K.; Riitano, D.; Cameron, A.L.; Maddern, G.J. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* **2016**, *31*, 1739–1749. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

18. Giesel, F.; Kratochwil, C.; Mehndiratta, A.; Wulfert, S.; Moltz, J.; Zechmann, C.; Kauczor, H.; Haberkorn, U.; Ley, S. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur. J. Radiol.* **2012**, *81*, 2820–2825. [[CrossRef](#)]
19. Karaosmanoglu, A.D.; Onur, M.R.; Ozmen, M.N.; Akata, D.; Karcaaltincaba, M. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. *Semin. Ultrasound CT MRI* **2016**, *37*, 533–548. [[CrossRef](#)]
20. Feuerlein, S.; Gupta, R.T.; Boll, D.T.; Merkle, E.M. Hepatocellular MR contrast agents: Enhancement characteristics of liver parenchyma and portal vein after administration of gadoxetic acid in comparison to gadobenate dimeglumine. *Eur. J. Radiol.* **2012**, *81*, 2037–2041. [[CrossRef](#)]
21. D’Assignies, G.; Fina, P.; Bruno, O.; Vullierme, M.-P.; Tubach, F.; Paradis, V.; Sauvanet, A.; Ruszniewski, P.; Vilgrain, V. High Sensitivity of Diffusion-weighted MR Imaging for the Detection of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: Comparison with T2-weighted and Dynamic Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Radiology* **2013**, *268*, 390–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Sankowski, A.J.; Ćwikla, J.B.; Nowicki, M.L.; Chaberek, S.; Pech, M.; Lewczuk, A.; Walecki, J. The clinical value of MRI using single-shot echoplanar DWI to identify liver involvement in patients with advanced gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), compared to FSE T2 and FFE T1 weighted image after i.v. Gd-EOB-DTPA contrast enhancement. *Med. Sci. Monit.* **2012**, *18*, MT33–MT40. [[CrossRef](#)]
23. Minon, M.; Soriano, C.; Morland, D.; Walter, T.; Lepage, C.; Tabarin, A.; DeBlock, M.; Rousset, P.; Barbe, C.; Hoeffel, C.; et al. Prospective comparison of whole-body MRI with diffusion-weighted and conventional imaging for the follow-up of neuroendocrine tumors. *Endocrine* **2019**, *67*, 243–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Hayoz, R.; Vietti-Violi, N.; Duran, R.; Knebel, J.-F.; LeDoux, J.-B.; Dromain, C. The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor. *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 6593–6602. [[CrossRef](#)]
25. Danet, I.-M.; Semelka, R.C.; Leonardou, P.; Braga, L.; Vaidean, G.; Woosley, J.T.; Kanematsu, M. Spectrum of MRI Appearances of Untreated Metastases of the Liver. *Am. J. Roentgenol.* **2003**, *181*, 809–817. [[CrossRef](#)]
26. Khosa, F.; Khan, A.N.; Eisenberg, R.L. Hypervascular Liver Lesions on MRI. *Am. J. Roentgenol.* **2011**, *197*, W204–W220. [[CrossRef](#)]
27. Luersen, G.F.; Wei, W.; Tamm, E.P.; Bhosale, P.R.; Szklaruk, J. Evaluation of Magnetic Resonance (MR) Biomarkers for Assessment of Response with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Comparison of the Measurements of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases (NETLM) with Various MR Sequences and at Multiple Phases of Contrast Administration. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **2016**, *40*, 717–722. [[CrossRef](#)]
28. Liang, H.; Tsui, B.Y.; Ni, H.; Valentim, C.C.S.; Baxter, S.L.; Liu, G.; Cai, W.; Kermany, D.S.; Sun, X.; Chen, J.; et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 433–438. [[CrossRef](#)]
29. Rauschecker, A.M.; Rudie, J.D.; Xie, L.; Wang, J.; Duong, M.T.; Botzolakis, E.J.; Kovalovich, A.M.; Egan, J.; Cook, T.C.; Bryan, R.N.; et al. Artificial Intelligence System Approaching Neuroradiologist-level Differential Diagnosis Accuracy at Brain MRI. *Radiology* **2020**, *295*, 626–637. [[CrossRef](#)]
30. Tschandl, P.; Codella, N.; Akay, B.N.; Argenziano, G.; Braum, R.P.; Cabo, H.; Gutman, D.; Halpern, A.; Helba, B.; Hofmann-Wellenhof, R.; et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: An open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 938–947. [[CrossRef](#)]
31. Shen, J.; Zhang, C.J.P.; Jiang, B.; Chen, J.; Song, J.; Liu, Z.; He, Z.; Krittanawong, C.; Fang, P.-H.; Ming, W.-K. Artificial Intelligence Versus Clinicians in Disease Diagnosis: Systematic Review. *JMIR Med. Inform.* **2019**, *7*, e10010. [[CrossRef](#)]
32. Ardila, D.; Kiraly, A.P.; Bharadwaj, S.; Choi, B.; Reicher, J.J.; Peng, L.; Tse, D.; Etemadi, M.; Ye, W.; Corrado, G.; et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 954–961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Sumkin, J.H.; Berg, W.A.; Carter, G.J.; Bandos, A.I.; Chough, D.M.; Ganott, M.A.; Hakim, C.M.; Kelly, A.E.; Zuley, M.L.; Houshmand, G.; et al. Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology* **2019**, *293*, 531–540. [[CrossRef](#)]
34. Azer, S.A. Deep learning with convolutional neural networks for identification of liver masses and hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2019**, *11*, 1218–1230. [[CrossRef](#)]
35. Zhou, L.-Q.; Wang, J.-Y.; Yu, S.-Y.; Wu, G.-G.; Wei, Q.; Deng, Y.-B.; Wu, X.-L.; Cui, X.-W.; Dietrich, C.F. Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World J. Gastroenterol.* **2019**, *25*, 672–682. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Kaya, B.; Koc, Z. Diffusion-weighted MRI and optimal b-value for characterization of liver lesions. *Acta Radiol.* **2014**, *55*, 532–542. [[CrossRef](#)]
37. Nolden, M.; Zelzer, S.; Seitel, A.; Wald, D.; Müller, M.; Franz, A.M.; Maleike, D.; Fangerau, M.; Baumhauer, M.; Maier-Hein, L.; et al. The Medical Imaging Interaction Toolkit: Challenges and advances. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* **2013**, *8*, 607–620. [[CrossRef](#)]
38. MIC-DKFZ nnUNet. Available online: <https://github.com/MIC-DKFZ/nnUNet> (accessed on 1 October 2020).
39. Isensee, F.; Jäger, P.F.; Kohl, S.A.A.; Petersen, J.; Maier-Hein, K.H. Automated Design of Deep Learning Methods for Biomedical Image Segmentation. *arXiv* **2019**, arXiv:1904.08128v2.
40. Chicco, D.; Jurman, G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genom.* **2020**, *21*, 6. [[CrossRef](#)]

41. Goehler, A.; Hsu, T.-M.H.; Lacson, R.; Gujrathi, I.; Hashemi, R.; Chlebus, G.; Szolovits, P.; Khorasani, R. Three-Dimensional Neural Network to Automatically Assess Liver Tumor Burden Change on Consecutive Liver MRIs. *J. Am. Coll. Radiol.* **2020**, *17*, 1475–1484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Larouche, V.; Akirov, A.; AlShehri, S.; Ezzat, S. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Cancers* **2019**, *11*, 1395. [[CrossRef](#)]
43. Akirov, A.; Larouche, V.; AlShehri, S.; Asa, S.L.; Ezzat, S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers* **2019**, *11*, 828. [[CrossRef](#)]
44. Tsurusaki, M.; Sofue, K.; Murakami, T. Current evidence for the diagnostic value of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis. *Hepatol. Res.* **2016**, *46*, 853–861. [[CrossRef](#)]
45. Morse, B.; Jeong, D.; Thomas, K.; Diallo, D.; Strosberg, J.R. Magnetic Resonance Imaging of Neuroendocrine Tumor Hepatic Metastases. *Pancreas* **2017**, *46*, 1219–1224. [[CrossRef](#)]
46. Tirumani, S.H.; Jagannathan, J.P.; Braschi-Amirfarzan, M.; Qin, L.; Balthazar, P.; Ramaiya, N.H.; Shinagare, A.B. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *Abdom. Radiol.* **2018**, *43*, 2329–2339. [[CrossRef](#)]
47. Grieser, C.; Denecke, T.; Rothe, J.-H.; Geisel, D.; Stelter, L.; Walter, T.C.; Seehofer, D.; Steffen, I.G. Gd-EOB enhanced MRI T1-weighted 3D-GRE with and without elevated flip angle modulation for threshold-based liver volume segmentation. *Acta Radiol.* **2014**, *56*, 1419–1427. [[CrossRef](#)]
48. Kahn, J.; Posch, H.; Steffen, I.G.; Geisel, D.; Bauknecht, C.; Liebig, T.; Denecke, T. Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoxetic Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients. *Radiology* **2017**, *282*, 708–716. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Lestra, T.; Kanagaratnam, L.; Mulé, S.; Janvier, A.; Brixi, H.; Cadiot, G.; Dohan, A.; Hoeffel, C. Measurement variability of liver metastases from neuroendocrine tumors on different magnetic resonance imaging sequences. *Diagn. Interv. Imaging* **2018**, *99*, 73–81. [[CrossRef](#)]
50. Lavelle, L.; O'Neill, A.; McMahon, C.; Cantwell, C.; Heffernan, E.; Malone, D.; Daly, L.; Skehan, S. Is diffusion-weighted MRI sufficient for follow-up of neuroendocrine tumour liver metastases? *Clin. Radiol.* **2016**, *71*, 863–868. [[CrossRef](#)]
51. Kaye, E.A.; Cornelis, F.H.; Petre, E.N.; Tyagi, N.; Shady, W.; Shi, W.; Zhang, Z.; Solomon, S.B.; Sofocleous, C.T.; Durack, J.C. Volumetric 3D assessment of ablation zones after thermal ablation of colorectal liver metastases to improve prediction of local tumor progression. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 2698–2705. [[CrossRef](#)]
52. Sakakibara, M.; Ohkawa, K.; Katayama, K.; Imanaka, K.; Ishihara, A.; Hasegawa, N.; Kimura, H. Three-Dimensional Registration of Images Obtained before and after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma to Assess Treatment Adequacy. *Am. J. Roentgenol.* **2014**, *202*, W487–W495. [[CrossRef](#)]
53. Wang, L.; Tan, J.; Ge, Y.; Tao, X.; Cui, Z.; Fei, Z.; Lu, J.; Zhang, H.; Pan, Z. Assessment of liver metastases radiomic feature reproducibility with deep-learning-based semi-automatic segmentation software. *Acta Radiol.* **2021**, *62*, 291–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Solis-Hernandez, M.P.; Del Valle, A.F.; Carmona-Bayonas, A.; Garcia-Carbonero, R.; Custodio, A.; Benavent, M.; Gordo, T.A.; Nuñez-Valdovino, B.; Canovas, M.S.; Matos, I.; et al. Evaluating radiological response in pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: Comparison of Choi versus RECIST criteria (CRIPNET_GETNE1504 study). *Br. J. Cancer* **2019**, *121*, 537–544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Hamm, C.A.; Wang, C.J.; Savic, L.J.; Ferrante, M.; Schobert, I.; Schlachter, T.; Lin, M.; Duncan, J.S.; Weinreb, J.C.; Chapiro, J.; et al. Deep learning for liver tumor diagnosis part I: Development of a convolutional neural network classifier for multi-phasic MRI. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 3338–3347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Wang, C.J.; Hamm, C.A.; Savic, L.J.; Ferrante, M.; Schobert, I.; Schlachter, T.; Lin, M.; Weinreb, J.C.; Duncan, J.S.; Chapiro, J.; et al. Deep learning for liver tumor diagnosis part II: Convolutional neural network interpretation using radiologic imaging features. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 3348–3357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Yu, Y.; Wang, J.; Ng, C.W.; Ma, Y.; Mo, S.; Fong, E.L.S.; Xing, J.; Song, Z.; Xie, Y.; Si, K.; et al. Deep learning enables automated scoring of liver fibrosis stages. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–10. [[CrossRef](#)]
58. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 228–247. [[CrossRef](#)]
59. Gehan, E.A.; Tefft, M.C. Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 179–181. [[CrossRef](#)]
60. Lamarca, A.; Barriuso, J.; Kulke, M.; Borbath, I.; Lenz, H.-J.; Raoul, J.L.; Meropol, N.J.; Lombard-Bohas, C.; Posey, J.; Faivre, S.; et al. Determination of an optimal response cut-off able to predict progression-free survival in patients with well-differentiated advanced pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: An alternative to the current RECIST-defined response. *Br. J. Cancer* **2017**, *118*, 181–188. [[CrossRef](#)]
61. Lamarca, A.; Crona, J.; Ronot, M.; Opalinska, M.; Lopez, C.L.; Pezzutti, D.; Najran, P.; Carvalho, L.; Bezerra, R.O.F.; Borg, P.; et al. Value of Tumor Growth Rate (TGR) as an Early Biomarker Predictor of Patients' Outcome in Neuroendocrine Tumors (NET)—The GREPONET Study. *Oncology* **2019**, *24*, e1082. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

