

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Determinanten des Ansprechens auf eine primäre Radiochemotherapie des nicht-
kleinzelligen Lungenkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung radiomischer
Parameter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Johannes Bischoff
aus Freudenstadt

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

Tag der Promotion: 09.03.2026

Nachnutzungslizenz: Namensnennung (CC-BY-4.0)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I	
Abbildungsverzeichnis.....	IV	
Tabellenverzeichnis.....	VII	
1	Einleitung..... 1	
1.1	Überblick und Ziel der Dissertation..... 1	
1.2	Aktuelle Handlungsempfehlung bei NSCLC..... 4	
1.2.1	Klinische Standards	4
1.2.2	Bestrahlungsplanung mithilfe von PET/CT.....	6
1.2.3	Bildakquisition zur Bestrahlungsplanung mithilfe eines PET-Scanners	9
1.2.4	Radiomics und Texturanalyse	14
2	Literaturdiskussion	16
2.1	Wissenschaftlicher Stand der Technik und Erkenntnisse	16
2.2	Klinische Parameter	17
2.3	Radiomische Bilddatenanalyse.....	17
2.4	RadAR.....	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Datenerhebung	19
3.2	LIFEx – Software zur Erstellung der radiomischen Bildmerkmale.....	21
3.2.1	Funktion von LIFEx	21
3.2.2	Texturanalyse mittels LIFEx	22
3.2.3	Erstellung der Radiomicsdaten.....	24
3.2.4	Durchführung der „Radiomic Analysis with R“ (RadAR)	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Überlebenszeitanalyse.....	29
4.1.1	Remissionsstatus- und tumorstadiumabhängiges Überleben	29
4.1.2	Bestrahlungsparameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit.....	33
4.1.3	Weitere klinische Parameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit	38
4.2	Analyse der Radiomicdaten der PET-Diagnostik.....	44
4.2.1	Clusteranalyse	58
5	Diskussion.....	65
5.1	Klinische Daten	65
5.1.1	Überlebenszeitanalyse in Bezug auf Remissionsstatus und Tumorstadium ..	65
5.1.2	Bestrahlungsparameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit.....	65
5.1.3	Raucherstatus in Korrelation zur Überlebenszeit.....	66
5.1.4	Tumorhistologie in Korrelation zur Überlebenszeit	66
5.1.5	Einfluss des Karnofsky-Index auf die Überlebenszeit.....	66
5.1.6	Patientenalter und Geschlecht in Korrelation zur Überlebenszeit	67
5.2	Radiomische Bilddatenanalyse mit R.....	67
5.2.1	Vergleich der Ergebnisse der Texturanalyse mit vergleichbaren Studien.....	67
6	Zusammenfassung	70

6.1	Klinische Daten Analyse	70
6.2	Radiomische Bilddatenanalyse.....	70
7	Literaturverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

Adeno-CA	Adenokarzinom
BGO	Bismutgermanat
Bit	Maßeinheit für die Datenmenge
CI	Confidence Interval
CR	complete remission – dt.: komplette Remission
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume – dt.: Klinisches Zielvolumen
Df	number of degrees of freedom – dt.: Anzahl der Freiheitsgrade
Dt	deutsch
DICOM	digital imaging and communication in medicine – dt.: digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ENI	elective nodal irradiation – dt.: elektive Lymphknotenbestrahlung
FDG	Fluordesoxyglucose
¹⁸ F-FDG	genauere Bezeichnung des FDG; Isotop-Bezeichnung des Fluors, welches an dem FDG gebunden ist
GLCM	Grey-Level-Co-Occurrence-Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GTV	gross target volume – dt.: makroskopisch sichtbares Zielvolumen
Gy	Gray – Maßeinheit der Energiedosis
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – dt.: internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
iCTV	internal clinical target volume – dt.: internes klinisches Zielvolumen
IFRT	Involved-Field-Radiatio
iGTV	internal gross target volume – dt.: internes makroskopisch sichtbares Zielvolumen
ITV	internal target volume
keV	Kiloelektronvolt – Maßeinheit für Energie
LCD	Liquid Crystal Display
LOR	Line of Response
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
M	Metastasen – Fernmetastasen in der TNM-Klassifikation

MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolisches Tumervolumen
N	Nodus – Bezeichnung des Lymphknotenbefalls in der TNM-Klassifizierung
NC	no-change – dt.: keine Veränderung (in Bezug auf den Remissionsstatus)
NGLDM	neighbourhood grey level dependence matrix – dt.: Graustufen-Abhängigkeitsmatrix der benachbarten Voxel
Ns	Zeiteinheit: Nanosekunden
NOS	not otherwise specified – dt.: nicht sicher subklassifiziert
NSCLC	non-small lung cancer – dt.: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PACIFIC	Eigenname der Studie
PD	progress disease – dt.: Progress der Erkrankung (in Bezug auf den Remissionsstatus)
PET	Positronen Emissions Tomographie
PR	partial remission – dt.: Teilremission (in Bezug auf den Remissionsstatus)
PritVol	Primärtumervolumen
PTV	planning target volume – dt.: Planungszielvolumen
R	Software zur statistischen Datenanalyse
R ²	Gütemaß der linearen Regression
RadAR	Radiomics Analysis with R – dt.: radiomische Bilddatenanalyse mit R
RauchStat	Raucherstatus
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	region of interest – dt.: Region von Interesse
RTPritTage	Bestrahlungstherapie des Primärtumervolumens in Tage
SCC	squamous cell carcinoma – dt.: Plattenepithelkarzinom
SCLC	small-cell lung cancer – dt.: kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	standard deviation – dt.: Standardabweichung
SPSS	Statistical Package für Social Sciences – dt.: Statistisches Softwarepaket zur Analyse in Sozialwissenschaften
SUV	standardized up-take volume – zur physiologischen Quantifizierung der Tracer Aufnahme in der PET-Diagnostik
T	Tumor – Bezeichnung in der TNM-Klassifizierung
TCIA	The Cancer Imaging Archive
Tis	Carcinoma in situ
TLG	total lesion glycolysis – Glukoseumsatz der gesamten Läsion

TNM	Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen
TV	Tumorvolumen
UICC	Union international contre le cancer
VOI	Voxel of interest – dt.: Voxel von Interesse
Voxel	Bezeichnung von einem Punkt in einem dreidimensionalen Raum
WHO	world health organisation – dt.: Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, RKI Berlin 2019: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.....	1
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard)	2
Abbildung 3: nach Mountain CF, Dresler CM Modifikation des Naruke-Schemas der regionalen Lymphknoten Klassifikation (Mountain et al. 1997). Von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) veröffentlicht.	7
Abbildung 4: nach Arimura H., Shibayama Y., Haekal M., Jin Z., Ikushima K. (2017) Computer-Assisted Target Volume Determination. In: Arimura H. (eds) Image- Based Computer-Assisted Radiation Therapy. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2945-5_5	8
Abbildung 5: 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (18FDG) – Keilstrichform 2D – gezeichnet mit: https://molview.org/	9
Abbildung 6: 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (18FDG) – Keilstrichform 3D – gezeichnet mit: https://molview.org/	10
Abbildung 7: nach Peter F. Sharp, H.G.G., Alison D. Murray Partical Nuclear Medicine. 3rd ed. 2005: Springer–Verlag London Limited 2005	10
Abbildung 8: nach Peter F. Sharp, H.G.G., Alison D. Murray Partical Nuclear Medicine. 3rd ed. 2005: Springer–Verlag London Limited 2005	12
Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit des UICC-Stadiums; https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht- kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0E1FBG	17
Abbildung 10: Flussdiagramm: Patientenauswahl zur klinischen Datenauswertung	20
Abbildung 11: Darstellung der Funktionen von LIFEx; Cancer Res. 2018;78(16):4786-4789. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125	21
Abbildung 12: nach der Darstellung der Raumrichtungen des GLCM; C. Nioche, F.O., I. Buvat. Local Image Features Extraction - LIFEx. Local Image Features Extraction -LIFEx - User guide 2020 2020/05/11; 51]. Available from: https://www.lifexsoft.org/	22
Abbildung 13: Eigenaufnahme und Bearbeitung aus dem Jahr 2012 – Beispielbild für Emphasis	23
Abbildung 14: Darstellung der Vergleichbarkeitsanalyse von PET-Bilddatensätze des Mainzer Kollektivs.....	24

Abbildung 15: Vergleichbarkeit des SHAPE_Volume (mL) der PET-Bilddatensätze des Mainzer Kollektivs.....	25
Abbildung 16: Bestimmung des SUVs der Leber als Vergleichswert zur Bestimmung des SUVs des Primarius mit LIFEx.....	26
Abbildung 17: Bestimmung des Primarius nach Bestimmung des SUVs-Äquivalenzwertes mit LIFEx	27
Abbildung 18: Generierung der Texturanalyse des definierten VOI's mit LIFEx	27
Abbildung 19: Generierung der TextureSession Excel-Tabelle als Datei.....	28
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven der Remissionsstatus.....	30
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven der Untergruppen des UICC-Stadiums III.....	31
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten cT-Stadien.....	32
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven der drei gebildeten Gruppen der Bestrahlungsdosis	33
Abbildung 24: Bestimmung des Schwellenwertes der Gesamtstrahlendosis.....	34
Abbildung 25: Schwellenwertbestimmung des Primärtumorvolumens	35
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten Primärtumorvolumen.....	36
Abbildung 27: Schwellenwertbestimmung der Bestrahlungsdauer in Tagen	37
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven der Raucherstatus.....	38
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven der verschiedenen histologischen Untergruppen des NSCLCs.....	39
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven der Karnofsky-Indices	40
Abbildung 31: Schwellenwertbestimmung des Patientenalters	41
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten Altersgruppen.....	42
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve der beiden biologischen Geschlechter.....	43
Abbildung 34: Heatmap aller radiomischen Bildmerkmale nach Spearman.....	44
Abbildung 35: Heatmap aller radiomischen Bildmerkmale nach Pearson	45
Abbildung 36: Boxplots der jeweiligen radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit vom Überlebensstatus.....	46
Abbildung 37: Boxplots der Bildmerkmale in Abhängigkeit von den Remissionsstatus	47
Abbildung 38: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit von der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus	48
Abbildung 39: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit des UICC-Stadiums	49
Abbildung 40: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zum dichotom aufgeteilten GTV/MTV	50
Abbildung 41: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zu den cT-Stadien.....	53
Abbildung 42: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zu den dichotom aufgeteilten cT-Stadien	55