62. Zimmermann, M.; Kuhl, C.K.; Engelke, H.; Bettermann, G.; Keil, S. Factors That Drive Heterogeneity of Response-to-Treatment of Different Metastatic Deposits Within the Same Patients as Measured by RECIST 1.1 Analyses. *Acad. Radiol.* **2020**. [[CrossRef](#)]
63. Rothe, J.H.; Steffen, I.G.; Lehmkuhl, L.; Grieser, C.; Mußler, A.; Schnapauff, D.; Stelter, L.; Denecke, T. Volume Measurement of Liver Metastases Using Multidetector Computed Tomography: Comparison of Lesion Diameter and Volume segmentation—A Phantom Study. In *RöFo—Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; Thieme: Stuttgart, Germany, 2010; Volume 182, pp. 1082–1090. [[CrossRef](#)]
64. Palazzo, M.; Lombard-Bohas, C.; Cadiot, G.; Matysiak-Budnik, T.; Rebours, V.; Vullierme, M.-P.; Couvelard, A.; Hentic, O.; Ruszniewski, P. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 232–238. [[CrossRef](#)]
65. Beleù, A.; Rizzo, G.; De Robertis, R.; Drudi, A.; Aluffi, G.; Longo, C.; Sarno, A.; Cingarlini, S.; Capelli, P.; Landoni, L.; et al. Liver Tumor Burden in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: CT Features and Texture Analysis in the Prediction of Tumor Grade and 18F-FDG Uptake. *Cancers* **2020**, *12*, 1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Cieciera, M.; Kratochwil, C.; Moltz, J.; Kauczor, H.-U.; Holland-Letz, T.; Choyke, P.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Giesel, F.L. Semi-automatic 3D-volumetry of liver metastases from neuroendocrine tumors to improve combination therapy with 177Lu-DOTATOC and 90Y-DOTATOC. *Diagn. Interv. Radiol.* **2016**, *22*, 201–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Kuhl, C.K. RECIST Needs Revision: A Wake-up Call for Radiologists. *Radiology* **2019**, *292*, 110–111. [[CrossRef](#)]
68. Keating, N.L.; Landrum, M.B.; Lamont, E.B.; Bozeman, S.R.; Shulman, L.N.; McNeil, B.J. Tumor Boards and the Quality of Cancer Care. *J. Natl. Cancer Inst.* **2012**, *105*, 113–121. [[CrossRef](#)]
69. Croke, J.M.; El-Sayed, S. Multidisciplinary Management of Cancer Patients: Chasing a Shadow or Real Value? An Overview of the Literature. *Curr. Oncol.* **2012**, *19*, 232–238. [[CrossRef](#)]
70. Hofland, J.; Kaltsas, G.; De Herder, W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 371–403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Weitere Arbeiten zum Themenbereich Therapiemonitoring:

Incidence of incisional hernia after laparoscopic liver resection [94]

Wabitsch S, Schulz P, Fröschle F, Kästner A, **Fehrenbach U**, Benzing C, Haber PK, Denecke T, Pratschke J, Fikatas P, Schmelzle M
Surg Endosc. 2021 Mar;35(3):1108-1115.

Predicting the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Minimally Invasive Resection of Primary Liver Tumors [95]

Haber PK, Maier C, Kästner A, Feldbrügge L, Galindo SAO, Geisel D, **Fehrenbach U**, Biebl M, Krenzien F, Benzing C, Schöning W, Pratschke J, Schmelzle M
J Clin Med. 2021 Feb 10;10(4):685.

PD-L1 inhibitors in neuroendocrine neoplasia: Results from a real-life study [96]

Özdirik B, Jann H, Bischoff P, **Fehrenbach U**, Tacke F, Roderburg C, Wiedenmann B
Medicine (Baltimore). 2021 Jan 8;100(1)e23835.

Recurrence at surgical Margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival [97]

Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradoffer D, Maurer MH, Auer TA, **Fehrenbach U**, Lachenmayer A, Banz V, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G
Surgery. 2020 Dec 29;S0039-6060(20)30809-6.

Diskussion

Staging

In der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen hat die MRT, insbesondere mit Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel, eine hohe Sensitivität und Spezifität. Deshalb wird die MRT häufig bei unklaren Leberbefunden zusätzlich zu einer Staging Untersuchung des gesamten Abdomens durchgeführt. Hieraus wird der Bedarf für eine verbesserte Darstellung der extrahepatischen Strukturen in der Gd-EOB MRT zum Einsatz im Staging des gesamten Abdomens ersichtlich. Die Idee die Gd-EOB MRT auf das gesamte Abdomen zu erweitern beruht darauf, eine Darstellung des gesamten Abdomens zu ermöglichen, ohne die diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung der Leber zu beeinträchtigen, um dadurch auf zusätzliche Untersuchungen und erneute Kontrastmittelgaben verzichten zu können [98,99]. Die Gadoliniumkonzentration in Gd-EOB ist im Vergleich zu extrazellulären MRT-Kontrastmitteln und Gd-BOPTA geringer. Die geringere Gd-Dosis wird durch eine höhere T1w-Relaxation auf Grund einer stärker ausgeprägten Plasmaproteinbindung teilweise relativiert [19]. Trotzdem führt Gd-EOB zu einer geringeren T1w-Verkürzung als ECCM und Gd-BOPTA und zeigt somit einen geringeren extrahepatischen Kontrast im Oberbauch [12,18,20]. Trotz des geringeren Kontrasts ist im Rahmen der Leberdiagnostik mit der Gd-EOB MRT eine adäquate Beurteilung der Oberbauchorgane, z.B. pankreatische Neoplasien, vergleichbar mit der einer ECCM MRT möglich [100,101]. Die Oberbauchorgane werden bei der Leberbildgebung auf Grund ihrer anatomischen Lage zwangsläufig miterfasst. Der Unterbauch und die Beckenregion werden jedoch selbst in MRT-Scannern mit einem großen transaxialen „field of view“ (FOV) nicht im Rahmen der Leberdiagnostik mitabgebildet. Der Unterbauch muss beim Großteil der Patienten (Patientengröße circa >150 cm) in einer anderen Tischposition akquiriert

werden. Daher wird der Unterbauch, wenn überhaupt, nach der Durchführung der multiphasischen Oberbauch- bzw. Lebersequenzen, abgebildet. Durch diese Aufnahmetechnik wird die Unterbauchsequenz circa 3 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation erstellt. In diesem Zeitraum rezirkuliert der gesamte Kontrastmittelbolus von Gd-EOB bereits und der intravaskuläre Kontrast wird auf Grund der Kontrastmittelkinetik und der Ausscheidung über Nieren und Leber reduziert [102]. Um diese Beeinträchtigung der Kontrastierung der Gd-EOB MRT zu überwinden, haben wir versucht, bereits während des vaskulären „first-pass“ des Kontrastmittelbolus eine frühe Unterbauchsequenz in das Untersuchungsprotokoll einzufügen. Da das extrahepatische Staging des Oberbauchs mit Gd-EOB wie oben beschrieben vergleichbar mit einem ECCM-basierten MRT-Staging ist, wollten wir mit unserem Ansatz die Verhältnisse auf Höhe der Leber während der dynamischen Kontrastmittelphasen im Unterbauch imitieren. Mit den von uns genutzten, beschleunigten MRT Sequenzen war es möglich die gesamte Leber und den Oberbauch in unter 10 Sekunden zu scannen, ohne die Schichtdicke über drei bis vier Millimeter erhöhen zu müssen. Diese schnellen Sequenzen ermöglichten im Rahmen unserer Studie eine Verschiebung des Untersuchungstisches zur Darstellung des Unterbauchs nach der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase ca. 120 Sekunden nach KM-Applikation. Die Gefahr der frühen Unterbauchsequenz nach der portalvenösen Oberbauchphase lag in einer verzögerten Darstellung der nachfolgenden Lebersequenzen (venöse und transitionale Kontrastmittelphase). Wir konnten zeigen, dass die geringe Zeitverzögerung im Vergleich zum Standardprotokoll zu keinen Unterschieden in der Kontrastierung des Leberparenchyms und der Lebergefäße geführt hat. Das Einfügen der Unterbauchsequenz ermöglichte weiterhin ein optimales Timing der venösen und transitionalen Kontrastmittelphase des Oberbauchs mit einer

Akquise 2-3 Minuten nach Injektion wie generell empfohlen [103]. Wir haben das Protokoll in Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien untersucht, da die frühe Kontrastierung bei dieser hypervaskularisierten Tumorentität theoretisch von besonderem Nutzen sein kann, um z.B. rektale Primären oder eine Peritonealkarzinose im Becken zu detektieren [104]. Unsere Auswertung bezog sich jedoch auf allgemeine Aspekte der Gewebe- und Gefäßkontrastierung, so dass der Einsatz des Protokolls nicht auf neuroendokrine Tumoren beschränkt sein sollte und es auch bei anderen Tumorentitäten (z.B. kolorektales Karzinom) eingesetzt werden kann. Das von uns untersuchte FP-Protokoll kann das Dilemma sich zwischen einer optimalen Leberevaluation mit Gd-EOB und einer damit verbundenen, eingeschränkten Beurteilbarkeit des restlichen Abdomens oder einer ECCM MRT Untersuchung mit einer geringeren Genauigkeit in der Leberbeurteilung und höherem extrahepatischen Kontrast entscheiden zu müssen, lösen.

Differentialdiagnostik

Die Differentialdiagnostik bei unklaren Lebertumoren ist unerlässlicher Bestandteil der radiologischen Diagnostik und der darauf basierenden Therapieplanung. Die MRT mit ihrem ausgezeichneten Weichgewebekontast ist inzwischen der Goldstandard der Bildgebung in der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen [105-107]. T2w-Sequenzen helfen in der Identifikation von zystischen Tumoren und deren Bezug zum Gallengangssystem mit Hilfe der MRCP [28]. In der MRT kann der Fettgehalt einer Läsion dargestellt, quantifiziert und somit zur Differentialdiagnostik genutzt werden [30,108,109]. Die diffusions-gewichteten Sequenzen zeichnen sich neben ihrer hohen Sensitivität in der Detektion von Leberläsionen auch in der Differentialdiagnostik fokaler Leberläsionen aus [110,111]. Die multiphasische Kontrastmitteluntersuchung ist fester Bestandteil bei der Beurteilung fokaler Leberläsionen, da bestimmte Läsionen ein

tumor-spezifisches Kontrastmittelverhalten in der Bildgebung zeigen [23,112]. Neben diesen allgemeinen, differentialdiagnostischen Möglichkeiten in der MRT kann der Einsatz von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel zusätzliche Informationen über die Dignität und Entität von fokalen Leberläsionen liefern [113-115]. Die wichtigste Frage in der Differentialdiagnostik betrifft zunächst die Dignität einer Läsion. Mit der MRT können maligne Tumoren (z.B. hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom, Metastasen) zuverlässig gegenüber benignen Tumoren (z.B. Leberzyste, hepatisches Hämangiom, fokale noduläre Hyperplasie und hepatozelluläres Adenom) unterschieden werden. Jedoch existieren innerhalb dieser einzelnen Entitäten auch unterschiedliche histologische Subtypen, welche teilweise auch bei eigentlich benignen Lebertumoren symptomatisch werden, oder gar maligne entarten, können [46]. Die Einteilung in die unterschiedlichen Subtypen wird üblicherweise anhand von Gewebeproben vorgenommen. Um die Invasivität einer Biopsie zu vermeiden, benötigt es Studien, um die Subklassifizierung von hepatobiliären Tumoren auch nicht-invasiv anhand der MRT Bildgebung stellen zu können. Im Falle von HCA konnten wir im Rahmen der hier vorgestellten Studie den Nutzen der Gd-EOB MRT in der Subtypenklassifizierung zeigen. Zuvor wurden bereits Kontrastmittel-unabhängige diagnostische MRT-Kriterien aufgestellt, um die einzelnen Subtypen besser zu identifizieren [59,116]. In unserer Evaluation konnten wir die Spezifität dieser Zeichen bestätigen: intraläsionale Steatose für HHCA, T2w-Atoll Zeichen für IHCA und das Vorhandensein einer zentralen Narbe in bHCA. In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde gezeigt, dass HCA in der HBP einer Gd-EOB MRT ein hypointenses Erscheinungsbild aufweisen [117]. In unserer Studienpopulation beobachteten wir in einer Gruppe von Adenomen eine heterogene Gd-EOB-Aufnahme in der HBP. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit vergleichbaren Arbeiten und der pathologischen Korrelation zur Expres-

sion des für die Gd-EOB-Aufnahme verantwortlichen Transporter OATP [118,119]. Durch unsere subjektive und objektive Quantifizierung der Gd-EOB-Aufnahme konnten insbesondere die klinisch relevanten Subgruppen, bHCA und IHCA, besser gegenüber dem HHCA-Subtyp differenziert werden. Sowohl bHCA, als auch IHCA zeigten zusätzlich zu den bereits etablierten MRT-Kriterien eine vermehrte, heterogene Aufnahme von Gd-EOB in der HBP. Mit dem von uns vorgestellten visuellen Bewertungssystem der Gd-EOB Aufnahme in HCA erscheint es möglich, die klinisch-relevanten, histologischen Subtypen des HCA auch im Rahmen der klinischen Routine besser identifizieren zu können. In Kombination mit den bereits etablierten, Kontrastmittel-unabhängigen MRT Kriterien, kann mit Hilfe der Gd-EOB MRT die nicht-invasive Subklassifizierung von HCA verbessert werden. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde die Subtypenklassifikation der HCA bereits um weitere Subtypen ergänzt: weitere bHCA Subtypen, sowie der shHCA Subtyp [55]. Auf Grund der Seltenheit des bHCA und der neuen Klassifikation, sind weitere Studien notwendig, um auch diese Subtypen nicht-invasiv in der MRT Bildgebung sicher zu identifizieren [60]. Durch unsere Ergebnisse erscheint es auch in diesen neuen Subtypen möglich, dass der Einsatz der Gd-EOB MRT die Subtypen-Identifizierung verbessern kann.

Die neuen Erkenntnisse, dass HCA in der HBP der Gd-EOB MRT eine Kontrastmittelaufnahme zeigen können, führten zu einer Frage in der hepatobiliären Bildgebung, welche schon als beantwortet galt. Eine wichtige differentialdiagnostische Frage beschäftigt sich mit der Differenzierung von HCA gegenüber FNH. Obwohl sowohl FNH und HCA im Vergleich zu Zysten und Hämangiomen seltene Leberläsionen sind, ist ihre Differenzierung von hoher klinischer Relevanz. Die FNH hat kein erhöhtes Risiko für eine maligne Transformation oder für Blutungsepisoden, so dass die FNH als eine sogenannte „do not touch“ Läsion bezeichnet werden kann, welche weder weitere

Kontrollen noch einer Behandlung bedarf [46]. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal in der Differenzierung von FNH und HCA ist die Kontrastmittelaufnahme der Läsionen in der HBP. Generell galt, dass HCA hypointens und FNH hyperintens in der HBP der Gd-EOB MRT erscheinen [120,121]. Neben den Ergebnissen unserer eigenen Studie zeigte sich nun jedoch, dass bestimmte Subtypen des HCA in der Gd-EOB MRT eine hepatobiliäre KM-Aufnahme zeigen können [61,122,123]. Wie bereits erwähnt können insbesondere der β -Catenin-aktivierte und der inflammatorische Subtyp der HCA eine Gd-EOB-Aufnahme in der HBP aufweisen [120,121,124,125]. Das IHCA ist zudem durch eine im Vergleich zu den anderen HCA Subtypen kräftige Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Kontrastmittelfase gekennzeichnet und ist diesbezüglich ebenso vergleichbar mit der frühen Anreicherung einer FNH [125,126]. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass bestimmte HCA Subtypen, das Erscheinungsbild einer FNH in der Gd-EOB MRT imitieren können. FNH zeigen jedoch typischerweise eine homogen kräftige Gd-EOB-Aufnahme in der HBP, wohingegen HCA eine geringer ausgeprägte und zudem eine eher heterogen-fleckige Aufnahme aufweisen. Die HBP der Gd-EOB MRT ermöglicht also weiterhin eine sichere Unterscheidung von FNH gegenüber HCA einschließlich der Gd-EOB-aufnehmenden Subtypen [62].

Therapiemonitoring

Nach Staging und Differentialdiagnostik wird die Bildgebung zum Therapiemonitoring nach Leberresektionen oder bei Patienten unter systemischer Chemotherapie eingesetzt. Im postoperativen Intervall geht man bei Patienten mit einer verzögerten Rekonvaleszenz oder steigenden Infektparametern von einer chirurgischen Komplikation aus. Die korrekte klinische Einschätzung und eine zeitnahe Bildgebung erlauben eine entsprechende Behandlung der jeweiligen Komplikation. Im postoperativen Intervall ist die Aussagekraft einer Sonographie häufig durch peritoneale Luft oder eine Darm-

paralyse eingeschränkt, so dass die KM-CT die Bildgebung der Wahl zur Detektion von postoperativen Komplikationen darstellt [127]. Die abdominale MRT hat sich in der präoperativen Diagnostik bereits bewährt und ermöglicht eine detaillierte Gewebecharakterisierung. Die postoperative MRT ist jedoch noch nicht als Routinemethode etabliert, obwohl sie Vorteile hat, die vor allem bei postoperativen Patienten wertvoll sein könnten. Aus diesem Grund haben wir die Durchführbarkeit und die klinische Relevanz einer ultraschnellen, „single sequence“ MRT bei Patienten nach hepatopankreatikobiliärer Chirurgie untersucht. Die heute verfügbaren, schnellen MRT Sequenzen ermöglichen auch in Patienten, die in ihrer Compliance eingeschränkt sind, eine hohe Bildqualität. Unsere Untersuchung zur PoSSe MRT hat gezeigt, dass diese im frühen und intermediären postoperativen Intervall durchführbar ist und dass anhand der PoSSe MRT eine adäquate Planung einer möglichen Drainagenanlage von postoperativen Kollektionen, sowie des Weiteren therapeutischen Vorgehens möglich ist. Durch die drastische Kürzung des Untersuchungsprotokolls in der PoSSe MRT konnten wir Untersuchungszeiten erreichen, die mit der einer KM-CT vergleichbar sind. Patienten nach großen abdominalen Eingriffen sind besonders gefährdet, ein akutes Nierenversagen zu entwickeln [66]. Wenn eine i.v. Kontrastmittelapplikation vermieden werden soll, wird häufig alternativ eine native CT durchgeführt. Die von uns evaluierte PoSSe MRT kann ebenso als eine Alternative, wenn kein i.v. Kontrastmittel gegeben werden soll, angesehen werden. Zudem hatte sich bereits gezeigt, dass Kontrastmittel-assoziierte Befunde in der KM-CT unspezifisch sind und häufig keine Unterscheidung zwischen infizierten und nicht-infizierten postoperativen Kollektionen erlauben [128]. Daher erscheint die von uns vorgeschlagene native PoSSE MRT zur Therapieplanung als ausreichend. Vorangegangene Studien haben die hohe Sensitivität der MRT in der Detektion von postoperativen Flüssigkeitskollektionen bereits gezeigt [129].

Biliäre Komplikationen können mit Hilfe einer MRCP mit oder ohne Gd-EOB angezeigt und konsekutiv therapiert werden [127]. Flüssigkeitssensitive T2w-Sequenzen zeigen eine hohe Sensitivität in der Detektion von Kollektionen und Ödemen. Es wurde bereits gezeigt, dass auch Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf nach Cholezystektomie häufig ein in der MRT detektierbares Ödem in der Gallenblasenloge zeigen [129]. Dementgegen zeigt eine CT in circa 80% dieser Fälle keine Auffälligkeiten [130,131]. Die Ergebnisse unserer Studie weisen darauf hin, dass die Situation in Patienten nach hepatobiliärer Chirurgie ähnlich ist. Fast alle Patienten zeigten im Rahmen unserer Studie ein geringes Ödem in der Resektionsloge, oder sehr kleine perianastomosale Kollektionen in der PoSSe MRT. Selbst erfahrene Radiologen müssen sich dieser hohen Sensitivität der MRT bewusst sein, so dass keine unnötigen Interventionen mit dem damit assoziierten Risiko indiziert werden. Kleine, aber klinisch signifikante, Kollektionen mit Bezug zur Magenwand sind häufig schwierig oder nur unter erhöhtem Risiko perkutan zu drainieren. Auch wenn diese Kollektionen in ihrer Ausdehnung klein sind, besteht häufig ein direkter Lagebezug zu angrenzenden Arterien des Truncus coeliacus und somit das Risiko einer konsekutiven Arrosionsblutung. Auf Grund dieses Blutungsrisikos sollten solche Kollektionen drainiert werden. Wenn eine perkutane Drainagenanlage nicht möglich ist, besteht alternativ die Möglichkeit einer endoskopischen, transgastrischen Ableitung [132]. Mit der PoSSe MRT konnte nicht nur der perkutane Zugangsweg zur Drainagenanlage, sondern auch ein transgastrischer Zugang, adäquat geplant werden. Neben dem generellen Einsatz zur Detektion von postoperativen Kollektionen ist die PoSSe MRT eine sinnvolle Alternative zur KM-CT in pädiatrischen Patienten, da bei ihrer Akquise keine Strahlenbelastung für die Patienten entsteht. Es wurde bereits gezeigt, dass eine reduzierte, native MRT Untersuchung in Kindern nach Appendektomie möglich ist, um postoperative Abszesse zu

identifizieren. Das in dieser Studie angewandte Protokoll bestand aus „single-shot fast spin-echo“, „inversion recovery“ und DWI Sequenzen [133]. Unser Ansatz der PoSSe MRT beinhaltete eine weitere Reduktion der Untersuchungsdauer durch die Beschränkung auf eine einzelne Sequenz. Dadurch konnten wir MRT Untersuchungen in klinisch beeinträchtigten Patienten nach ausgedehnter hepatobiliärer Chirurgie durchführen. Neben der Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Komplikationen, sehen wir eine weitere Einsatzmöglichkeit der PoSSe MRT bei klinisch unauffälligen Patienten nach Hochrisikoperationen (z.B. Appleby-Prozedur) [134]. Eine Routinemäßig durchgeführte PoSSe MRT bei diesen Patienten könnte sogenannte „failure-to-rescue“ Szenarien verhindern, ohne die Risiken einer intravenösen Kontrastmittelapplikation oder Strahlenbelastung eingehen zu müssen [135,136]. Neben der technischen Durchführbarkeit und der diagnostischen Genauigkeit einer Untersuchungstechnik spielen auch die damit verbundenen Kosten eine Rolle. Generell sind die Kosten einer Abdomen-MRT höher als die einer Abdomen-CT. Studien zur Kosteneffektivität in der Abdomenbildgebung fokussieren sich jedoch auf den Vergleich zwischen multiphasischen Kontrastmittel-verstärkten Untersuchungen in beiden Modalitäten [137]. Eine neue Studie zur Kosteneffektivität in pädiatrischen Patienten mit Appendizitis hat jedoch nur geringe Kostenunterschiede zwischen einer KM-CT und einer nativen MRT Untersuchung gezeigt [138]. Die Kosten einer MRT Untersuchung können durch gekürzte Protokolle noch weiter reduziert werden [139]. Mit der drastischen Reduktion der Untersuchungszeit der PoSSe MRT erscheint es also möglich eine noch höhere Kosteneffektivität zu erreichen.

Nach dem postoperativen Intervall und der Beurteilung von Komplikationen wird ein Therapieansprechen unter systemischer Chemotherapie durch die Bildgebung beurteilt. Zur Beurteilung des Therapieansprechens werden mehrere Bildgebungsuntersu-

chungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie benötigt. Die Evaluation des Therapieansprechens basiert auf Größenänderungen, oder Änderungen der Vaskularisation der hepatischen Tumormanifestationen im Verlauf. Aber auch das nicht-tumoröse Leberparenchym kann insbesondere funktionell durch eine hepatotoxische Chemotherapie beeinflusst werden. Die Chemotherapie-induzierte Leberfunktionsstörung ist eine wichtige und potentiell gefährliche Nebenwirkung von zahlreichen, gut wirksamen Chemotherapeutika [140]. Pathogenetische Mechanismen wie eine sinusoidale Obstruktion, perisinusoidale Fibrose, veno-okklusive Läsionen und eine therapie-assoziierte Steatose können zur Therapie-induzierten Leberfunktionseinschränkung führen [78,89]. Neben der generell hohen Mortalität bei Leberversagen, kann eine Chemotherapie-induzierte Leberfunktionsstörung eine potentiell kurative Leberresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie ausschließen. Durch eine Schädigung der Hepatozytenfunktion kann die Funktion der postoperativen Restleber („future liver remnant“, FLR) unzureichend sein, so dass nach Resektion ein potenziell tödliches Leberversagen auftreten würde [89]. Aus diesem Grund gibt es verschiedene Leberfunktionstests wie den Indocyaningrün-Test („indocyanine green clearance“, ICG) oder den ¹³C-Methacetin-Atemtest („maximum liver function capacity“, LiMax) zur Beurteilung der Leberfunktion unter Chemotherapie [141-143]. Unsere Studie unterstützt den Nutzen der Gd-EOB MRT als Leberfunktionsmessung, so dass neben der im Rahmen des Stagings durchgeführten Gd-EOB MRT, keine weiteren Untersuchungen notwendig wären [69,70,144,145]. Neben der bereits gezeigten, generellen Leberfunktionschädigung unter Chemotherapie konnten wir zeigen, dass mit Hilfe der Gd-EOB MRT eine Aussage zum Schweregrad der Hepatotoxizität der einzelnen Medikamente getroffen werden kann [146]. Die Quantifizierung der Gd-EOB Aufnahme zeigte eine hohe Korrelation zur bekannten Hepatotoxizität der eingesetzten Medikamente und unter-

mauert damit den klinischen Nutzen der Gd-EOB MRT in der funktionellen Leberdiagnostik [81,87,88]. Da die Gd-EOB MRT als exzellente, präoperative Planungsbildgebung vor hepatobiliärer Chirurgie genutzt werden kann, konnten wir zeigen, dass sie neben der optimalen Planung der Resektion auch eine Aussage zur Funktion des FLR bieten kann [11,147]. Dies gilt insbesondere für Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie, welche zur Reduktion der hepatischen Tumorlast vor einer geplanten Resektion eingesetzt wird, da eine präoperative Leberfunktionsstörung der größte Risikofaktor zur Entstehung eines postoperativen Leberversagens darstellt [148].