Abbildung 43: Heatmap nach Spearman der Clustergruppenanalyse.....	58
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse des Überlebensstatus.....	61
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus	62
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichotom aufgeteilten cT-Stadien	63
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichotom aufgeteilten GTV/MTV	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation; übernommen und angepasst von: AJCC Cancer Staging Manual 8. Auflage 2017 [10]	4
Tabelle 2: UICC-Stadien des NSCLC; übernommen und angepasst von: AJCC Cancer Staging Manual 8. Auflage 2017 [10].....	6
Tabelle 3: Schematische Darstellung der Funktionen der RadAR-Software; angelegt an die Abbildung 1 in der Publikation von M. Benelli et al. „Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR“	15
Tabelle 4: Cox-Regression des Remissionsstatus des Primarius	29
Tabelle 5: Cox-Regression des primären Tumolvolumen bzw. GTV/MTV.....	35
Tabelle 6: Cox-Regression der Bestrahlungsdauer [in Tage] des Primarius.....	36
Tabelle 7: Cox-Regression des Raucherstatus	38
Tabelle 8: Log-rank Test des Einflusses des Karnofsky-Indexes auf die Überlebenszeit.....	40
Tabelle 9: Cox-Regression: Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit.....	41
Tabelle 10: Log-rank Test: Einfluss des Geschlechtes auf die Überlebenszeit.....	42
Tabelle 11: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des Überlebensstatus.....	46
Tabelle 12: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse der Remissionsstatus	47
Tabelle 13: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des dichotomen Remissionsstatus.....	48
Tabelle 14: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse des UICC-Stadiums.....	49
Tabelle 15: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des dichotom aufgetrennten GTV/MTV ..	50
Tabelle 16: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse des cT-Stadiums der NSCLCs	53
Tabelle 17: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse der dichotom aufgeteilten cT-Stadien des NSCLCs.....	55
Tabelle 18: Clustergruppen des Überlebensstatus	59
Tabelle 19: Fisher-Test der Clustergruppen des Überlebensstatus	59
Tabelle 20: Clustergruppen der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus.....	59
Tabelle 21: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten Remissionsstatus ...	59
Tabelle 22: Clustergruppen des dichotom aufgeteilten cT-Stadiums	59
Tabelle 23: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten cT-Stadiums	60
Tabelle 24: Clustergruppen des dichotom aufgeteilten GTV/MTV.....	60
Tabelle 25: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten GTV/MTV.....	60
Tabelle 26: Clustergruppen nach Geschlecht	60
Tabelle 27: Fisher-Test der Clustergruppen nach Geschlecht	60

1 Einleitung

1.1 Überblick und Ziel der Dissertation

Das Lungenkarzinom ist die zweit- bzw. dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern bzw. Frauen in Deutschland. Der Abbildung 1 [1] kann man entnehmen, dass in Deutschland ungefähr 9,2 % der weiblichen und 13,9 % der männlichen Tumorpatienten in den Jahren 2015/2016 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren. Diese Krebserkrankung stellt somit einen großen Anteil der Tumorerkrankungen insgesamt dar. Die Lungentumoren werden in „nicht-kleinzellige-“ (NSCLC) und „kleinzellige-“ (SCLC) Lungenkarzinome unterteilt, wobei der Anteil der NSCLC bei 85 % liegt. In dieser Arbeit wird nur das NSCLC untersucht, da sich die Therapien der beiden Subentitäten grundsätzlich unterscheiden. Nach aktueller histologischer Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2015 wird das NSCLC in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome, großzellige neuroendokrine Karzinome, sarkomatoide Karzinome und Mischtypen unterteilt [2].

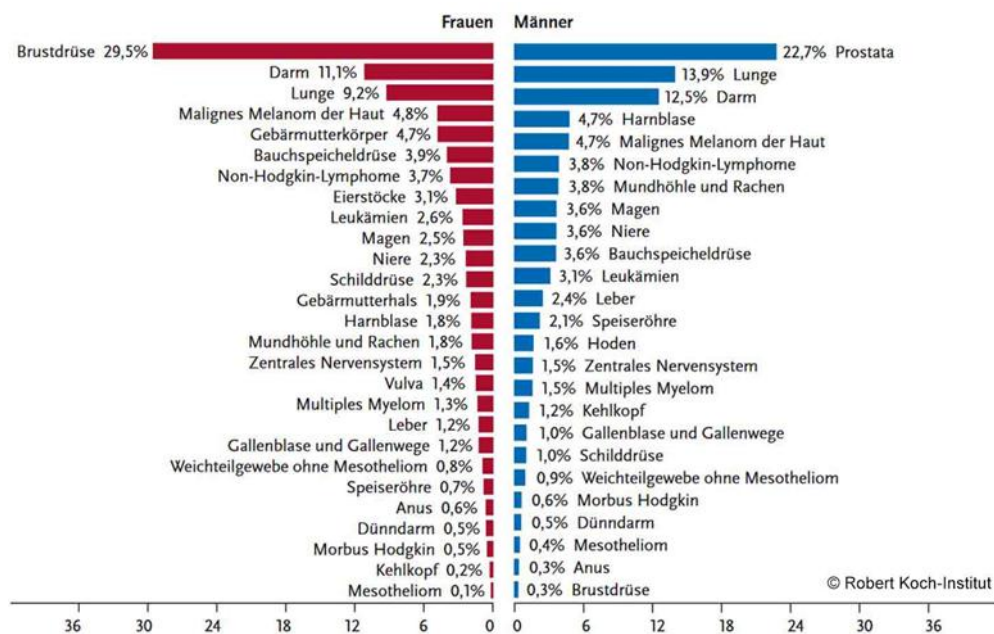
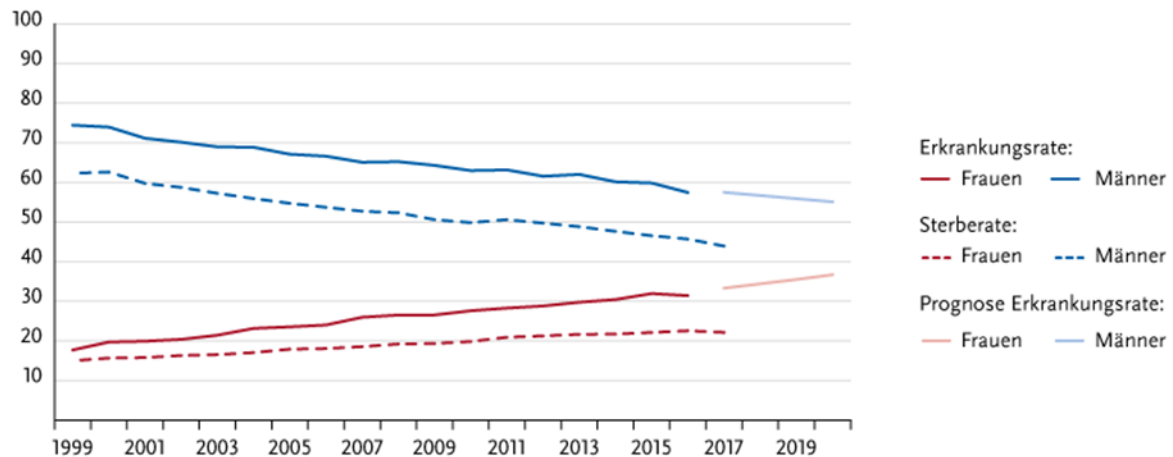


Abbildung 1: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, RKI Berlin 2019: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

NSCLC hatten bislang über lange Zeit eine stabile Fünf-Jahres-Überlebensrate von ca. 15-20 % (Stand: 2015/2016; RKI), die eine geschlechtsspezifische Variation zeigte. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Unterschiede zwischen Frauen und Männern immer kleiner werden [1]. Dies stellt die Abbildung 2 dar.

Bösartige Tumore der Lunge: ICD-10 C33-C34

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020
je 100.000 (alter Europastandard)



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard)

Zudem konnten die Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind, von den Entwicklungen im Bereich der Immuntherapie profitieren, die die Onkologie in den letzten Jahren erheblich vorangebracht haben. Im Jahr 2018 publizierten Antonia et al. eine Arbeit mit dem Titel „Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC“ [3, 4]. Die Arbeit fasst die Ergebnisse der prospektiv randomisierten PACIFIC-Studie zusammen und zeigt, dass die Gesamtüberlebensrate mit einer adjuvanten Therapie mit dem PD-L1 Antagonisten Durvalumab signifikant erhöht werden kann. Die 24-monatige Überlebensrate von Patienten, die eine Immuntherapie erhalten hatten, betrug 66,3 %. Im Vergleich dazu lag diese bei den Patienten, die lediglich Placebo erhielten, bei 55,6 %. Das gesamte Kollektiv hatte vor Durvalumab bzw. Placebo eine identische Radiochemotherapie erhalten, um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich ziehen zu können. Es wird diskutiert, ob eine Radiochemotherapie durch die Induktion eines immunogenen Zelltodes ein guter Kombinationspartner für eine Immuntherapie von Tumorerkrankungen sein könnte. Zusätzlich ist man auf der Suche nach weiteren Parametern, die eine Vorhersage bezüglich der Prognose liefern können. Erfolgsversprechend ist hierbei die Analyse von radiomischen Parametern.

In den letzten 15 Jahren wurden an der Universitätsmedizin Mainz ca. 1.200 Patienten mit NSCLC aller Tumorstadien behandelt. Die Strahlentherapie stellt hierbei eine zentrale Säule der Therapie dar. Neben der Bestrahlung stehen chirurgische Interventionen und die Chemotherapie zur Verfügung. Von großer Bedeutung ist, dass nicht alle Tumorstadien dieselben Therapieoptionen haben. Deshalb wurde aus dem Mainzer Kollektiv Patienten mit NSCLC im Stadium III untersucht, die einheitlich mit einer primären Radiochemotherapie behandelt wurden. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf die Therapie gewählt, also das Ausmaß der in der Bildgebung darstellbaren Rückbildung des Tumors. Der sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Es wurde untersucht, ob klinische oder biologische Eigenschaften des Tumors oder Faktoren im Zusammenhang mit der Bestrahlungsplanung Einfluss auf diese Endpunkte nehmen.

Ein zunehmend im Focus der Aufmerksamkeit stehendes Feld in der bildmorphologischen Darstellung von Tumoren sind Radiomics. Das Wort Radiomics ist ein Schachtelwort und ist aus den beiden Begriffen „Radiology“ und „Informics“ zusammengesetzt. [5, 6] Diese Bezeichnung basiert auf der Idee, dass auf der Grundlage von radiologischen Bilddatensätze

eine Vorhersage über prognostische Faktoren wie Gewebeeigenschaften, Diagnose, und den erwartbaren Krankheitsverlauf gemacht werden kann. Im European Journal of Cancer veröffentlichten Lambin P. et al. 2012 dazu einen Artikel. [5] „Solide Krebserkrankungen sind räumlich und zeitlich heterogen. Dies schränkt den Einsatz invasiver molekularer Tests auf der Grundlage von Biopsien ein, bietet jedoch ein enormes Potenzial für die medizinische Bildgebung, mit der die Heterogenität innerhalb des Tumors auf nicht-invasive Weise erfasst werden kann.“ [5] Das menschliche Auge kann circa 700 bis 900 Graustufen unterscheiden. Somit ist das Auswerten von CT- oder auch PET/CT Bildern im Vergleich zu der eigentlichen Graustufenvarianz in der bildgebenden Diagnostik stark eingeschränkt. In den gängigen bildgebenden Verfahren enthält ein Pixel 12-16 Bit. Mit dieser Informationsmenge könnte man zwischen 4.096 und 65.536 Graustufen darstellen. [7] Die meisten LCD-Monitore, die in den medizinischen Einrichtungen verwendet werden, haben aber nur 8 Bit pro Pixel und können somit nur 256 Graustufen darstellen. In den letzten Jahren haben sich die medizinischen Monitore technisch weiterentwickelt, sodass eine höhere Bit-Leistung pro Pixel möglich ist und circa 1.000 Graustufen abgebildet werden können. Der dynamische Bereich der Graustufen des CT liegt im Optimalfall bei mehr als 65.000 Graustufen und ist somit dem menschlichen Auge überlegen. [7] In diesen quantitativen Bildinformationen stecken immense Datenmengen, die für die prognostische Bestimmung des jeweiligen Tumorpatienten und der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von großer Bedeutung sein können. Zudem kann durch die daraus gewonnenen Informationen die Therapie dem Patientenwunsch angepasst und ein weiterer Meilenstein zur optimalen individuellen Therapieplanung der Tumorpatienten erreicht werden.