Die eigentliche Hauptaufgabe der Bildgebung im Therapiemonitoring unter Chemotherapie besteht in der Quantifizierung der hepatischen Tumorlast und somit der Evaluation eines Therapieansprechens. Da die vollständige Quantifizierung der hepatischen Tumorlast gerade bei einer diffusen Metastasierung sehr zeitaufwändig sein kann, ist diese nicht Bestandteil der klinischen Routine. Das Therapieansprechen von Lebermetastasen wird meist nach RECIST 1.1 durchgeführt [39]. Diese Vereinfachung der Quantifizierung durch eine 2D Vermessung der Längsachse von zwei als repräsentativ ausgewählten Läsionen (pro Organ) wird jedoch dem einzelnen Patienten häufig nicht gerecht. Die Limitierungen von RECIST1.1 werden insbesondere deutlich bei der Evaluation des Therapieansprechens von molekularen, zielgerichteten Therapieregimen und insbesondere in langsam wachsenden Neoplasien wie neuroendokrinen Tumoren [149,150]. Die Auswertung nach RECIST1.1 hängt sehr davon ab, welche Läsionen in der BL-Untersuchung ausgewählt wurden. Ein heterogenes Therapieansprechen, welches in der Therapie von unterschiedlichen Tumorarten beobachtet werden kann, wird häufig durch eine Auswertung nach RECIST1.1 nicht berücksichtigt [151]. Daher wäre eine exakte, wenn möglich automatisierte, Quantifizierung der hepatischen Tumorlast in Form einer 3D Segmentierung wünschenswert. Auf Grund des

hohen Zeitaufwands wurde diese Art der Quantifizierung bisher jedoch nur im Rahmen von Studien mit guten Ergebnissen evaluiert [152,153]. Neben der realitätsnahen Quantifizierung wird auch die Vergleichbarkeit der Auswertung durch eine volumetrische Quantifizierung gegenüber der 2D Vermessung in RECIST1.1 erhöht [154]. Zudem bietet die Quantifizierung der HTL einen wichtigen prognostischen Marker, welcher durch eine 2D Analyse nicht mitabgebildet wird [155,156]. Das von uns trainierte AI Modell kann durch die automatisierte Quantifizierung die Hürde des erhöhten Zeitaufwands überwinden. Wir konnten zeigen, dass die automatisierte 3D Segmentierung von NELM in der HBP in Gd-EOB MRT Untersuchungen möglich ist. Die automatisierte, simultane 3D Segmentierung von Leber und Metastasen ermöglichte zudem die Berechnung der prädiktiven HTL und sollte durch die Quantifizierung aller Metastasen auch ein heterogenes Therapieansprechen erfassen [157]. Das durch uns vorgestellte Model hebt sich gegenüber anderen, vergleichbaren Ansätzen aus verschiedenen Gründen ab. Zunächst war das Training anhand von 278 Gd-EOB Untersuchungen sehr ausgedehnt und resultierte durch den hohen Anteil an Patienten mit einer diffusen Metastasierung in einer Segmentierung von über 2000 Lebermetastasen [158]. Außerdem haben wir auch MRT Untersuchungen von Patienten mit ausgedehnten Vorbehandlungen (inklusive Resektionen, lokalen Ablationen oder intraarteriellen Therapien) für das Training genutzt. Die Kombination aus einer hohen Fallzahl und verschiedenen Vorbehandlungen sollte die Robustheit des Modells verbessern, so dass die automatisierte 3D Segmentierung auch im klinischen Alltag bei einem breiten Patientenspektrum eingesetzt werden könnte. Neben der Bestimmung der Tumorlast könnte die 3D Segmentierung durch das Modell zudem für eine erweiterte, automatisierte Tumoranalyse (z.B. Texturanalyse/Radiomics-Verfahren) genutzt werden. Durch die Automatisierung könnten auch diese Methoden Einzug in die klinische

Routine erhalten [159,160]. Die Messungen des AI Modells zeigten Ergebnisse in der Erfassung eines Therapieansprechens, welche vergleichbar mit der Einschätzung durch eine MCC waren. Da die Anzahl an Fällen, welche in einer MCC diskutiert werden, stetig steigt, kann das AI Modell hier zur Entscheidungshilfe eingesetzt werden [161,162]. Das AI Modell wurde im Rahmen unserer Studie anhand von Bilddatensätzen von Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren trainiert. Durch die geringe Wachstumsdynamik dieser Tumorentität im Vergleich zu anderen Primärtumoren, ist unserer Meinung nach, eine automatisierte Quantifizierung hier insbesondere wertvoll, da in NEN häufig zahlreiche Verlaufskontrollen anfallen. Auch wenn NEN durch eine arterielle Hypervaskularisation oder partiell zystische Erscheinung in der Bildgebung gekennzeichnet sind, wirken sich diese Merkmale nicht auf die HBP in der Gd-EOB MRT aus [163]. Somit ist der Einsatz des Modells durch das Training anhand der HBP nicht auf den Einsatz in neuroendokrinen Tumoren beschränkt und kann auch für die Quantifizierung von Lebermetastasen anderer Primarien eingesetzt werden.

Limitationen

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten haben bestimmte Limitationen. Bei den Originalarbeiten I, II, IV und V handelt es sich um retrospektive Studien, so dass die Ergebnisse in einer prospektiven Studie weiter evaluiert werden sollten.

In Originalarbeit I konnten eine verbesserte Bildqualität des extrahepatischen Abdomens durch die Protokollmodifikation anhand von objektiven Messungen von Zielstrukturen gezeigt werden. Ob jedoch diese Optimierung der Bildqualität zu einer verbesserten Detektionsrate von Läsionen führt, welche die Therapie beeinflussen könnten, muss in weiteren Studien überprüft werden.

Die Ergebnisse von Originalarbeit II sind, auch wenn es sich um ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv handelte, durch die geringe Anzahl an Patienten in ihrer Aussage limitiert. Insbesondere schränkt die Seltenheit von bHCA die Aussagekraft bezüglich der Bestimmung dieses Subtypens ein. Die Ergebnisse dieser Studie sollten daher an größeren, vorzugsweise multizentrischen Kollektiven evaluiert werden.

In Originalarbeit III wurde der Einsatz der PoSSe MRT zur Detektion und Therapieplanung von postoperativen Kollektionen evaluiert. Durch das prospektive Studiendesign, in dem nur Patienten mit insuffizienter Aussagekraft der PoSSe MRT eine KM-CT erhalten sollten, konnte kein direkter Vergleich zwischen PoSSe MRT und KM-CT durchgeführt werden. Da die KM-CT den „Goldstandard“ in der postoperativen Bildgebung von Komplikationen darstellt, sollte ein Vergleich der beiden Modalitäten in einer randomisierten Studie untersucht werden.

Die Ergebnisse aus Originalarbeit IV bezüglich der Graduierung der Hepatotoxizität von Chemotherapeutika in der Gd-EOB MRT sind durch den fehlenden Vergleich zu konventionellen Leberfunktionsmessungen limitiert und sollten diesbezüglich weiter evaluiert werden.

Das „deep learning“ Modell zur Quantifizierung von neuroendokrinen Lebermetastasen und der hepatischen Tumorlast erreichte eine hohe Genauigkeit (Originalarbeit V). Jedoch muss die automatisierte dreidimensionale Quantifizierung von Lebermetastasen an größeren Kollektiven und im direkten Vergleich zu zweidimensionalen Messungen bezüglich klinischer Endpunkte weiter evaluiert werden.

Zusammenfassung

Die hohe Inzidenz von primären und sekundären hepatischen Tumorerkrankungen kennzeichnet die klinische Bedeutung für die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren in diesem Bereich. Insbesondere die MRT Diagnostik, als vergleichsweise neue Modalität, eröffnet durch stetig verbesserte Technik immer neue diagnostische Möglichkeiten.

Im Rahmen von Originalarbeit I konnten wir zeigen, dass mit dem hochsensitiven Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittel, durch Protokollmodifikation, eine qualitativ hochwertige optimierte Staginguntersuchung des gesamten Abdomens ermöglicht wird. Durch die vorgestellte Protokollmodifikation gelingt es die exzellente Leberbeurteilung der Gd-EOB MRT mit einer verbesserten Kontrastierung des restlichen Abdomens zu kombinieren und somit den Einsatz der Gd-EOB MRT im Staging des Abdomens verbessern. Durch die Optimierung des extrahepatischen Kontrasts und der gleichzeitig uneingeschränkten Leberbeurteilung ist der Einsatz der Gd-EOB MRT nicht länger auf die Beurteilung der Leber und des Oberbauchs beschränkt. Ergänzende Untersuchungen mittels KM-CT oder ECCM erscheinen daher nicht länger notwendig.

Zur Optimierung der Differentialdiagnostik von hepatischen Tumoren konnten wir in Originalarbeit II zeigen, dass durch den Einsatz der Gd-EOB MRT die nicht-invasive Subtypen-Klassifizierung von HCA in der MRT verbessert werden kann. Insbesondere können durch die Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der HBP die klinisch relevanten Subtypen des inflammatorischen und beta-Catenin-positiven HCA besser identifiziert werden. Da diese Subtypen häufiger zu Blutungen oder einer malignen Entartung neigen, kann die durch uns gezeigte, verbesserte nicht-invasive Diagnostik zu einer Vermeidung von Komplikationen durch eine frühzeitige Behandlung führen.

Unsere Ergebnisse der Originalarbeit III zum Einsatz der PoSSe MRT im postoperativen Intervall nach hepatopankreatikobiliärer Resektion zeigen, dass durch ein verkürztes Untersuchungsprotokoll mit flüssigkeits-sensitiven T2w-Sequenzen die weitere Behandlung dieser Patienten adäquat geplant werden kann. Anhand der PoSSe MRT können behandlungsbedürftige Flüssigkeitskolektionen identifiziert und eine perkutane oder transgastrische Drainagenanlage suffizient indiziert werden. Auf Grund dieser Ergebnisse ist die Diagnostik mittels PoSSe MRT eine effektive Alternative ohne Strahlenexposition und Kontrastmittelapplikation für Patienten nach ausgehnter Leber- oder Pankreaschirurgie.

Die Gd-EOB MRT hat bereits einen hohen Stellenwert im Therapiemonitoring von Lebermetastasen unter Chemotherapie. Wir konnten in Originalarbeit IV zeigen, dass die in der klinischen Routine häufig ignorierten, hepatotoxischen Nebenwirkungen von Chemotherapeutika in der Gd-EOB MRT Untersuchung quantifiziert werden können und dass somit die anatomische Darstellung durch eine funktionelle Komponente ergänzt werden kann. Durch den Einsatz der Gd-EOB MRT in der Verlaufskontrolle von Lebermetastasen kann somit auf zusätzliche Leberfunktionsmessungen verzichtet werden. Durch die Identifizierung einer Chemotherapie-induzierten Hepatotoxizität kann ein potenziell tödliches postoperatives Leberversagen durch eine zu geringe Funktion der Restleber nach neoadjuvanter Therapie vermieden werden.

Eine exakte Quantifizierung der hepatischen Tumorlast im Rahmen des Therapiemonitorings ist in der Gd-EOB MRT möglich, jedoch sehr zeitaufwändig, und hat deshalb bisher keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Das durch uns trainierte, und in Originalarbeit V vorgestellte, deep-learning basierte AI Modell erreichte eine hohe Genauigkeit in der 3D Segmentierung bzw. Quantifizierung von neuroendokrinen Lebermetastasen in der Gd-EOB MRT. Der vollautomatisierte Algorithmus konnte im

Rahmen der hier vorgelegten Studie das Therapieansprechen vergleichbar mit der Genauigkeit einer multidisziplinären Tumorkonferenz bestimmen. Das Modell ist zudem durch seine Anwendung in der hepatobiliären Phase der Gd-EOB MRT nicht auf den Einsatz bei neuroendokrinen Lebermetastasen beschränkt und kann auch zur Quantifizierung von Lebermetastasen anderer Genese eingesetzt werden. Durch die Evaluation des AI Modells kann die Verlaufsbeurteilung von Lebermetastasen unter Chemotherapie verbessert werden. Das Modell ermöglicht neben einer exakten Beurteilung der Veränderungen des Tumolvolumens unter Therapie auch die Bestimmung der prädiktiven hepatischen Tumorlast.