1.2 Aktuelle Handlungsempfehlung bei NSCLC

1.2.1 Klinische Standards

Im ersten Schritt sollte eine Probe des suspekten Lungenherdes entnommen werden und diese durch die Pathologie untersucht werden. Hier sind Differenzierungsgrad und die Zuordnung der Entität unabdingbar. Anschließend wird das Staging, die Ausbreitungsdiagnostik, der Erkrankung durchgeführt, welches sich vor allem auf bildmorphologische Informationen stützt. Hier stehen verschiedene Techniken wie Sonographie, FDG-PET/CT, EBUS, MRT etc. zur Verfügung. Hierbei wird sorgfältig auf etwaig befallene Lymphknoten oder auch Fernmetastasen geachtet, die beim NSCLC in fast allen Körperregionen auftreten können. Für dieses Staging wurde die TNM-Klassifikation, dargestellt in Tabelle 1, entwickelt.[8] [9]

Tabelle 1: TNM-Klassifikation; übernommen und angepasst von: AJCC Cancer Staging Manual 8. Auflage 2017 [10]

Kategorie: **T (Tumor)**

Stadium	Kurzbeschreibung
Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
T1 <ul style="list-style-type: none"> • T1a(mi) • T1a • T1b • T1c 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt • Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, < 3 cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasiven (in der CT solide) Anteil < 5 mm • größter Durchmesser ≤ 1 cm • größter Durchmesser >1 und ≤ 2 cm • größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
T2 <ul style="list-style-type: none"> • T2a • T2b 	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm oder • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina • Infiltration der viszeralen Pleura oder • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen • größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm oder • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard oder

	<ul style="list-style-type: none"> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Kategorie: N (Nodus)

Stadium	Kurzbeschreibung
N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
N1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subcarinalen Lymphknoten
N3	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Kategorie: M (Metastase)

Stadium	Kurzbeschreibung
M0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen
M1 <ul style="list-style-type: none"> • M1a • M1b • M1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ • mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Auf Grundlage dieser TNM-Klassifikation ergibt sich das Tumorstadium nach UICC 8, dargestellt in Tabelle 2.

Tabelle 2: UICC-Stadien des NSCLC; übernommen und angepasst von: AJCC Cancer Staging Manual 8. Auflage 2017 [10]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

[8]

Bis zum UICC-Stadium III kann dem Erkrankten eine kurative Therapie angeboten werden. Diese Gruppe wurde in der Tabelle 2 rot umrandet. Hier stehen, wie oben beschrieben, verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung. [11] Diese richten sich auch maßgeblich am allgemeinen Status des Patienten aus und können stark variieren, weshalb für diese Studie nur Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben, untersucht wurden.

1.2.2 Bestrahlungsplanung mithilfe von PET/CT

In der Bestrahlungsplanung unterscheidet man grundsätzlich zwischen den vom Lungenparenchym und vom tracheobronchialen Baum ausgehenden Tumoren. Unter dem Begriff „tracheobronchialen Baum“ werden die Trachea, die Hauptbronchien und die Lappenbronchien zusammengefasst. Wichtige Organe und ihre Substrukturen, die immer als Risikoorgane für die Bestrahlung eingezeichnet werden müssen, sind das Herz mit den Herzkranzgefäßen, die großen Gefäße, der Ösophagus und die Lunge selbst. Zu beachten ist außerdem das Lymphabflussgebiet, da hier eventuelle Lymphknotenmetastasen zu therapieren sind. Aus diesem Grund werden die Lymphabflussgebiete der Lunge in verschiedene Level eingeteilt. [12] Unterschieden werden hier die oberen und unteren mediastinalen sowie aortennahe und pulmonale Lymphknoten. Die unterschiedlichen Lymphknotenstationen zeigt Abbildung 3.

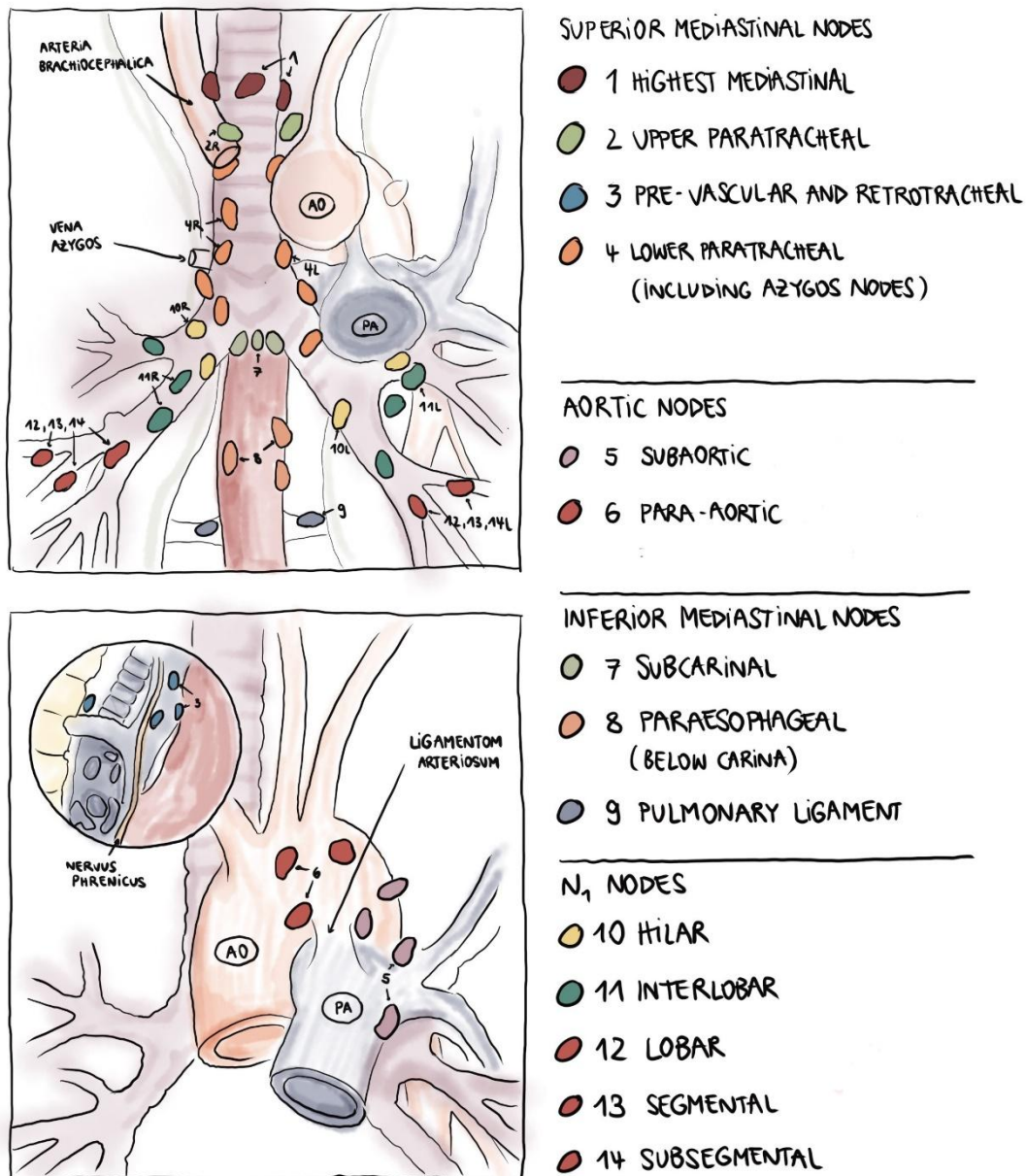


Abbildung 3: nach Mountain CF, Dresler CM Modifikation des Naruke-Schemas der regionalen Lymphknoten Klassifikation (Mountain et al. 1997). Von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) veröffentlicht.

Lymphknoten, die größer als 1 cm bildmorphologisch sich darstellen, werden als tumorbefallen gewertet und somit in die Bestrahlung miteinbezogen. Mittels PET/CT-Untersuchung können befallene Lymphknoten in der Staging Diagnostik besser detektiert werden und haben deshalb einen hohen Stellenwert in der Staging Diagnostik. Das Vorgehen für die Abgrenzung des Zielvolumens und der Therapieplanung ist wie folgt:

Es muss die atemabhängige Bewegung des Tumors in der Bestrahlungsplanung Beachtung finden. Zuerst wird das GTV, das dem sichtbaren Tumor in der Bildgebung entspricht, in die Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse (Version 15.6, Fa. Varian, Palo Alto, Kalifornien, USA), eingezeichnet. Danach wird das CTV eingezeichnet, welches aus dem GTV plus umgebenden Gewebearealen, gebildet wird, die potenziell mit nur mikroskopisch sichtbaren Tumorzellen infiltriert sind. Wichtig ist dabei, dass das CTV anatomische Grenzen respektiert. Das bedeutet, dass zum Beispiel Knochen oder Arterien nicht in das CTV mit aufgenommen werden dürfen. Danach wird das ITV erstellt. Dieses wird von dem CTV und dem

atemabhängigen Bewegungsradius des Tumors gebildet. Das für die Bestrahlungsplanung endgültige Volumen, das PTV, setzt sich aus dem ITV und auf Basis einer definierten technischen Ausstattung zu erwartenden Lagerungsunsicherheiten zusammen. Die Varianz ist folgendermaßen zu verstehen: Da die menschliche Körperform täglichen Schwankungen unterliegt, befinden sich markierte Punkte auf dem Patientenkörper nie an derselben Position. [12] Beispielsweise verlieren Bandscheiben über den Tag Flüssigkeit und die Patienten sind bei abendlichen Bestrahlungsterminen kleiner als am Morgen.

Zur besseren Vorstellung der einzelnen Tumorumfänge der Bestrahlungsplanung dient Abbildung 4.

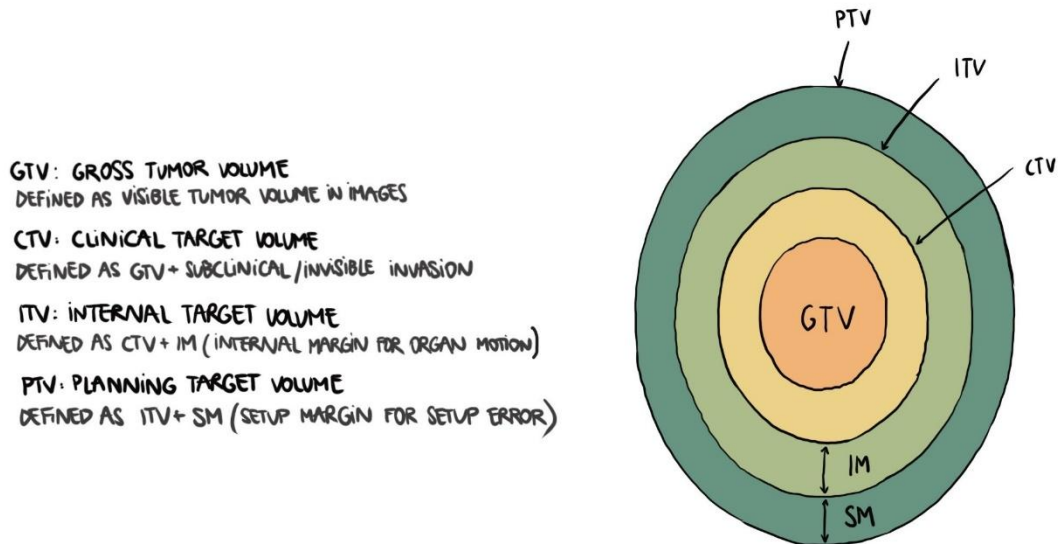


Abbildung 4: nach Arimura H., Shibayama Y., Haekal M., Jin Z., Ikushima K. (2017) Computer-Assisted Target Volume Determination. In: Arimura H. (eds) Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2945-5_5

[13]

Um eine präzise Bestrahlungsplanung durchführen zu können, ist eine genaue Bildgebung von Bedeutung. In der S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms, Abschnitt 6.3.3. Nuklearmedizinische Diagnostik [11], wird die ¹⁸F-DG-PET/CT als Standard mit bestmöglicher Bildqualität für die Diagnostik empfohlen. Das FDG-PET hat eine hohe Sensitivität in der Tumordiagnostik. Für die vorliegende Arbeit war das in der beschriebenen Art und Weise generierte GTV von Bedeutung und wurde in der Auswertung im Hinblick auf die Überlebenszeit betrachtet. Aufgrund der Funktionsweise des PET/CT-Scanners wird das GTV hier als metabolisches Tumorumfang (MTV) bezeichnet. Der technische Hintergrund hierfür wird in 1.2.3, Bildakquisition zur Bestrahlungsplanung mithilfe eines PET-Scanners, dargestellt.

1.2.3 Bildakquisition zur Bestrahlungsplanung mithilfe eines PET-Scanners

Damit der PET-Scanner überhaupt Bildinformationen akquirieren kann, muss dem zu Untersuchenden ein sog. Tracer („to trace“ = ausfindig machen) intravenös appliziert werden. Hierfür wird bei der Diagnostik bei Lungentumoren das Fluordesoxyglucose-Molekül als Tracer verwendet. Nach der Applikation verteilt sich dieser im Körper. Zellen, die einen verstärkten Metabolismus haben und somit auch eine größere Menge an Glucose für ihren Energiebedarf benötigen, nehmen verstärkt diesen Tracer auf. Das ist auch die Erklärung dafür, dass das GTV der Bestrahlungsplanung, wenn es mithilfe einer PET/CT-Untersuchung generiert wird, als MTV bezeichnet wird. Organe, wie das Gehirn und das Herz, die physiologisch einen erhöhten metabolischen Umsatz haben, reichern ebenfalls vermehrt den Tracer an und werden deutlich in der PET/CT-Untersuchung dargestellt. Dies ist auch der Grund dafür, dass die PET-Diagnostik keinen Stellenwert in der Untersuchung von Hirntumoren hat. Zusätzlich lässt sich auch der Urogenitaltrakt in den PET-Bildern darstellen. [14, 15] Der Grund hierfür ist, dass der Tracer über die Niere ausgeschieden wird.

Zur Erklärung der Bildgenerierung mittels Gammastrahlung muss man sich zuallererst das ^{18}F -FDG Molekül, Abbildung 5 und Abbildung 6, genauer anschauen. Das Grundgerüst ist ein einfaches Glucosemolekül, das aber anstatt einer Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom ein Fluoratom gebunden hat. Dieses Fluoratom ist aber ein Fluoratom mit nur 18 anstatt der 19 Nukleonen. Dies hat zur Folge, dass dieses Isotop nun als Positronen-Emitter fungiert. [16]

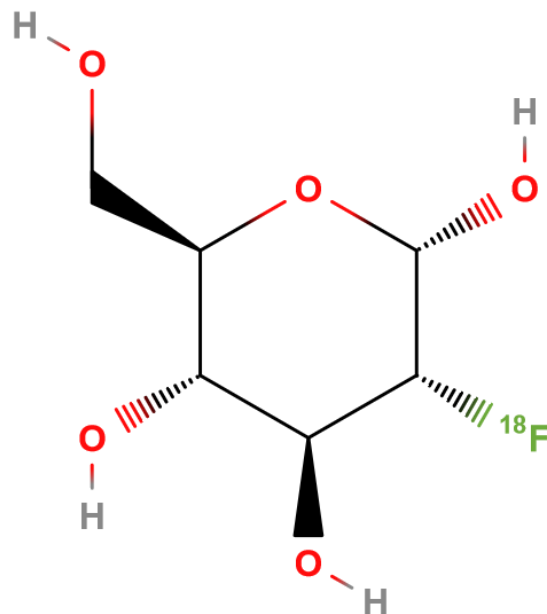


Abbildung 5: 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (^{18}F FDG) – Keilstrichform 2D – gezeichnet mit: <https://molview.org/>

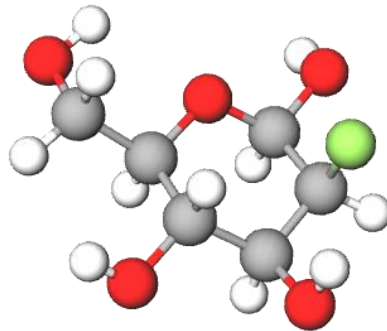


Abbildung 6: 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (18FDG) – Keilstrichform 3D – gezeichnet mit: <https://molview.org/>

Positronen sind positiv geladene Elektronen, die durch den Zerfall des Atomkerns des Fluor-18-Isotops entstehen. Sobald das Positron auf ein Elektron trifft, wird Energie frei, und aus dem Positron und dem Elektron wird ein Positronium. Dies ist ein Atom mit genau einem Positron und einem Elektron, weshalb dieses sich sehr schnell auflöst. Durch diese Annihilation werden exakt zwei Gammastrahlen mit 511 keV in entgegengesetzter Richtung emittiert. Diese Gammastrahlung kann mithilfe eines Detektors aufgenommen werden. Da die Strahlung vom Ort der Emission in entgegengesetzter Richtung ausgestrahlt wird, kann somit auf diesen Ort geschlossen werden.[14]

Der Detektor besteht aus einem Ring, der wiederum aus bis zu 600 Sensoren besteht. Ein PET-Scanner besitzt zwischen 40-60 solcher Detektorringen. Hieraus resultiert damit ein axiales Sichtfeld von ca. 15 cm. Einen schematischen Aufbau eines solchen Ringdetektors und die ablaufende Annihilationsreaktion zeigt Abbildung 7.

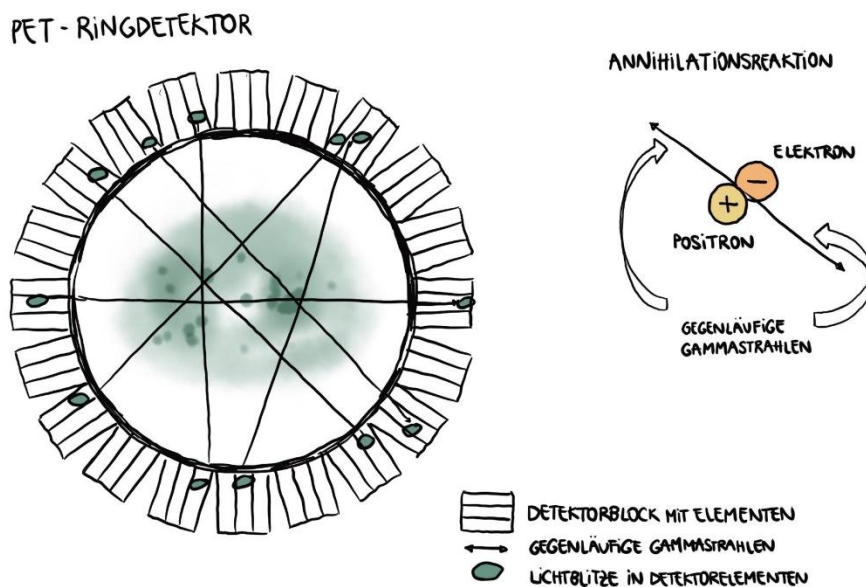


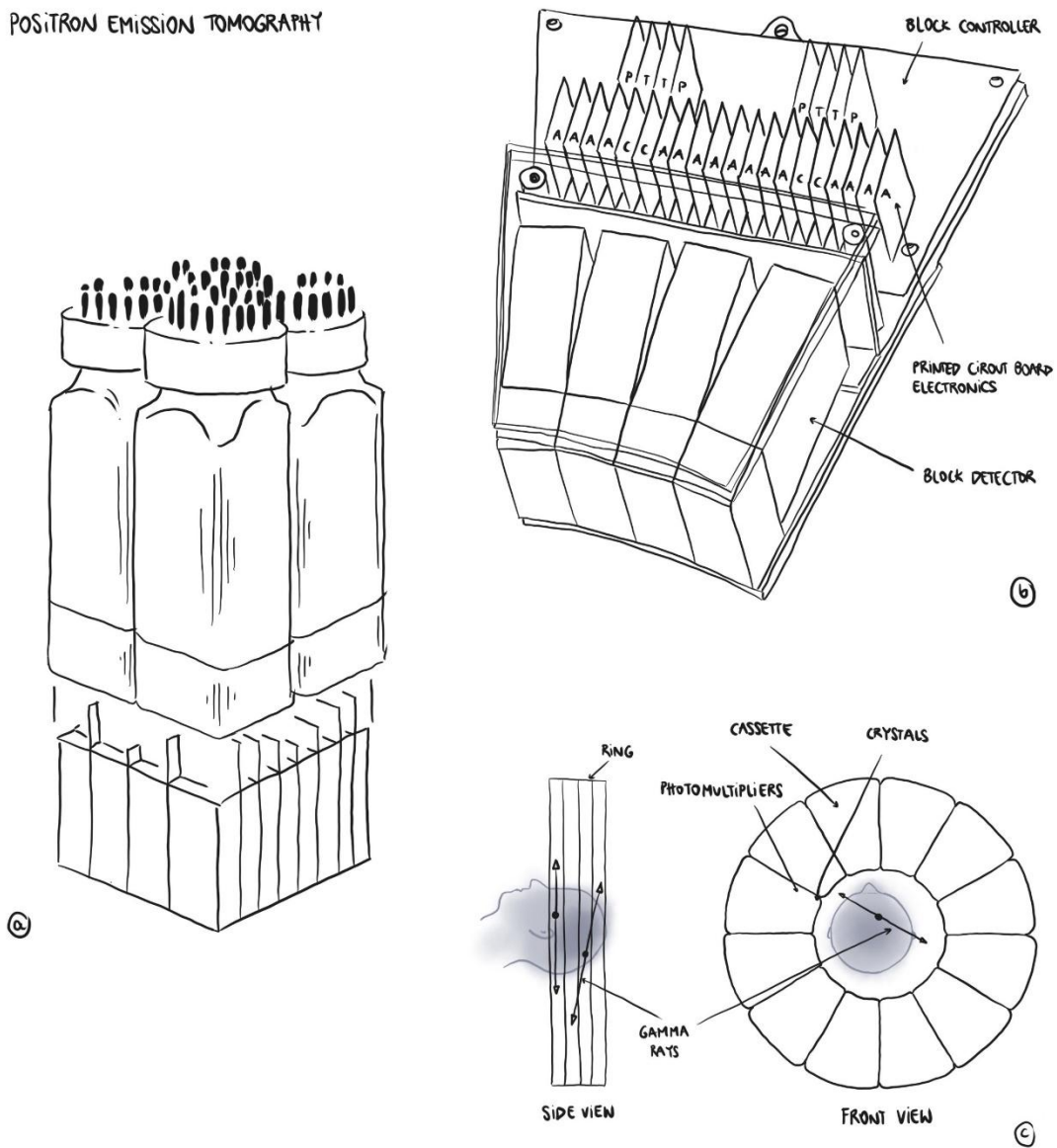
Abbildung 7: nach Peter F. Sharp, H.G.G., Alison D. Murray Partical Nuclear Medicine. 3rd ed. 2005: Springer-Verlag London Limited 2005