Zusammenfassend kann durch Protokollmodifikation (Originalarbeit I) eine optimierte Staginguntersuchung des gesamten Abdomens im Rahmen einer Gd-EOB MRT Untersuchung durchgeführt werden. Gleichzeitig ist es durch den Einsatz der Gd-EOB MRT möglich HCA in der hepatobiliären Phase in ihren histologischen Subtypen weiter zu differenzieren (Originalarbeit II). Ein verkürztes Untersuchungsprotokoll (PoSSe MRT) ermöglicht eine MRT Untersuchung im postoperativen Intervall nach ausgedehnten HPB Operationen, welche zur Detektion und Interventionsindikation von postoperativen Kollektionen geeignet ist (Originalarbeit III). Die Gd-EOB MRT kann zudem neben der optimalen Darstellung von hepatischen Tumoren die hepatotoxische Wirkung von Chemotherapeutika im Sinne einer funktionellen Diagnostik anzeigen (Originalarbeit IV). Durch den Einsatz von AI Techniken kann die hepatische Tumorlast in der Gd-EOB MRT vollständig automatisiert dreidimensional quantifiziert werden. Die automatische Quantifizierung ermöglicht eine exakte Darstellung des Tumorverhaltens unter Therapie und kann somit im klinischen Alltag eine Hilfestellung in der Beurteilung des Therapieansprechens leisten (Originalarbeit V).

Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

Originalarbeit I

Fehrenbach, U.; Kahn, J.; Fahlenkamp, U.; Baur, A.; Pavel, M.; Geisel, D.; Denecke, T. Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms. *Acta Radiol.* **2019**, *60*, 1074-1083, <https://doi.org/10.1177/0284185118817936> [41]

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der jährlichen Konferenz der European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) 2018 mit dem „Top 20 Presenter Award 2018“ ausgezeichnet.

Originalarbeit II

Auer, T.A.*; Fehrenbach, U.*; Grieser, C.; Penzkofer, T.; Geisel, D.; Schmelzle, M.; Müller, T.; Bläker, H.; Seehofer, D.; Denecke, T. Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 3497-3506, <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06726-8> [61]

*Auer TA and Fehrenbach U equally contributed and share the first authorship.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der jährlichen Konferenz der European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) 2019 mit dem „Top 20 Presenter Award 2019“ ausgezeichnet.

Originalarbeit III

Fehrenbach, U.; Auer, T.A.; Schöning, W.; Schmelzle, M.; Jürgensen, C.; Malinka, T.; Bahra, M.; Geisel, D.; Denecke, T. Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery. *Abdom Radiol (NY)* **2021**, 10.1007/s00261-021-02955-7, <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02955-7> [74]

Originalarbeit IV

Theilig, D.; Elkilany, A.; Jann, H.; Roderburg, C.; Hamm, B.; Fehrenbach, U.; Geisel, D. Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* **2019**, 124, 108807, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807> [75]

Originalarbeit V

Fehrenbach, U.; Xin, S.; Hartenstein, A.; Auer, T.A.; Dräger, F.; Froböse, K.; Jann, H.; Mogl, M.; Amthauer, H.; Geisel, D., et al. Automated Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI-A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making. *Cancers (Basel)* **2021**, 13, <https://doi.org/10.3390/cancers13112726> [91]

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der jährlichen Konferenz der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2021 mit dem „2. Prize – Best Oral Abstract Presentation 2021“ ausgezeichnet.

Literaturverzeichnis

1. Ariff, B.; Lloyd, C.R.; Khan, S.; Shariff, M.; Thillainayagam, A.V.; Bansi, D.S.; Khan, S.A.; Taylor-Robinson, S.D.; Lim, A.K. Imaging of liver cancer. *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 1289-1300, doi:10.3748/wjg.15.1289.
2. Kanematsu, M.; Kondo, H.; Goshima, S.; Kato, H.; Tsuge, U.; Hirose, Y.; Kim, M.J.; Moriyama, N. Imaging liver metastases: review and update. *Eur. J. Radiol.* **2006**, *58*, 217-228, doi:10.1016/j.ejrad.2005.11.041.
3. Baron, R.L.; Peterson, M.S. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics* **2001**, *21 Spec No*, S117-132, doi:10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc14s117.
4. Granata, V.; Fusco, R.; de Lutio di Castelguidone, E.; Avallone, A.; Palaia, R.; Delrio, P.; Tatangelo, F.; Botti, G.; Grassi, R.; Izzo, F., et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection. *BMC Gastroenterol.* **2019**, *19*, 129, doi:10.1186/s12876-019-1036-7.
5. Quaia, E. Solid focal liver lesions indeterminate by contrast-enhanced CT or MR imaging: the added diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound. *Abdom. Imaging* **2012**, *37*, 580-590, doi:10.1007/s00261-011-9788-8.
6. Choi, J.Y.; Kim, M.J.; Chung, Y.E.; Kim, J.Y.; Jones, A.C.; de Becker, J.; van Cauteren, M. Abdominal applications of 3.0-T MR imaging: comparative review versus a 1.5-T system. *Radiographics* **2008**, *28*, e30, doi:10.1148/rg.e30.
7. Karaosmanoglu, A.D.; Onur, M.R.; Ozmen, M.N.; Akata, D.; Karcaaltincaba, M. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. *Semin. Ultrasound. CT MR* **2016**, *37*, 533-548, doi:10.1053/j.sult.2016.08.005.

8. Schmiegel, W.; Buchberger, B.; Follmann, M.; Graeven, U.; Heinemann, V.; Langer, T.; Nothacker, M.; Porschen, R.; Rodel, C.; Rosch, T., et al. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z. Gastroenterol.* **2017**, *55*, 1344-1498, doi:10.1055/s-0043-121106.
9. Huppertz, A.; Balzer, T.; Blakeborough, A.; Breuer, J.; Giovagnoni, A.; Heinz-Peer, G.; Laniado, M.; Manfredi, R.M.; Mathieu, D.G.; Mueller, D., et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* **2004**, *230*, 266-275, doi:10.1148/radiol.2301020269.
10. Vreugdenburg, T.D.; Ma, N.; Duncan, J.K.; Riitano, D.; Cameron, A.L.; Maddern, G.J. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* **2016**, *31*, 1739-1749, doi:10.1007/s00384-016-2664-9.
11. Zech, C.J.; Korpraphong, P.; Huppertz, A.; Denecke, T.; Kim, M.J.; Tanomkiat, W.; Jonas, E.; Ba-Ssalamah, A. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* **2014**, *101*, 613-621, doi:10.1002/bjs.9465.
12. Feuerlein, S.; Gupta, R.T.; Boll, D.T.; Merkle, E.M. Hepatocellular MR contrast agents: enhancement characteristics of liver parenchyma and portal vein after administration of gadoxetic acid in comparison to gadobenate dimeglumine. *Eur. J. Radiol.* **2012**, *81*, 2037-2041, doi:10.1016/j.ejrad.2011.06.014.
13. Spinazzi, A.; Lorusso, V.; Pirovano, G.; Kirchin, M. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate

- dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers. *Acad. Radiol.* **1999**, *6*, 282-291, doi:10.1016/s1076-6332(99)80451-6.
14. van Montfoort, J.E.; Stieger, B.; Meijer, D.K.; Weinmann, H.J.; Meier, P.J.; Fattinger, K.E. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 153-157.
 15. Ringe, K.I.; Husarik, D.B.; Gupta, R.T.; Boll, D.T.; Merkle, E.M. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist®) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system--what is normal? *Eur. J. Radiol.* **2011**, *79*, 201-205, doi:10.1016/j.ejrad.2010.03.008.
 16. Kahn, J.; Posch, H.; Steffen, I.G.; Geisel, D.; Bauknecht, C.; Liebig, T.; Denecke, T. Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoxetic Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients. *Radiology* **2017**, *282*, 708-716, doi:10.1148/radiol.2016162535.
 17. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. **2017**. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>, Abgerufen am: 17.08.2021.
 18. Kim, M.J.; Kim, S.H.; Kim, H.J.; Kim, B.S.; Hernandez, M.; Semelka, R.C. Enhancement of liver and pancreas on late hepatic arterial phase imaging: quantitative comparison among multiple gadolinium-based contrast agents at

- 1.5 Tesla MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* **2013**, *38*, 102-108, doi:10.1002/jmri.23934.
19. Tamada, T.; Ito, K.; Sone, T.; Yamamoto, A.; Yoshida, K.; Kakuba, K.; Tanimoto, D.; Higashi, H.; Yamashita, T. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of abdominal solid organ and major vessel: comparison of enhancement effect between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *29*, 636-640, doi:10.1002/jmri.21689.
20. Ringe, K.I.; Boll, D.T.; Husarik, D.B.; Bashir, M.R.; Gupta, R.T.; Merkle, E.M. Lesion detection and assessment of extrahepatic findings in abdominal MRI using hepatocyte specific contrast agents--comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *BMC Med Imaging* **2013**, *13*, 10, doi:10.1186/1471-2342-13-10.
21. Wnorowski, A.M.; Cook, T.S.; Lalevic, D.; Langer, J.E.; Zafar, H.M. Outcome of liver lesions indeterminate for malignancy on ultrasound: the role of patient age, risk status, and lesion echogenicity. *Abdom Radiol (NY)* **2018**, *43*, 2970-2979, doi:10.1007/s00261-018-1571-7.
22. Grazioli, L.; Ambrosini, R.; Frittoli, B.; Grazioli, M.; Morone, M. Primary benign liver lesions. *Eur. J. Radiol.* **2017**, *95*, 378-398, doi:10.1016/j.ejrad.2017.08.028.
23. Powers, C.; Ros, P.R.; Stoupis, C.; Johnson, W.K.; Segel, K.H. Primary liver neoplasms: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* **1994**, *14*, 459-482, doi:10.1148/radiographics.14.3.8066263.
24. Zech, C.J.; Ba-Ssalamah, A.; Berg, T.; Chandarana, H.; Chau, G.Y.; Grazioli, L.; Kim, M.J.; Lee, J.M.; Merkle, E.M.; Murakami, T., et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 370-382, doi:10.1007/s00330-019-06369-4.

25. Baron, R.L. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR Am. J. Roentgenol.* **1994**, *163*, 323-331, doi:10.2214/ajr.163.2.8037023.
26. Ayuso, C.; Rimola, J.; Vilana, R.; Burrel, M.; Darnell, A.; García-Criado, Á.; Bianchi, L.; Belmonte, E.; Caparroz, C.; Barrufet, M., et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur. J. Radiol.* **2018**, *101*, 72-81, doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
27. Fujita, N.; Nishie, A.; Asayama, Y.; Ishigami, K.; Ushijima, Y.; Kakihara, D.; Nakayama, T.; Morita, K.; Ishimatsu, K.; Honda, H. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *Radiographics* **2020**, *40*, 72-94, doi:10.1148/rg.2020190037.
28. Mortelé, K.J.; Ros, P.R. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics* **2001**, *21*, 895-910, doi:10.1148/radiographics.21.4.g01jl16895.
29. Lewin, M.; Mourra, N.; Honigman, I.; Fléjou, J.F.; Parc, R.; Arrivé, L.; Tubiana, J.M. Assessment of MRI and MRCP in diagnosis of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Eur. Radiol.* **2006**, *16*, 407-413, doi:10.1007/s00330-005-2822-x.
30. Prasad, S.R.; Wang, H.; Rosas, H.; Menias, C.O.; Narra, V.R.; Middleton, W.D.; Heiken, J.P. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* **2005**, *25*, 321-331, doi:10.1148/rg.252045083.
31. Kim, H.C.; Seo, N.; Chung, Y.E.; Park, M.S.; Choi, J.Y.; Kim, M.J. Characterization of focal liver lesions using the stretched exponential model: comparison with monoexponential and biexponential diffusion-weighted

- magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* **2019**, 29, 5111-5120, doi:10.1007/s00330-019-06048-4.
32. Calistri, L.; Castellani, A.; Matteuzzi, B.; Mazzoni, E.; Pradella, S.; Colagrande, S. Focal Liver Lesions Classification and Characterization: What Value Do DWI and ADC Have? *J. Comput. Assist. Tomogr.* **2016**, 40, 701-708, doi:10.1097/rct.0000000000000458.
 33. Gonzalez-Guindalini, F.D.; Botelho, M.P.; Harmath, C.B.; Sandrasegaran, K.; Miller, F.H.; Salem, R.; Yaghmai, V. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics* **2013**, 33, 1781-1800, doi:10.1148/rg.336135511.
 34. Mulé, S.; Colosio, A.; Cazejust, J.; Kianmanesh, R.; Soyer, P.; Hoeffel, C. Imaging of the postoperative liver: review of normal appearances and common complications. *Abdom. Imaging* **2015**, 40, 2761-2776, doi:10.1007/s00261-015-0459-z.
 35. Bagante, F.; Ruzzenente, A.; Beal, E.W.; Campagnaro, T.; Merath, K.; Conci, S.; Akgül, O.; Alexandrescu, S.; Marques, H.P.; Lam, V., et al. Complications after liver surgery: a benchmark analysis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* **2019**, 21, 1139-1149, doi:10.1016/j.hpb.2018.12.013.
 36. O'Malley, R.B.; Revels, J.W. Imaging of Abdominal Postoperative Complications. *Radiol. Clin. North Am.* **2020**, 58, 73-91, doi:10.1016/j.rcl.2019.08.007.
 37. Floyd, J.; Mirza, I.; Sachs, B.; Perry, M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* **2006**, 33, 50-67, doi:10.1053/j.seminoncol.2005.11.002.