Die Detektoren, die im PET-Scanner verbaut sind, können die emittierte Gammastrahlung erkennen. Wichtig ist, dass aber nur solche Strahlung als signifikant von dem Scanner erkannt und dann auch dargestellt wird, wenn ein gegenläufiger Gamma-Strahl zu dem als erster detektierter Strahl erfasst wird. Wie in der obenstehenden Abbildung zu sehen, markiert die Verbindungslinie den Ort des Zerfalls des Positrons. Da an dem Ort, der sehr viel Tracer aufgenommen hat, nicht nur ein Positron, sondern sehr viele zerfallen, entstehen dadurch mehrere solcher Verbindungslinien, die somit den Ort definieren, an dem sehr viele Positronenzerfälle ablaufen. Dies entspricht bei Tumoren ihrer Lokalisation. Die erhaltenen Datensätze können nun in PET-Bildern dargestellt werden. [15] Die Schwierigkeit besteht aber darin, dass man eine gute zeitliche Auflösung der Gammastrahlung erreicht. Für die Detektoren spielt der Kristall im PET-Scanner eine entscheidende Rolle. Optimalerweise sollten folgende Eigenschaften erfüllt sein:

- Hohe Dichte, damit die 511keV Gammastrahlung gut absorbiert werden kann
- Schnelle Reaktionszeit
- Gute Energieauflösung
- Geringe Streuung im Kristall selbst

Den besten Kompromiss bieten die Kristalle aus Lutetiumoxyorthosilicat oder aus Gadoliniumoxyorthosilicat. Die Abbildung 8 zeigt einen Blockdetektor. Dieser besteht aus einem Kristall, der sich in einer speziellen Anordnung befindet. Diese Blockdetektoren werden zu einer Kassette zusammengruppiert (Abbildung 8b). Die Detektorringe werden aus einer Vielzahl von diesen Kassetten gebildet (Abbildung 8c).

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY



- (a) BLOCK DETECTOR.
- (b) A GROUP OF BLOCKS IS ARRANGED INTO A BUCKET DETECTOR SHARING ELECTRONICS.
- (c) THE BUCKETS ARE ARRANGED INTO A RING OF DETECTORS AROUND THE PATIENT.

Abbildung 8: nach Peter F. Sharp, H.G.G., Alison D. Murray Partical Nuclear Medicine. 3rd ed. 2005: Springer-Verlag London Limited 2005

Die Informationen, die von den Detektoren aufgenommen werden, können nicht sofort in Bildinformationen übertragen werden. Die aufgenommenen Informationen müssen zuerst noch korrigiert werden. Grund hierfür sind verschiedene physikalische Eigenschaften des zu untersuchenden Körpers und der oben beschriebene Aufbau des PET-Scanners wie Reaktionszeit des Detektors (Kristall), Artefakte und Streuung von emittierter Gammastrahlung.[14] Zum Beispiel gilt bei Detektoren, bei denen Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) verwendet wird, Gammastrahlung, die innerhalb von 5 ns auftrifft, als simultan erfasste Strahlung, wohingegen unter Verwendung von Bismutgermanat (BGO) eine Zeit von 12 ns definiert ist. Die artefaktischen Koinzidenzen lassen sich in verschiedene Untergruppen

einteilen. Es gibt zufällige Koinzidenzen, bei denen zwei eintreffende Photonen als zusammengehörig identifiziert werden, die aber von unterschiedlichen Zerfallspunkten ausgesandt wurden, oder auch Streuungsereignisse, die mit den nicht zu ihnen gehörigen Koinzidenzen verknüpft werden. [17] Mithilfe dieser Technik können dreidimensionale Schnittbilder erzeugt werden. Eine eindeutige räumliche Zuordnung ist aber nicht trivial. Grund hierfür ist die sehr variable Stoffwechsellage der unterschiedlichen Gewebearten. Darüber hinaus haben die unterschiedlichen Parenchyme auch unterschiedliche Schwächungseigenschaften der Strahlung. Daher ist eine Schwächungskorrektur im Anschluss einer jeden Diagnostik von großer Bedeutung. Hierfür wird der bei einem PET/CT-Scanner simultan erzeugte CT-Bildersatz als Referenz verwendet. Bei non-Hybrid Geräten muss bei jeder Schnittbilderzeugung eine zweite Messung durchgeführt werden, um einen Referenzwert zu erhalten, damit die Schwächungskorrektur durchgeführt werden kann.

Unterschieden wird außerdem zwischen einer 2D- und einer 3D-Aufnahmetechnik. Bei der 2D-Aufnahmetechnik wird nur die detektierte Strahlung erkannt, die innerhalb einer Kollimatorenreihe emittiert wird. Die beiden Detektoren werden hierfür bildlich mit einer Linie verbunden, der Line of Response (LOR). Diese Aufnahmen liefern sehr homogene Bilder, sind aber deutlich weniger empfindlich als die der 3D-Aufnahmetechnik. [18] In den vergangenen Jahrzehnten erlangte man in der PET-Diagnostik methodische Fortschritte. Hier sind vor allem die iterativen Verfahren zu nennen. Durch die immer schnelleren Computerhardware konnte die Datenverarbeitungszeit drastisch reduziert werden. Daraus resultiert, dass man auch immer komplexere und zeitintensivere Verarbeitungsschritte und Datenkorrekturen durchführen kann. Dies hat zur Folge, dass weniger Rekonstruktionsartefakte entstehen und somit die Bildauflösung verbessert werden kann. [17] Da die Bilder nach der PET/CT-Untersuchung geglättet und von Artefakten bereinigt werden müssen, ist bei Vergleichen unterschiedlicher PET-Bild Datensätze auf die ähnliche Scannereinstellung zu achten.

In der Onkologie wird vor allem das ^{18}F -Fluordesoxiglukose (FDG) als Tracer, wie oben beschrieben, verwendet. Bei entarteten Zellen besteht ein Hypermetabolismus, weshalb diese Zellen vermehrt Glukose benötigen. Verabreicht man dem zu Untersuchenden den Tracer, so wird die markierte Glukose vor allem von den Tumorzellen aufgenommen. Zu beachten ist hierfür, dass der zu Untersuchende bis zu sechs Stunden vor der Untersuchung keine Glukose mehr zu sich nimmt. Dies würde ansonsten zu einer Hemmung der Aufnahme der ^{18}F -Fluordesoxiglukose in die entarteten Zellen führen. Physiologisch kommt es in Bereichen von Abszessen oder Granulomen infolge der Entzündungsreaktion auch zu einer Anreicherung des Tracers. Diese gilt es klinisch auszuschließen. Die Menge des angereicherten Tracers kann durch das Standard-uptake volume (SUV) bestimmt werden. [17]

$$SUV = \frac{\lambda(t)}{D_{inj}(t)/KG}$$

$\lambda(t)$ = gemessene Aktivitätskonzentration

t = Messzeitpunkt

$D_{inj}(t)/KG$ = zerfallskorrigierte Aktivität pro Gramm Körpergewicht

Aus dieser Formel lässt sich die Einheit, Gramm pro Milliliter (g/ml), des SUV ableiten. Dieser Wert hat sich im klinischen Alltag und auch in verschiedenen Studien als Wert zur Bewertung der ^{18}F -FDG-Aufnahme bewährt. Mithilfe der PET/CT-Bildgebung entstehen eine große Anzahl weiterer Bildinformationen, die im Folgenden besprochen werden.

1.2.4 Radiomics und Texturanalyse

Schon im Jahr 1973 gab es die ersten Anwendungen von digitalem Röntgen. Somit war und ist die Radiologie eine Fachrichtung, die maßgeblich durch die Digitalisierung geprägt und beeinflusst wird. Aus analogen Bildern entstanden mithilfe der digitalen Röntgenbilder Bilddaten, die unter Zuhilfenahme einer Software wieder Bilder ergaben, die befundet werden können. Doch in diesen Daten steckt viel mehr Information als die sichtbare Bildinformation. Radiomics ist ein Portmanteau aus dem Wort „radiology“ und „omics“. [20] Dieser Begriff wurde gewählt, da die radiologischen Bilder, die voller quantitativen Bildinformationen stecken, neue Erkenntnisse im Hinblick auf Mikroanatomie und der Pathophysiologie geben sollen. Umgangssprachlich könnte man von einer bildgebenden Mikroskopie sprechen. Die Entschlüsselung von Genen gab genauso neue Informationen zu dem gesamten menschlichen Genom.

2D-Bilder bestehen aus einer großen Anzahl von Pixeln. Diese Pixel werden im dreidimensionalen Raum Voxel genannt. Jedem einzelnen Voxel ist ein Zahlenwert zugeordnet. Mithilfe dieser Zahlenwerte können zwischen 4.096 und 65.536 Graustufen definiert werden. Doch das menschliche Auge erkennt nur ca. 700 bis 900 Graustufen. Deshalb muss man sich hier andere Analyseverfahren zunutze machen. Zusätzlich zeigen verschiedene Experimente, dass die verschiedenen Bildpunkte das menschliche Auge optisch täuschen können. Hierdurch kann es zu subjektiven Veränderungen von Bildkontrasten etc. bei der ärztlichen Befundung kommen. Die generierten Zahlenwerte müssen nun auch ausgewertet werden. Hierfür steht die Texturanalyse, die aus einer Vielzahl von Modellen besteht, zur Verfügung. Es werden ROIs (regions of interest), im dreidimensionalen Raum VOIs genannt, mithilfe von mathematischen und statistischen Methoden bewertet. Hiermit wird versucht, dass ein Pixel/Voxel innerhalb eines Tumors bewertet werden kann. Zum Beispiel spricht eine intratumorale Heterogenität für Malignität. In der Texturanalyse ist die statistische Modellierung am weitesten verbreitet und kann in drei Qualitäten von Messparametern unterteilt werden.

Statistik erster Ordnung: Hier wird das VOI im Hinblick auf Intensität, Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis der Graustufen und ihre Häufigkeitsverteilung untersucht. Zur besseren Verständlichkeit kann man sich einen „Rubik's Cube“ als VOI vorstellen, bei dem die Farben unterschiedliche Graustufen mit unterschiedlicher Graustufenintensität darstellen sollen. In der Statistik erster Ordnung wird der Zauberwürfel als Ganzes betrachtet und analysiert.

Statistik zweiter Ordnung: Hier werden die Voxel genauer untersucht und miteinander verglichen. Bewertet werden aufeinanderfolgende Voxel mit derselben Grauwertintensität. Feinere VOIs haben kürzere Lauflängen von gleichen Grauintensitäten und einen stabilen Intensitätsbereich. Im Gegenteil dazu stehen weniger fein definierte VOIs. Am Ende wird hierbei zusätzlich noch analysiert, wie viele Voxelpaare mit denselben Parametern in dem VOI existieren. Übertragen auf den Rubik's Cube werden in der Statistik zweiter Ordnung die kleinen Quadrate untersucht und mit den benachbarten verglichen. Ein gelöster Rubik's Cube hat, im Vergleich zum oben abgebildeten, eine höhere Anzahl gleicher Voxelpaare mit denselben Parametern.

Statistik höherer Ordnung: Unter Verwendung von Grauwert-Differenzmatrix werden die Gesamtunterschiede der Voxel im jeweiligen VOI bewertet. Zum Beispiel enthält man dadurch die Variationen der Graustufenänderungen von den VOIs. Zusammenfassend gesagt erhält man eine umfassende Gesamtübersicht der Parameter der VOIs. [19, 21]

Mithilfe dieser Verfahren kann man das Tumorgewebe, welches durch die einzelnen Voxel dargestellt wird, genau untersuchen. Gillies R.J. et al. publizierten 2016 sogar, dass Radiomics deutlich genauer sei als das konventionelle Mikroskopieren der Pathologen. [22] Grund hierfür sind die Fehler, die ein Mensch macht, und die deutlich weniger objektive Bewertung von Bildinformationen im Vergleich der Radiomics-Analyse. Doch auch beim Festlegen des ROI, was durch Ärzte der Radiologie und der Strahlentherapie festgelegt wird, liegt eine große Fehlerquelle bei der Erstellung der Bildinformationen. Aus diesem Grund muss man solide und

geprüfte automatische oder halbautomatische Programme benutzen, um die ROI zu bestimmen. [19] Diese ROI kann im Folgenden von einem Programm untersucht werden.

Bildinformationen, die hierbei typischerweise zur Untersuchung herangezogen werden, sind die Graustufen, die Form des Tumors, sowie die Homogenität bzw. Heterogenität. Um solche Analyse Programme validieren zu können, wurde von „The Cancer Imaging Archive“ (TCIA) eine Plattform errichtet, auf der sich öffentlich zugängliche PET/CT-Bilddateien befinden. Ein solches Programm ist, das von Benelli et al. entwickelte, RadAR (Radiomics Analysis with R). [23] Dies ist ein Analyse Programm in der Programmiersprache R, um Radiomic-Datensätze einfach auswerten zu können. RadAR wurde von Benelli et al. mithilfe der Bilddatensätze auf TCIA validiert.

Um die Texturanalyse durchführen zu können benötigt man die Radiomicsdaten. Diese sind bei Gebrauch der RadAR Programmierung unter anderem mit der Software namens LIFEx zu generieren. [24] Die Software wurde anhand einer Studie validiert. Es wurden die Daten zu Texturanalyse von 109 Mammakarzinom-Patienten hierfür herangezogen. Die PET/CT Untersuchungen wurden alle mit demselben PET-Scanner und denselben Einstellungen durchgeführt. Erzeugte Radiomicsdaten können im Anschluss durch RadAR analysiert werden. Hierbei werden fünf Schritte, dargestellt in Tabelle 3, durchlaufen: Importieren der Daten, Vorbereitung der Daten zur Analyse, statistische Analyse, Darstellung der Ergebnisse in Graphen und als letzter Schritt die Ausgabe der Darstellung als z.B. PDF-Datei.

RadR: Radiomics analysis with R [23]

Tabelle 3: Schematische Darstellung der Funktionen der RadAR-Software; angelegt an die Abbildung 1 in der Publikation von M. Benelli et al. „Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR“

Import der Daten	
<ul style="list-style-type: none"> • 3D Slicer • PyRadiomics • LIFEx • Generic table 	Programme zur Erhebung der radiomischen Bilddaten → liefern für RadAR die Bilddaten
Vorbereitung der Daten zur Analyse	
<ul style="list-style-type: none"> • Skalierung • Normalisierung der Daten = Herstellung der Vergleichbarkeit • Entfernung von Ausreißer • Filtern nach Bildtyp • Filtern nach Merkmalstyp 	
Statistische Analyse	
<ul style="list-style-type: none"> • Auswahl der Merkmale durch verschiedene Strategien • Unüberwachte Analyse durch hierarchisches Clustering • Differentiale radiomics • Entwicklung und Validierung der statistischen Analyse 	
Darstellung der Ergebnisse in Graphen	
<ul style="list-style-type: none"> • Heatmap/ Diagramme/ Matrice der Korrelation • Heatmap und Clustergruppendarstellung • Radiomic features distribution across conditions 	
Ausgabe der Daten	
<ul style="list-style-type: none"> • Tabellen mit den als “Top features” bezeichneten Merkmalen • Diagramme • RadAR R Projekt 	

In der vorliegenden Arbeit sollen PET/CT-Datensätze herangezogen werden, um Bestrahlungsplanungsparameter und Texturanalysedaten und deren Korrelation auf den Überlebensstatus zu ermitteln. Zusätzlich sollen weitere Einflussfaktoren auf die Überlebensstatus und Überlebenszeit der Patienten betrachtet werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Wissenschaftlicher Stand der Technik und Erkenntnisse

In der aktuellen S3-Leitlinie für Lungenkarzinome wird eine bildgebende Diagnostik für das Staging empfohlen. Hierfür wird die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Durch diese Untersuchung können nutzlose Operationen von Tumorpatienten um mehr als die Hälfte gesenkt werden. Grund hierfür ist eine deutlich genauere Darstellung der mediastinalen Lymphknotenstationen im Hinblick auf eine lokale Metastasierung im Vergleich zu einer Computertomographie. [11] Dies hat dazu geführt, dass die Strahlentherapeuten ihre Bestrahlungsplanung bei NSCLC mithilfe der PET/CT-Bildaufnahmen durchführen.

Hierbei können zweierlei Bestrahlungstechniken unterschieden werden. In den vergangenen Jahren wurde die elektive Lymphabfluss-Bestrahlung (ENI) von der Involved-Field-Bestrahlung (IFRT) abgelöst. Bei der ENI wurden elektiv Lymphbahnen mitbestrahlt, obwohl hier kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte. Aufgrund dessen wurde aber das Bestrahlungsvolumen deutlich größer als bei der IFRT, woraus signifikant mehr Nebenwirkungen resultierten. Deshalb wird in den aktuellen Leitlinien die Durchführung einer IFRT empfohlen. Bei Durchführung dieser Technik ist das resultierende Zielvolumen und somit das Bestrahlungsvolumen kleiner, was zu einer deutlich besseren Verträglichkeit der strahlentherapeutischen Anwendung führt. [25]

In der PET-Plan-Studie konnte gezeigt werden, dass die IFRT der ENI nicht unterlegen ist. Da das Bestrahlungsvolumen unter Durchführung der IFRT geringer ist als bei ENI, ist die Gesamtdosis der Bestrahlung auch geringer, beziehungsweise kann effektiver auf den Tumor konzentriert werden. Die Analyse der PET/CT-Bilder und Daten in der PET-Plan-Studie [25] von L. Moser ergab, dass Patienten nur von der PET/CT-Bildgebung zur Bestrahlungsplanung profitieren, wenn diese nicht allzu lange vor dem Bestrahlungsbeginn durchgeführt wurde. Grund hierfür ist die schnelle Veränderung der Tumorzellen und das eventuelle Fortschreiten der Tumorerkrankung. Als Cut-off Zeit wurde in der Studie 20 Tage angegeben.

Um eine exakte Bestrahlungsplanung mithilfe der PET/CT-Bilder durchführen zu können, ist die Lagerung bei der Bildgebung wichtig. Diese sollte identisch zur späteren Lagerung bei der Bestrahlung erfolgen. Um auch PET-negative Lymphknoten in die Bestrahlung einzuschließen, erfolgte die Bestrahlungsplanung semiautomatisch. Dies bedeutet, dass zusätzlich zu den PET-positiven Arealen auch PET-negative Lymphknoten und histo-/zytopathologisch befallene Lymphknoten in das Bestrahlungsgebiet aufgenommen wurden. In der RTOG 0617-Studie von Bradley et al. konnte gezeigt werden, dass die Gesamtdosis der Bestrahlung 60-70 Gy als Standard betragen sollte. [26] Auch die Überlebensanalyse von NSCLC-Erkrankten, die eine primäre Radiochemotherapie erhielten, zeigte, dass ein Überlebensvorteil bei Patienten bestünde, die eine Bestrahlungsdosis von 60-70 Gy erhalten hatten. [27] An dieser Studie orientierte sich die Bestrahlungsplanung des Mainzer Kollektives.

2.2 Klinische Parameter

In der S3-Leitlinie ist nicht nur empfohlen, dass zur Staginguntersuchung eine PET-Bildgebung durchgeführt werden sollte, sondern, dass Patienten ab dem Stadium IIIB eine definitive Radiochemotherapie erhalten sollten. Im UICC-Stadium IIIA ist die Therapiewahl eine Einzelfallentscheidung und soll in einer Tumorkonferenz, an der unterschiedliche Spezialisten teilnehmen, entschieden werden. [11] Die korrekte Einschätzung des UICC-Stadiums ist nicht nur für die Therapieplanung wichtig, sondern lässt sich auch darüber abschätzen, wie die Zehn-Jahres-Überlebenszeit nach Erstdiagnose sein wird.

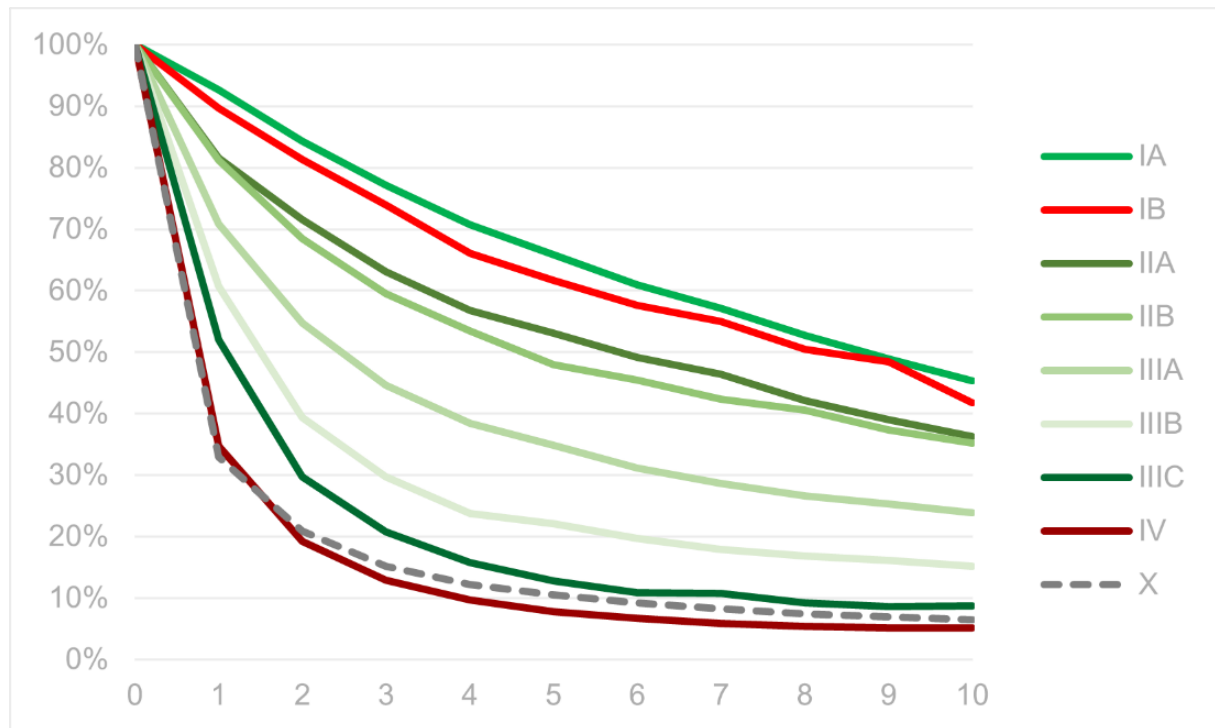


Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit des UICC-Stadiums;
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0E1FBG>

[11]

Auffallend ist die deutliche Varianz der Überlebensrate im UICC-Stadium III, erkennbar in Abbildung 9.