38. Sofue, K.; Tsurusaki, M.; Tokue, H.; Arai, Y.; Sugimura, K. Gd-EOB-DTPA-enhanced 3.0 T MR imaging: quantitative and qualitative comparison of hepatocyte-phase images obtained 10 min and 20 min after injection for the detection of liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur. Radiol.* **2011**, *21*, 2336-2343, doi:10.1007/s00330-011-2197-0.
39. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 228-247, doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
40. Sofue, K.; Tsurusaki, M.; Murakami, T.; Onoe, S.; Tokue, H.; Shibamoto, K.; Arai, Y.; Sugimura, K. Does Gadoteric acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur. Radiol.* **2014**, *24*, 2532-2539, doi:10.1007/s00330-014-3233-7.
41. Fehrenbach, U.; Kahn, J.; Fahlenkamp, U.; Baur, A.; Pavel, M.; Geisel, D.; Denecke, T. Optimized imaging of the lower abdomen and pelvic region in hepatocyte-specific MRI: evaluation of a whole-abdomen first-pass shuttle protocol in patients with neuroendocrine neoplasms. *Acta Radiol.* **2019**, *60*, 1074-1083, doi:10.1177/0284185118817936.
42. Merola, E.; Prasad, V.; Pascher, A.; Pape, U.F.; Arsenic, R.; Denecke, T.; Fehrenbach, U.; Wiedenmann, B.; Pavel, M. Peritoneal carcinomatosis in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical impact and effectiveness of the available therapeutic options. *Neuroendocrinology* **2019**, 10.1159/000503144, doi:10.1159/000503144.

43. Böning, G.; Adelt, S.; Feldhaus, F.; Fehrenbach, U.; Kahn, J.; Hamm, B.; Streitparth, F. Spectral CT in clinical routine imaging of neuroendocrine neoplasms. *Clin. Radiol.* **2021**, 10.1016/j.crad.2020.12.027, doi:10.1016/j.crad.2020.12.027.
44. Kim, T.H.; Kim, S.Y.; Tang, A.; Lee, J.M. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* **2019**, 25, 245-263, doi:10.3350/cmh.2018.0090.
45. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2018**, 69, 182-236, doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
46. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* **2016**, 65, 386-398, doi:10.1016/j.jhep.2016.04.001.
47. Marrero, J.A.; Ahn, J.; Rajender Reddy, K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenterol.* **2014**, 109, 1328-1347; quiz 1348, doi:10.1038/ajg.2014.213.
48. Wanless, I.R.; Mawdsley, C.; Adams, R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* **1985**, 5, 1194-1200, doi:10.1002/hep.1840050622.
49. Perrakis, A.; Vassos, N.; Grützmann, R.; Croner, R.S. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery? *Ann. Hepatol.* **2017**, 16, 333-341, doi:10.5604/16652681.1235475.
50. Bonder, A.; Afdhal, N. Evaluation of liver lesions. *Clin. Liver Dis.* **2012**, 16, 271-283, doi:10.1016/j.cld.2012.03.001.

51. Cherqui, D.; Mathieu, D.; Zafrani, E.S.; Dhumeaux, D. [Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1997**, *21*, 929-935.
52. Giannitrapani, L.; Soresi, M.; La Spada, E.; Cervello, M.; D'Alessandro, N.; Montalto, G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1089*, 228-236, doi:10.1196/annals.1386.044.
53. Barbier, L.; Nault, J.C.; Dujardin, F.; Scotto, B.; Besson, M.; de Muret, A.; Bourlier, P.; Zucman-Rossi, J.; Salamé, E.; Bacq, Y. Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J. Hepatol.* **2019**, *71*, 1184-1192, doi:10.1016/j.jhep.2019.08.004.
54. Bioulac-Sage, P.; Laumonier, H.; Couchy, G.; Le Bail, B.; Sa Cunha, A.; Rullier, A.; Laurent, C.; Blanc, J.F.; Cubel, G.; Trillaud, H., et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* **2009**, *50*, 481-489, doi:10.1002/hep.22995.
55. Nault, J.C.; Couchy, G.; Balabaud, C.; Morcrette, G.; Caruso, S.; Blanc, J.F.; Bacq, Y.; Calderaro, J.; Paradis, V.; Ramos, J., et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 880-894.e886, doi:10.1053/j.gastro.2016.11.042.
56. Nault, J.C.; Paradis, V.; Cherqui, D.; Vilgrain, V.; Zucman-Rossi, J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 1074-1083, doi:10.1016/j.jhep.2017.07.009.
57. Bieze, M.; Phoa, S.S.; Verheij, J.; van Lienden, K.P.; van Gulik, T.M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg.* **2014**, *101*, 847-855, doi:10.1002/bjs.9493.

58. Dokmak, S.; Paradis, V.; Vilgrain, V.; Sauvanet, A.; Farges, O.; Valla, D.; Bedossa, P.; Belghiti, J. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* **2009**, *137*, 1698-1705, doi:10.1053/j.gastro.2009.07.061.
59. van Aalten, S.M.; Thomeer, M.G.; Terkivatan, T.; Dwarkasing, R.S.; Verheij, J.; de Man, R.A.; Ijzermans, J.N. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* **2011**, *261*, 172-181, doi:10.1148/radiol.11110023.
60. Bise, S.; Frulio, N.; Hocquelet, A.; Alberti, N.; Blanc, J.F.; Laurent, C.; Laumonier, H.; Balabaud, C.; Bioulac-Sage, P.; Trillaud, H. New MRI features improve subtype classification of hepatocellular adenoma. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 2436-2447, doi:10.1007/s00330-018-5784-5.
61. Auer, T.A.; Fehrenbach, U.; Grieser, C.; Penzkofer, T.; Geisel, D.; Schmelzle, M.; Müller, T.; Bläker, H.; Seehofer, D.; Denecke, T. Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 3497-3506, doi:10.1007/s00330-020-06726-8.
62. Auer, T.A.; Walter-Rittel, T.; Geisel, D.; Schöning, W.; Schmelzle, M.; Müller, T.; Sinn, B.; Denecke, T.; Hamm, B.; Fehrenbach, U. HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI. *BMC Med Imaging* **2021**, *21*, 28, doi:10.1186/s12880-021-00552-0.
63. Shahryari, M.; Tzschatzsch, H.; Guo, J.; Marticorena Garcia, S.R.; Boning, G.; Fehrenbach, U.; Stencel, L.; Asbach, P.; Hamm, B.; Kas, J.A., et al. Tomoelastography Distinguishes Noninvasively between Benign and Malignant

- Liver Lesions. *Cancer Res.* **2019**, *79*, 5704-5710, doi:10.1158/0008-5472.Can-19-2150.
64. Wabitsch, S.; Schoening, W.; Bellingrath, J.S.; Brenzing, C.; Arnold, A.; Fehrenbach, U.; Schmelzle, M.; Pratschke, J. Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series. *J Minim Access Surg* **2021**, *17*, 63-68, doi:10.4103/jmas.JMAS_177_19.
65. Guillaud, A.; Pery, C.; Campillo, B.; Lourdaïs, A.; Sulpice, L.; Boudjema, K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* **2013**, *15*, 224-229, doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00580.x.
66. Jin, H.Y.; Xue, F.S.; Yang, G.Z.; Sun, C. Assessing postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *J. Crit. Care* **2017**, *37*, 255-256, doi:10.1016/j.jcrc.2016.08.008.
67. Mohty, M.; Malard, F.; Abecassis, M.; Aerts, E.; Alaskar, A.S.; Aljurf, M.; Arat, M.; Bader, P.; Baron, F.; Bazarbachi, A., et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **2016**, *51*, 906-912, doi:10.1038/bmt.2016.130.
68. Shin, N.Y.; Kim, M.J.; Lim, J.S.; Park, M.S.; Chung, Y.E.; Choi, J.Y.; Kim, K.W.; Park, Y.N. Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* **2012**, *22*, 864-871, doi:10.1007/s00330-011-2333-x.

69. Stief, J.D.; Haase, M.; Lüdemann, L.; Theilig, D.; Schmelzle, M.; Hamm, B.; Denecke, T.; Geisel, D. Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1 ρ) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI. *Sci Rep* **2019**, *9*, 2083, doi:10.1038/s41598-018-37689-y.
70. Theilig, D.; Tsereteli, A.; Elkilany, A.; Raabe, P.; Lüdemann, L.; Malinowski, M.; Stockmann, M.; Pratschke, J.; Hamm, B.; Denecke, T., et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with (13)C-methacetin breath test. *Acta Radiol.* **2020**, *61*, 291-301, doi:10.1177/0284185119861314.
71. Horn, S.R.; Stoltzfus, K.C.; Lehrer, E.J.; Dawson, L.A.; Tchelebi, L.; Gusani, N.J.; Sharma, N.K.; Chen, H.; Trifiletti, D.M.; Zaorsky, N.G. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol* **2020**, *67*, 101760, doi:10.1016/j.canep.2020.101760.
72. Schwartz, L.H.; Litiere, S.; de Vries, E.; Ford, R.; Gwyther, S.; Mandrekar, S.; Shankar, L.; Bogaerts, J.; Chen, A.; Dancey, J., et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur. J. Cancer* **2016**, *62*, 132-137, doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081.
73. Kuhl, C.K. RECIST Needs Revision: A Wake-up Call for Radiologists. *Radiology* **2019**, *292*, 110-111, doi:10.1148/radiol.2019190785.
74. Fehrenbach, U.; Auer, T.A.; Schöning, W.; Schmelzle, M.; Jürgensen, C.; Malinka, T.; Bahra, M.; Geisel, D.; Denecke, T. Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery. *Abdom Radiol (NY)* **2021**, 10.1007/s00261-021-02955-7, doi:10.1007/s00261-021-02955-7.

75. Theilig, D.; Elkilany, A.; Jann, H.; Roderburg, C.; Hamm, B.; Fehrenbach, U.; Geisel, D. Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* **2019**, *124*, 108807, doi:10.1016/j.ejrad.2019.108807.
76. Chrispijn, M.; Nevens, F.; Gevers, T.J.; Vanslembrouck, R.; van Oijen, M.G.; Coudyzer, W.; Hoffmann, A.L.; Dekker, H.M.; de Man, R.A.; van Keimpema, L., et al. The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2012**, *35*, 266-274, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04923.x.
77. Reinisch, W.; Panés, J.; Lémann, M.; Schreiber, S.; Feagan, B.; Schmidt, S.; Sturniolo, G.C.; Mikhailova, T.; Alexeeva, O.; Sanna, L., et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2008**, *103*, 2284-2292, doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02024.x.
78. Ross, P.; Norman, A.; Cunningham, D.; Webb, A.; Iveson, T.; Padhani, A.; Prendiville, J.; Watson, M.; Massey, A.; Popescu, R., et al. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Ann. Oncol.* **1997**, *8*, 995-1001, doi:10.1023/a:1008263516099.
79. Cassidy, J.; Twelves, C.; Van Cutsem, E.; Hoff, P.; Bajetta, E.; Boyer, M.; Bugat, R.; Burger, U.; Garin, A.; Graeven, U., et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann. Oncol.* **2002**, *13*, 566-575, doi:10.1093/annonc/mdf089.

80. Hurwitz, H.; Fehrenbacher, L.; Novotny, W.; Cartwright, T.; Hainsworth, J.; Heim, W.; Berlin, J.; Baron, A.; Griffing, S.; Holmgren, E., et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 2335-2342, doi:10.1056/NEJMoa032691.
81. Chalasani, N.; Bonkovsky, H.L.; Fontana, R.; Lee, W.; Stolz, A.; Talwalkar, J.; Reddy, K.R.; Watkins, P.B.; Navarro, V.; Barnhart, H., et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* **2015**, *148*, 1340-1352.e1347, doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006.
82. Yung, W.K.; Prados, M.D.; Yaya-Tur, R.; Rosenfeld, S.S.; Brada, M.; Friedman, H.S.; Albright, R.; Olson, J.; Chang, S.M.; O'Neill, A.M., et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J. Clin. Oncol.* **1999**, *17*, 2762-2771, doi:10.1200/jco.1999.17.9.2762.
83. Moore, G.E.; Bross, I.D.; Ausman, R.; Nadler, S.; Jones, R., Jr.; Slack, N.; Rimm, A.A. Effects of mitomycin c (NSC-26980) in 346 patients with advanced cancer. Eastern Clinical Drug Evaluation Program. *Cancer Chemother. Rep.* **1968**, *52*, 675-684.
84. Schein, P.S.; O'Connell, M.J.; Blom, J.; Hubbard, S.; Magrath, I.T.; Bergevin, P.; Wiernik, P.H.; Ziegler, J.L.; DeVita, V.T. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* **1974**, *34*, 993-1000, doi:10.1002/1097-0142(197410)34:4<993::aid-cnrcr2820340404>3.0.co;2-t.
85. Kadoyama, K.; Miki, I.; Tamura, T.; Brown, J.B.; Sakaeda, T.; Okuno, Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and

- reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci* **2012**, *9*, 33-39, doi:10.7150/ijms.9.33.
86. Gore, M.E.; Szczylik, C.; Porta, C.; Bracarda, S.; Bjarnason, G.A.; Oudard, S.; Hariharan, S.; Lee, S.H.; Haanen, J.; Castellano, D., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 757-763, doi:10.1016/s1470-2045(09)70162-7.
87. Rubbia-Brandt, L.; Audard, V.; Sartoretti, P.; Roth, A.D.; Brezault, C.; Le Charpentier, M.; Dousset, B.; Morel, P.; Soubrane, O.; Chaussade, S., et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* **2004**, *15*, 460-466, doi:10.1093/annonc/mdh095.
88. Zorzi, D.; Laurent, A.; Pawlik, T.M.; Lauwers, G.Y.; Vauthey, J.N.; Abdalla, E.K. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* **2007**, *94*, 274-286, doi:10.1002/bjs.5719.
89. Nakano, H.; Oussoultzoglou, E.; Rosso, E.; Casnedi, S.; Chenard-Neu, M.P.; Dufour, P.; Bachellier, P.; Jaeck, D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann. Surg.* **2008**, *247*, 118-124, doi:10.1097/SLA.0b013e31815774de.
90. Lazarus, H.M.; Gray, R.; Ciobanu, N.; Winter, J.; Weiner, R.S. Phase I trial of high-dose melphalan, high-dose etoposide and autologous bone marrow re-infusion in solid tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Bone Marrow Transplant.* **1994**, *14*, 443-448.
91. Fehrenbach, U.; Xin, S.; Hartenstein, A.; Auer, T.A.; Dräger, F.; Froböse, K.; Jann, H.; Mogl, M.; Amthauer, H.; Geisel, D., et al. Automated Hepatic Tumor

- Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI-A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, doi:10.3390/cancers13112726.
92. Isensee, F.; Jäger, P.F.; Kohl, S.A.A.; Petersen, J.; Maier-Hein, K.H. Automated Design of Deep Learning Methods for Biomedical Image Segmentation. 2019; p arXiv:1904.08128.
93. Chicco, D.; Jurman, G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics* **2020**, *21*, 6, doi:10.1186/s12864-019-6413-7.
94. Wabitsch, S.; Schulz, P.; Fröschle, F.; Kästner, A.; Fehrenbach, U.; Benzing, C.; Haber, P.K.; Denecke, T.; Pratschke, J.; Fikatas, P., et al. Incidence of incisional hernia after laparoscopic liver resection. *Surg. Endosc.* **2021**, *35*, 1108-1115, doi:10.1007/s00464-020-07475-x.
95. Haber, P.K.; Maier, C.; Kästner, A.; Feldbrügge, L.; Ortiz Galindo, S.A.; Geisel, D.; Fehrenbach, U.; Biebl, M.; Krenzien, F.; Benzing, C., et al. Predicting the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Minimally Invasive Resection of Primary Liver Tumors. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10040685.
96. Özdirik, B.; Jann, H.; Bischoff, P.; Fehrenbach, U.; Tacke, F.; Roderburg, C.; Wiedenmann, B. PD-L1 - inhibitors in neuroendocrine neoplasia: Results from a real-life study. *Medicine (Baltimore)* **2021**, *100*, e23835, doi:10.1097/md.00000000000023835.
97. Andreou, A.; Knitter, S.; Schmelzle, M.; Kradolfer, D.; Maurer, M.H.; Auer, T.A.; Fehrenbach, U.; Lachenmayer, A.; Banz, V.; Schöning, W., et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not

- associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery* **2020**, 10.1016/j.surg.2020.11.024, doi:10.1016/j.surg.2020.11.024.
98. Niederle, B.; Pape, U.F.; Costa, F.; Gross, D.; Kelestimur, F.; Knigge, U.; Oberg, K.; Pavel, M.; Perren, A.; Toumpanakis, C., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* **2016**, *103*, 125-138, doi:10.1159/000443170.
99. Kirshbom, P.M.; Kherani, A.R.; Onaitis, M.W.; Feldman, J.M.; Tyler, D.S. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* **1998**, *124*, 1063-1070.
100. Jang, K.M.; Kim, S.H.; Lee, S.J.; Choi, D. The value of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Acta Radiol.* **2014**, *55*, 140-148, doi:10.1177/0284185113494982.
101. Kuhn, J.P.; Hegenscheid, K.; Siegmund, W.; Froehlich, C.P.; Hosten, N.; Puls, R. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoxetic acid compared with gadobutrol. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2009**, *193*, 1318-1323, doi:10.2214/ajr.09.2412.
102. Brismar, T.B.; Dahlstrom, N.; Edsberg, N.; Persson, A.; Smedby, O.; Albiin, N. Liver vessel enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: a comparison in healthy volunteers. *Acta Radiol.* **2009**, *50*, 709-715, doi:10.1080/02841850903055603.
103. Tanimoto, A.; Lee, J.M.; Murakami, T.; Huppertz, A.; Kudo, M.; Grazioli, L. Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI. *Eur. Radiol.* **2009**, *19 Suppl 5*, S975-989, doi:10.1007/s00330-009-1624-y.

104. Ruf, J.; Schiefer, J.; Furth, C.; Kosiek, O.; Kropf, S.; Heuck, F.; Denecke, T.; Pavel, M.; Pascher, A.; Wiedenmann, B., et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 697-704, doi:10.2967/jnumed.110.083741.
105. Hamm, B.; Thoeni, R.F.; Gould, R.G.; Bernardino, M.E.; Lüning, M.; Saini, S.; Mahfouz, A.E.; Taupitz, M.; Wolf, K.J. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* **1994**, *190*, 417-423, doi:10.1148/radiology.190.2.8284392.
106. Fraum, T.J.; Tsai, R.; Rohe, E.; Ludwig, D.R.; Salter, A.; Nalbantoglu, I.; Heiken, J.P.; Fowler, K.J. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Other Hepatic Malignancies in Patients at Risk: Diagnostic Performance of the Liver Imaging Reporting and Data System Version 2014. *Radiology* **2018**, *286*, 158-172, doi:10.1148/radiol.2017170114.
107. Motosugi, U.; Ichikawa, T.; Morisaka, H.; Sou, H.; Muhi, A.; Kimura, K.; Sano, K.; Araki, T. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* **2011**, *260*, 446-453, doi:10.1148/radiol.11103548.
108. Nougaret, S.; Monsonis, B.; Molinari, N.; Riviere, B.; Piron, L.; Kassam, Z.; Cassinotto, C.; Guiu, B. Quantification of liver fat content in liver and primary liver lesions using triple-echo-gradient-echo MRI. *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 4752-4761, doi:10.1007/s00330-020-06757-1.
109. Pokharel, S.S.; Macura, K.J.; Kamel, I.R.; Zaheer, A. Current MR imaging lipid detection techniques for diagnosis of lesions in the abdomen and pelvis. *Radiographics* **2013**, *33*, 681-702, doi:10.1148/rg.333125068.

110. Parikh, T.; Drew, S.J.; Lee, V.S.; Wong, S.; Hecht, E.M.; Babb, J.S.; Taouli, B. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* **2008**, *246*, 812-822, doi:10.1148/radiol.2463070432.
111. Namimoto, T.; Yamashita, Y.; Sumi, S.; Tang, Y.; Takahashi, M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* **1997**, *204*, 739-744, doi:10.1148/radiology.204.3.9280252.
112. Burns, P.N.; Wilson, S.R. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* **2007**, *242*, 162-174, doi:10.1148/radiol.2421051006.
113. Gandhi, S.N.; Brown, M.A.; Wong, J.G.; Aguirre, D.A.; Sirlin, C.B. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* **2006**, *26*, 1621-1636, doi:10.1148/rg.266065014.
114. Vogl, T.J.; Kümmel, S.; Hammerstingl, R.; Schellenbeck, M.; Schumacher, G.; Balzer, T.; Schwarz, W.; Müller, P.K.; Bechstein, W.O.; Mack, M.G., et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* **1996**, *200*, 59-67, doi:10.1148/radiology.200.1.8657946.
115. Feng, Z.; Zhao, H.; Guan, S.; Wang, W.; Rong, P. Diagnostic performance of MRI using extracellular contrast agents versus gadoxetic acid for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* **2021**, 10.1111/liv.14850, doi:10.1111/liv.14850.
116. Laumonier, H.; Bioulac-Sage, P.; Laurent, C.; Zucman-Rossi, J.; Balabaud, C.; Trillaud, H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* **2008**, *48*, 808-818, doi:10.1002/hep.22417.

117. Guo, Y.; Li, W.; Xie, Z.; Zhang, Y.; Fang, Y.; Cai, W.; Hong, G. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *J Cancer* **2017**, *8*, 1301-1310, doi:10.7150/jca.17778.
118. Bioulac-Sage, P.; Sempoux, C.; Balabaud, C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin. Diagn. Pathol.* **2017**, *34*, 112-125, doi:10.1053/j.semmp.2016.12.007.
119. Tse, J.R.; Naini, B.V.; Lu, D.S.; Raman, S.S. Qualitative and Quantitative Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging Helps Subtype Hepatocellular Adenomas. *Radiology* **2016**, *279*, 118-127, doi:10.1148/radiol.2015142449.
120. Denecke, T.; Steffen, I.G.; Agarwal, S.; Seehofer, D.; Kroncke, T.; Hanninen, E.L.; Kramme, I.B.; Neuhaus, P.; Saini, S.; Hamm, B., et al. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoteric acid-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* **2012**, *22*, 1769-1775, doi:10.1007/s00330-012-2422-5.
121. Grieser, C.; Steffen, I.G.; Kramme, I.B.; Blaker, H.; Kilic, E.; Perez Fernandez, C.M.; Seehofer, D.; Schott, E.; Hamm, B.; Denecke, T. Gadoteric acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur. Radiol.* **2014**, *24*, 1339-1348, doi:10.1007/s00330-014-3144-7.
122. Thomeer, M.G.; Willemsen, F.E.; Biermann, K.K.; El Addouli, H.; de Man, R.A.; Ijzermans, J.N.; Dwarkasing, R.S. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J. Magn. Reson. Imaging* **2014**, *39*, 1259-1264, doi:10.1002/jmri.24281.
123. Agarwal, S.; Fuentes-Orrego, J.M.; Arnason, T.; Misdraji, J.; Jhaveri, K.S.; Harisinghani, M.; Hahn, P.F. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoteric acid-enhanced MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2014**, *203*, W408-414, doi:10.2214/ajr.13.12251.

124. Bieze, M.; van den Esschert, J.W.; Nio, C.Y.; Verheij, J.; Reitsma, J.B.; Terpstra, V.; van Gulik, T.M.; Phoa, S.S. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2012**, *199*, 26-34, doi:10.2214/ajr.11.7750.
125. Grazioli, L.; Bondioni, M.P.; Haradome, H.; Motosugi, U.; Tinti, R.; Frittoli, B.; Gambarini, S.; Donato, F.; Colagrande, S. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* **2012**, *262*, 520-529, doi:10.1148/radiol.11101742.
126. Katabathina, V.S.; Menias, C.O.; Shanbhogue, A.K.; Jagirdar, J.; Paspulati, R.M.; Prasad, S.R. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* **2011**, *31*, 1529-1543, doi:10.1148/rg.316115527.
127. Tonolini, M.; Ierardi, A.M.; Patella, F.; Carrafiello, G. Early cross-sectional imaging following open and laparoscopic cholecystectomy: a primer for radiologists. *Insights into imaging* **2018**, *9*, 925-941, doi:10.1007/s13244-018-0663-9.
128. Gnannt, R.; Fischer, M.A.; Baechler, T.; Clavien, P.A.; Karlo, C.; Seifert, B.; Lesurtel, M.; Alkadhi, H. Distinguishing infected from noninfected abdominal fluid collections after surgery: an imaging, clinical, and laboratory-based scoring system. *Invest. Radiol.* **2015**, *50*, 17-23, doi:10.1097/rli.0000000000000090.
129. Hakansson, K.; Leander, P.; Ekberg, O.; Hakansson, H.O. MR imaging of upper abdomen following cholecystectomy. Normal and abnormal findings. *Acta Radiol.* **2001**, *42*, 181-186.

130. McAllister, J.D.; D'Altorio, R.A.; Rao, V. CT findings after uncomplicated and complicated laparoscopic cholecystectomy. *Semin. Ultrasound. CT MR* **1993**, *14*, 356-367.
131. McAllister, J.D.; D'Altorio, R.A.; Snyder, A. CT findings after uncomplicated percutaneous laparoscopic cholecystectomy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **1991**, *15*, 770-772.
132. Jurgensen, C.; Distler, M.; Arlt, A.; Bruckner, S.; Ellrichmann, M.; Matthes, K.; Ludwig, M.; Sulk, S.; Romberg, L.; Zeissig, S., et al. EUS-guided drainage in the management of postoperative pancreatic leaks and fistulas (with video). *Gastrointest. Endosc.* **2019**, *89*, 311-319.e311, doi:10.1016/j.gie.2018.08.046.
133. Lee, M.H.; Eutsler, E.P.; Sheybani, E.F.; Khanna, G. Rapid non-contrast magnetic resonance imaging for post appendectomy intra-abdominal abscess in children. *Pediatr. Radiol.* **2017**, *47*, 935-941, doi:10.1007/s00247-017-3860-7.
134. Malinka, T.; Timmermann, L.; Klein, F.; Geisel, D.; Pratschke, J.; Bahra, M. Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis. *Anticancer Res.* **2020**, *40*, 387-392, doi:10.21873/anticancer.13964.
135. Cerullo, M.; Gani, F.; Chen, S.Y.; Canner, J.K.; Dillhoff, M.; Cloyd, J.; Pawlik, T.M. Routine intensive care unit admission among patients undergoing major pancreatic surgery for cancer: No effect on failure to rescue. *Surgery* **2019**, *165*, 741-746, doi:10.1016/j.surg.2018.11.005.
136. Varley, P.R.; Geller, D.A.; Tsung, A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J. Surg. Res.* **2017**, *214*, 131-139, doi:10.1016/j.jss.2016.09.005.