Im Allgemeinen sieht man, wie die Überlebensdauer vom UICC-Stadium abhängt. Je höher das Stadium ist, desto schlechter ist die Prognose. Wie im Kapitel „Klinische Standards“ beschrieben, wird das UICC-Stadium mithilfe der TNM-Klassifikation definiert. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass David E. Midthun et al. [28] in ihrer Übersichtsarbeit „Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer“ die TNM-Klassifikation als den wichtigsten Prognosefaktor identifizierten. Zusätzlich wurden klinische Parameter im Hinblick auf die Prognose untersucht. Hierbei konnten der Karnofsky-Index, das Alter der Patienten, Gewichtsverlust und der Raucherstatus als signifikante Parameter extrahiert werden. [28] S. Firat et al. [29] publizierten, dass ein Karnofsky-Index von 70 oder kleiner zu einem deutlichen kürzeren Gesamtüberleben führt.

2.3 Radiomische Bilddatenanalyse

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien veröffentlicht, die sich mit dem Thema Radiomics beschäftigten. Hier ist die Studie von Aerts et al. zu nennen. Im Juni 2014 wurde dazu ein Artikel im Nature Communications publiziert. [30] Es wurden 422 Datensätze der CT-Untersuchungen von Patienten analysiert, die an einem NSCLC erkrankt waren. Es waren

in der Studie alle UICC Stadien eingeschlossen. Hierfür wurden 440 quantitative Bildinformationen definiert, die den Phänotyp des Tumors am besten beschreiben sollen. Folgende Merkmale sind für diese Analyse definiert worden: Intensität des Tumorbildes, Tumorform und Tumorstruktur. Die Hypothese dieser Studie war, dass man durch die definierten Bildmerkmale die unterschiedlichen Tumorphänotypen erkennen und zusätzlich prognostische Parameter daraus ableiten kann. Die definierten Bildmerkmale wurden in Abschnitt 3.2.2 dargestellt. Signifikante Ergebnisse erhielten Aerts et al. für die Überlebenszeit, das Tumorstadium (T-Stadium) und für die Tumorhistologie (SCC, Adeno-CA, NOS). Die Texturanalyse ergab, dass die Überlebenszeit umso geringer ist, je heterogener ein Tumor aufgebaut ist. Zudem zeigten die Daten, dass kugelförmige und kompakte Tumore mit einer besseren Überlebenszeit assoziiert sind. Die Autoren der Studie schlussfolgerten daraus, dass Radiomics die Möglichkeit gibt, den Patienten eine genauere Prognose über den Krankheitsverlauf den Patienten geben zu können. Zusätzlich könne dadurch die Tumorphänotypen mithilfe der bildgebenden Verfahren „überwacht“ und Veränderungen des Tumorgewebes unter Therapie frühzeitig erkannt werden. Diese Studie wurde bisher ungefähr 3.500-mal zitiert.

Auch in der Untersuchung von Polverari G. et al [31] wurden radiomische Bildmerkmale betrachtet. Hierbei wurden aber ^{18}F -FDG-PET Bilder von Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, die eine Immuntherapie erhielten, auf das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben untersucht. Es wurden 57 Patienten in die Studie aufgenommen, die ein fortgeschrittenes Tumorstadium nach UICC von IIIB, IIIC und IV hatten. In der radiomischen Auswertung war das ROI das Volumen des Primarius. Ein hohes MTV und TLG korrelierten statistisch signifikant mit einer Progression der Tumorerkrankung. Zusätzlich zeigte sich in der radiomischen Analyse, dass es bei Erkrankten mit einem großen Primärtumorvolumen, hohem TLG und einer starken Heterogenität signifikant häufiger zu einem Therapieversagen der Immuntherapie kam. [31]

Die Forschungsgruppe Bortolotto et al. untersuchte anhand mehrerer Studien die Korrelation zwischen den radiomischen Merkmalen und dem Ansprechen der Therapie sowie der daraus resultierenden Gesamtprognose der Erkrankung. Hierbei wurden frühe Tumorstadien von fortgeschrittenen Tumorstadien getrennt betrachtet. In der Zusammenschau der Ergebnisse publizierten sie, dass ein Hinzuziehen der radiomischen Merkmalsanalyse häufig eine Entscheidungsfindung vereinfachen bzw. unterstützen könnte und zur Entwicklung einer personalisierten Therapiestrategie für Lungenkrebspatienten führen würde. Aufgrund fehlender Validität müssen aber weiterhin Daten generiert werden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, um die Diagnostik in die klinische Routine einsetzen zu können. [32]

2.4 RadAR

Die erzeugten Radiomicdaten müssen im Anschluss analysiert werden. Aktuell gibt es verschiedene Programme mit denen die Radiomicdaten untersucht werden können. In Jahr 2020 veröffentlichte Benelli M. et al. [23] sein Analyseprogramm in R namens RadAR, Radiomic Analysis with R. Dieses Programm wurde anhand der Bilddatensätze der CT-Untersuchungen, aufgerufen auf TCIA, von mehr als 850 Patienten mit Tumorerkrankungen geprüft. Nach Angaben der Programmierer sei dieses Programm sowohl für erfahrene Anwender als auch für Anfänger in diesem Bereich gut geeignet. Für die Anwendung dieser Software wurde von M. Benelli ein R-Paket programmiert, das zur freien Anwendung genutzt werden kann. Die Anleitung zu diesem R-Paket ist öffentlich auf <https://github.com/cgplab/RadAR> verfügbar.[33] Dieses Package wurde für die Analyse der Bildinformationen genutzt.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv Daten von 1.200 Patienten analysiert, die zwischen 2005 und 2020 an der Universitätsmedizin Mainz aufgrund eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) behandelt wurden. Ziel war es, eine homogene Patientengruppe für die Untersuchung zu identifizieren. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die als Erstlinientherapie eine Radiochemotherapie erhalten hatten. Patienten, die zuvor chirurgisch behandelt worden waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin erfolgte die Ermittlung des UICC-Stadiums der Patienten. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten sich in den Stadien III und IV befand. Aufgrund signifikanter Unterschiede in der Therapie und Prognose zwischen diesen Stadien – insbesondere die kurative Intention im Stadium III gegenüber einer palliativen Ausrichtung im Stadium IV bei Vorliegen von Fernmetastasen – beschränkte sich die Auswahl auf Patienten im Stadium III. Der Prozess der Patientenauswahl und -rekrutierung wird in Abbildung 10 mittels Flussdiagramm veranschaulicht.

Es handelt sich somit um eine klinische-experimentelle retrospektive monozentrische Untersuchung. Mithilfe von Arztberichten, die einerseits im SAP-System des Universitätsklinikum Mainz und andererseits im internen IT-System der Radioonkologie und Strahlentherapie abgespeichert sind, konnten die notwendigen Informationen über die Patienten generiert werden. Folgende Punkte wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen:

- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Geschlecht
- Erstdiagnose
- Histologie (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, NOS)
- TNM- Status
- Karnofsky-Index
- Zeitraum der Primärtumor Bestrahlung sowie applizierte Gesamtdosis (Gy)
- Zeitraum und Bestrahlungsdosis von Cerebrum und Metastasen (falls notwendig im Verlauf)
- Applizierte Chemotherapie
- Remissionsstatus des Primärtumors (komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung, komplette Remission)
- Raucherstatus (Nieraucher, ehemaliger Raucher, Exraucher zu Beginn der Therapie, aktiver Raucher), zusätzlich Pack-Years
- Letztes Follow-up
- Sterbedatum
- Overall Survival Status
- Überlebenszeit

In der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz wird die Software „Eclipse“ zur Bestrahlungsplanung verwendet. Mithilfe dieser wird unter anderem das Gross-Tumor-Volumen bestimmt. Dieses Volumen stellt das zentrale Tumolvolumen dar und entspricht dem makroskopischen Volumen des Primärtumors, welches auch in die Studie mit aufgenommen wurde. All diese Werte konnten für 205 Probanden erhoben und analysiert werden. Aufgrund von abweichenden Angaben in Arztberichten zur Therapie bei fraglicher Voroperation und adjuvanter Radiochemotherapie mussten im Verlauf nochmals weitere 5 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, um die Studienpopulation möglichst homogen zu halten.

Die erhobenen klinischen Daten wurden in Jamovi [Version 2.3.17] ausgewertet. [34] Vor allem standen die Überlebenszeitanalysen im Vordergrund. Folgende klinische Angaben wurden analysiert:

- Remissionsstatus und Tumorstadium abhängiges Überleben
- Bestrahlungsparameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit
- Raucherstatus in Korrelation zur Überlebenszeit
- Korrelation zwischen der Gesamtüberlebenszeit und der Tumorhistologie
- Karnofsky-Index in Korrelation zur Überlebenszeit
- Patientenalter und Geschlecht in Korrelation zur Überlebenszeit

Für die Analyse wurden folgende Quellen benutzt. [35-41] In der Analyse wurden die gängigen statistischen Größen und Regressionen bestimmt und angewendet.