137. Patel, B.N.; Boltyenkov, A.T.; Martinez, M.G.; Mastrodicasa, D.; Marin, D.; Jeffrey, R.B.; Chung, B.; Pandharipande, P.; Kambadakone, A. Cost-effectiveness of dual-energy CT versus multiphase single-energy CT and MRI for characterization of incidental indeterminate renal lesions. *Abdom Radiol (NY)* **2020**, 10.1007/s00261-019-02380-x, doi:10.1007/s00261-019-02380-x.
138. Jennings, R.; Guo, H.; Goldin, A.; Wright, D.R. Cost-effectiveness of Imaging Protocols for Suspected Appendicitis. *Pediatrics* **2020**, 10.1542/peds.2019-1352, doi:10.1542/peds.2019-1352.
139. Zens, T.J.; Rogers, A.P.; Riedesel, E.L.; Leys, C.M.; Ostlie, D.J.; Woods, M.A.; Gill, K.G. The cost effectiveness and utility of a "quick MRI" for the evaluation of intra-abdominal abscess after acute appendicitis in the pediatric patient population. *J. Pediatr. Surg.* **2018**, *53*, 1168-1174, doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.02.078.
140. King, P.D.; Perry, M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* **2001**, *6*, 162-176, doi:10.1634/theoncologist.6-2-162.
141. Krieger, P.M.; Tamandl, D.; Herberger, B.; Faybik, P.; Fleischmann, E.; Maresch, J.; Gruenberger, T. Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing. *Ann. Surg. Oncol.* **2011**, *18*, 1644-1650, doi:10.1245/s10434-010-1494-1.
142. Bednarsch, J.; Jara, M.; Lock, J.F.; Malinowski, M.; Pratschke, J.; Stockmann, M. Noninvasive diagnosis of chemotherapy induced liver injury by LiMAX test--two case reports and a review of the literature. *BMC Res Notes* **2015**, *8*, 99, doi:10.1186/s13104-015-1055-6.

143. Lock, J.F.; Westphal, T.; Rubin, T.; Malinowski, M.; Schulz, A.; Jara, M.; Bednarsch, J.; Stockmann, M. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **2017**, *24*, 2447-2455, doi:10.1245/s10434-017-5887-2.
144. Verloh, N.; Haimerl, M.; Zeman, F.; Schlabeck, M.; Barreiros, A.; Loss, M.; Schreyer, A.G.; Stroszczyński, C.; Fellner, C.; Wiggermann, P. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur. Radiol.* **2014**, *24*, 1013-1019, doi:10.1007/s00330-014-3108-y.
145. Hindel, S.; Geisel, D.; Alerić, I.; Theilig, D.; Denecke, T.; Lüdemann, L. Liver function quantification of patients with portal vein embolization using dynamic contrast-enhanced MRI for assessment of hepatocyte uptake and elimination. *Phys. Med.* **2020**, *76*, 207-220, doi:10.1016/j.ejmp.2020.07.002.
146. Theilig, D.; Elkilany, A.; Schmelzle, M.; Müller, T.; Hamm, B.; Denecke, T.; Geisel, D. Consistency of hepatocellular gadoxetic acid uptake in serial MRI examinations for evaluation of liver function. *Abdom Radiol (NY)* **2019**, *44*, 2759-2768, doi:10.1007/s00261-019-02036-w.
147. Utsunomiya, T.; Shimada, M.; Hanaoka, J.; Kanamoto, M.; Ikemoto, T.; Morine, Y.; Imura, S.; Harada, M. Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for estimating liver functional reserve. *J. Gastroenterol.* **2012**, *47*, 470-476, doi:10.1007/s00535-011-0513-8.
148. Laurent, C.; Sa Cunha, A.; Couderc, P.; Rullier, E.; Saric, J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br. J. Surg.* **2003**, *90*, 1131-1136, doi:10.1002/bjs.4202.

149. Lamarca, A.; Barriuso, J.; Kulke, M.; Borbath, I.; Lenz, H.J.; Raoul, J.L.; Meropol, N.J.; Lombard-Bohas, C.; Posey, J.; Faivre, S., et al. Determination of an optimal response cut-off able to predict progression-free survival in patients with well-differentiated advanced pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: an alternative to the current RECIST-defined response. *Br. J. Cancer* **2018**, *118*, 181-188, doi:10.1038/bjc.2017.402.
150. Lamarca, A.; Crona, J.; Ronot, M.; Opalinska, M.; Lopez Lopez, C.; Pezzutti, D.; Najran, P.; Carvalho, L.; Franca Bezerra, R.O.; Borg, P., et al. Value of Tumor Growth Rate (TGR) as an Early Biomarker Predictor of Patients' Outcome in Neuroendocrine Tumors (NET)-The GREPONET Study. *Oncologist* **2019**, *24*, e1082-e1090, doi:10.1634/theoncologist.2018-0672.
151. Zimmermann, M.; Kuhl, C.K.; Engelke, H.; Bettermann, G.; Keil, S. Factors That Drive Heterogeneity of Response-to-Treatment of Different Metastatic Deposits Within the Same Patients as Measured by RECIST 1.1 Analyses. *Acad. Radiol.* **2020**, 10.1016/j.acra.2020.05.029, doi:10.1016/j.acra.2020.05.029.
152. Kaye, E.A.; Cornelis, F.H.; Petre, E.N.; Tyagi, N.; Shady, W.; Shi, W.; Zhang, Z.; Solomon, S.B.; Sofocleous, C.T.; Durack, J.C. Volumetric 3D assessment of ablation zones after thermal ablation of colorectal liver metastases to improve prediction of local tumor progression. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 2698-2705, doi:10.1007/s00330-018-5809-0.
153. Sakakibara, M.; Ohkawa, K.; Katayama, K.; Imanaka, K.; Ishihara, A.; Hasegawa, N.; Kimura, H. Three-dimensional registration of images obtained before and after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma to assess treatment adequacy. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2014**, *202*, W487-495, doi:10.2214/ajr.13.11384.

154. Rothe, J.H.; Steffen, I.G.; Lehmkuhl, L.; Grieser, C.; Mussler, A.; Schnapauff, D.; Stelter, L.; Denecke, T. Volume measurement of liver metastases using multidetector computed tomography: comparison of lesion diameter and volume segmentation - a phantom study. *Rofo* **2010**, *182*, 1082-1090, doi:10.1055/s-0029-1245814.
155. Arnold, C.N.; Nagasaka, T.; Goel, A.; Scharf, I.; Grabowski, P.; Sosnowski, A.; Schmitt-Gräff, A.; Boland, C.R.; Arnold, R.; Blum, H.E. Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 1556-1564, doi:10.1002/ijc.23690.
156. Palazzo, M.; Lombard-Bohas, C.; Cadiot, G.; Matysiak-Budnik, T.; Rebours, V.; Vullierme, M.P.; Couvelard, A.; Hentic, O.; Ruszniewski, P. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 232-238, doi:10.1097/MEG.0b013e328359d1a6.
157. Cieciera, M.; Kratochwil, C.; Moltz, J.; Kauczor, H.U.; Holland Letz, T.; Choyke, P.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Giesel, F.L. Semi-automatic 3D-volumetry of liver metastases from neuroendocrine tumors to improve combination therapy with 177Lu-DOTATOC and 90Y-DOTATOC. *Diagn. Interv. Radiol.* **2016**, *22*, 201-206, doi:10.5152/dir.2015.15304.
158. Goehler, A.; Harry Hsu, T.M.; Lacson, R.; Gujrathi, I.; Hashemi, R.; Chlebus, G.; Szolovits, P.; Khorasani, R. Three-Dimensional Neural Network to Automatically Assess Liver Tumor Burden Change on Consecutive Liver MRIs.

- J Am Coll Radiol* **2020**, 10.1016/j.jacr.2020.06.033, doi:10.1016/j.jacr.2020.06.033.
159. Wang, L.; Tan, J.; Ge, Y.; Tao, X.; Cui, Z.; Fei, Z.; Lu, J.; Zhang, H.; Pan, Z. Assessment of liver metastases radiomic feature reproducibility with deep-learning-based semi-automatic segmentation software. *Acta Radiol.* **2020**, 10.1177/0284185120922822, 284185120922822, doi:10.1177/0284185120922822.
160. Solis-Hernandez, M.P.; Fernandez Del Valle, A.; Carmona-Bayonas, A.; Garcia-Carbonero, R.; Custodio, A.; Benavent, M.; Alonso Gordo, T.; Nuñez-Valdovino, B.; Sanchez Canovas, M.; Matos, I., et al. Evaluating radiological response in pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: comparison of Choi versus RECIST criteria (CRIPNET_ GETNE1504 study). *Br. J. Cancer* **2019**, *121*, 537-544, doi:10.1038/s41416-019-0558-7.
161. Keating, N.L.; Landrum, M.B.; Lamont, E.B.; Bozeman, S.R.; Shulman, L.N.; McNeil, B.J. Tumor boards and the quality of cancer care. *J. Natl. Cancer Inst.* **2013**, *105*, 113-121, doi:10.1093/jnci/djs502.
162. Hofland, J.; Kaltsas, G.; de Herder, W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 371-403, doi:10.1210/endrev/bnz004.
163. Danet, I.M.; Semelka, R.C.; Leonardou, P.; Braga, L.; Vaidean, G.; Woosley, J.T.; Kanematsu, M. Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2003**, *181*, 809-817, doi:10.2214/ajr.181.3.1810809.

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des Charité Centrum 06 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit und für die wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine Förderung und Fürsprache schufen die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir ermöglichten, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Ein ebenso besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen und klinischen Mentor Herrn Prof. Dr. med. Timm Denecke, Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Leipzig, ohne dessen Vertrauen und Förderung mein akademischer Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

Herr Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin möchte ich einen besonderen Dank aussprechen. Durch die enge Zusammenarbeit mit ihm und seiner Abteilung erschlossen sich für mich wertvolle Kenntnisse über die klinische und chirurgische Relevanz der Befunde der bildgebenden Diagnostik, insbesondere des hepatopankreatikobiliären Systems.

Besonders bedanken möchte ich mich zudem bei Herr Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer, Leiter der interventionellen Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, meinem Lehrer im Bereich der Interventionsradiologie. Durch die kollegiale

Zusammenarbeit und die Ausbildung in der interventionellen Radiologie wurde mir ein breiteres Verständnis in der multidisziplinären Behandlung von Patienten ermöglicht.

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinen engsten Kollegen Herr PD Dr. med. Dominik Geisel, Herr Dr. med. Timo Alexander Auer und Frau Dr. med. Thula Walter-Rittel. Nur durch unsere klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit wurde die Fertigstellung dieser Arbeit neben der klinischen Routine erst möglich.

Ein ganz besonderer Dank gilt zudem meinen zahlreichen Kollegen aus der diagnostischen Radiologie Herr Dr. med. Alexander Beck, Frau Dr. med. Nadine Thieme, Herr Prof. Dr. med. Florian Streitparth, Herr Dr. med. Georg Böning, Herr Dr. med. Ullrich Grupp, aus der interventionellen Radiologie Herr PD Dr. med. Gero Wieners, Herr Dr. med. Petr Podrabsky, und aus der Abteilung für Neuroradiologie Herr Dr. med. Georg Bohner, Herr PD Dr. med. Edzard Wiener, Herr Dr. med. Christian Bauknecht und Herr PD Dr. med. Eberhard Siebert, die für mich immer inspirierende und kooperative Ansprechpartner waren und meine klinische und wissenschaftliche Ausbildung begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank geht darüber hinaus an zahlreiche Kolleginnen und Kollegen der klinischen Fachgebiete, die meinen Weg und die wissenschaftliche Arbeit unterstützt haben. Stellvertretend seien hier für die Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie Frau Prof. Dr. med. Beate Rau, Herr Prof. Dr. med. Wenzel Schöning, Herr Prof. Dr. med. Moritz Schmelzle, Herr PD Dr. med. Felix Krenzien, Herr Prof. Dr. med. Marcus Bahra, Herr PD Dr. med. Thomas Malinka, Herr PD Dr. med. Christian Benzing, Herr Prof. Dr.

med. Robert Öllinger und Herr Prof. Dr. med. Matthias Biebl, für die Abteilung für Gastroenterologie Herr Dr. med. Henning Jann und Herr Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann und für die Abteilung für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. med. Holger Amthauer genannt.

Neben meinen Kollegen möchte ich mich an dieser Stelle selbstverständlich bei meiner Familie und meinen Freunden für das Verständnis bezüglich des hohen Zeitaufwands für Klinik und Wissenschaft bedanken. Ein besonderer Dank geht hier an Julie, Levi und Juno. Ohne Ihre liebevolle Unterstützung wäre mein akademischer und fachlicher Werdegang nicht möglich gewesen.

Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.