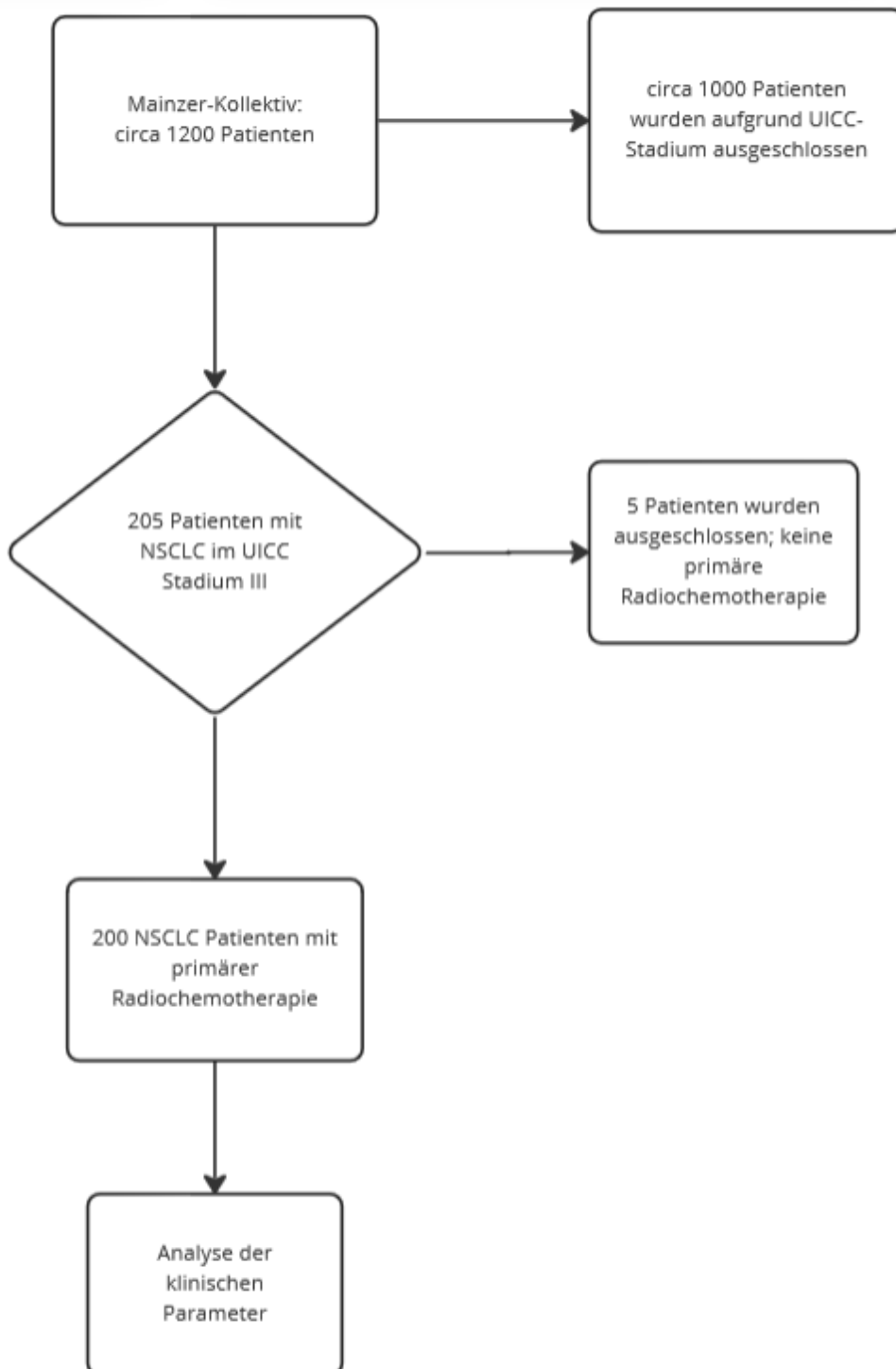


Abbildung 10: Flussdiagramm: Patientenauswahl zur klinischen Datenauswertung

3.2 LIFEx – Software zur Erstellung der radiomischen Bildmerkmale

LIFEx ist eine Software, die allen Anwendern kostenlos zur Verfügung steht. [24] Die Funktionen der Software und die mithilfe dieser Software durchführbare Texturanalyse werden im Folgenden erläutert.

3.2.1 Funktion von LIFEx

Schon in den 1980er Jahren gab es erste Ansätze, relevante Informationen über die jeweiligen Gewebetypen von Tumoren aus den durchgeführten bildgebenden Verfahren zu extrahieren. Dies wurde vor allem in den Mammogrammen durchgeführt und entwickelte sich seither in großen Schritten weiter, und es konnten verschiedene Strukturmerkmale gefunden werden, die für die Tumordiagnostik eine entscheidende Rolle spielen. [42] Das Feld der Radiomics rückte in den letzten Jahren wieder zunehmend in den Fokus, und die Forschung beschäftigt sich mit dieser Thematik. Vor allem ist von großem Interesse, ob Texturmerkmale die Heterogenität der Tumorzellen widerspiegeln können. Um diese Texturmerkmale generieren zu können, wurde die Software LIFEx programmiert und steht kostenlos zur Verfügung. [24] Mithilfe dieser Software können die PET-Bilder eingelesen und ausgewertet werden. Sie besitzt eine hohe Flexibilität in Sachen Parametereinstellungen. Hierfür sind keine Programmierkenntnisse vonnöten, weshalb LIFEx eine sehr benutzerfreundliche Software auf diesem Gebiet ist. Die erzeugten Texturanalysedaten werden in einer Excel-Tabelle abgespeichert.

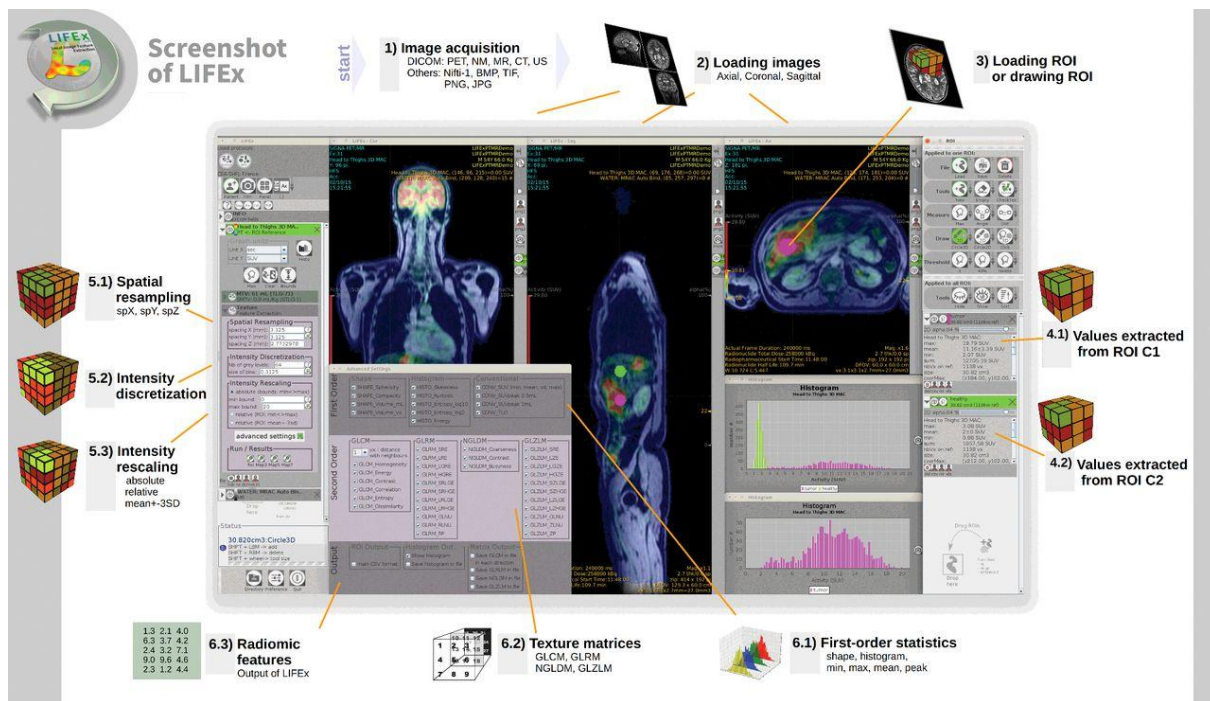


Abbildung 11: Darstellung der Funktionen von LIFEx; Cancer Res. 2018;78(16):4786-4789. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125

In Abbildung 11 sind die Funktionen der Anwendung zusammengefasst:

- (1) Erfassung und Einspielen der PET-Bilder
- (2) Laden der Bilder für die weitere Auswertung
- (3) Automatisches Laden des VOIs
- (4) Werte des VOIs werden extrahiert
- (5) Manuelle Definition der VOI-Eigenschaften
- (6) Generierung der Texturanalysedaten und Speicherung in die Excel-Tabelle

Wie in dieser Untersuchung vorgegangen wurde, wird im methodischen Teil beschrieben.

3.2.2 Texturanalyse mittels LIFEx

In der Tumorphistologie spielt der Pathologe die entscheidende Rolle. Durch diesen wird die definitive Tumorentität festgelegt. Hierfür werden verschiedene Färbetechniken, immunhistochemische Markierungen, etc. verwendet. In der Texturanalyse wird versucht, die Informationen, die der Pathologe generiert, mithilfe von Texturmerkmalen erzeugen zu können. [19] Für die Auswertung der PET-Bilder in dieser Studie wurde die Software LIFEx herangezogen. [43]

Texturanalyse-Funktionen von LIFEx:

1. Erfassung und Verarbeitung von PET-Bildern: LIFEx lädt PET-Bilder und extrahiert automatisch die Volumina von Interesse (VOIs). Nutzer können auch manuell Eigenschaften der VOIs definieren.
2. Generierung von Texturmerkmalen: Die Software erfasst vielfältige Texturmerkmale und speichert diese in einer Excel-Tabelle für weitere Analysen.

Spezifische Texturmerkmale in LIFEx:

Die Software analysiert verschiedene Texturmerkmale, die in verschiedene Kategorien fallen:

- a. GLCM (Grey-Level Co-Occurrence Matrix)

Diese Funktion betrachtet, wie oft bestimmte Graustufen in einem Bild nebeneinander vorkommen, fast so, als würde man zählen, wie oft bestimmte Wörter in einem Buch nebeneinanderstehen. Diese werden, wie in Abbildung 12 zu erkennen, definiert. [43]

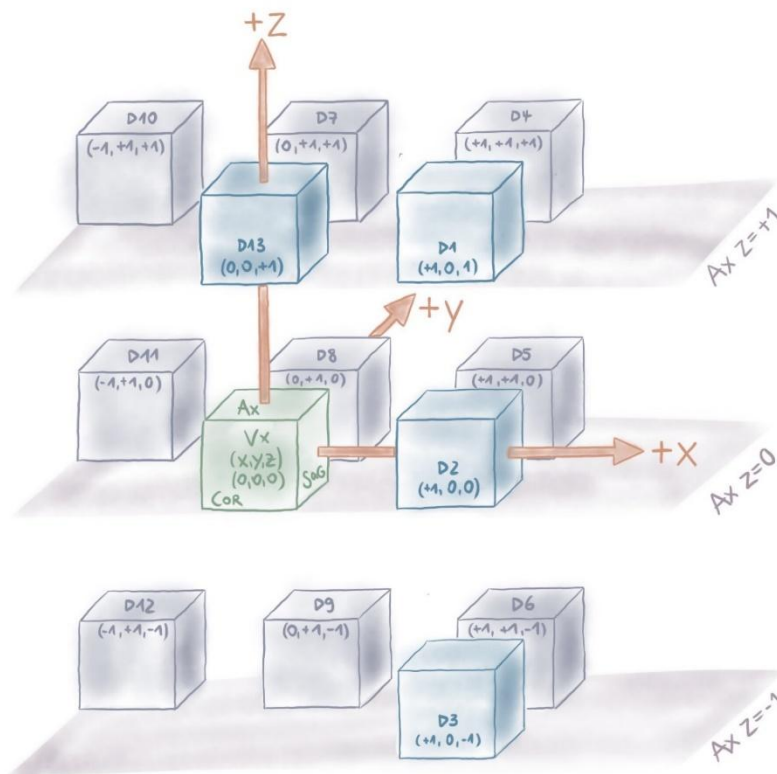


Abbildung 12: nach der Darstellung der Raumrichtungen des GLCM; C. Nioche, F.O., I. Buvat. Local Image Features Extraction - LIFEx. Local Image Features Extraction -LIFEx - User guide 2020 2020/05/11; 51]. Available from: <https://www.lifexsoft.org/>

- b. NGLDM (Neighbouring Grey Level Depepenca Matrix):
Hier wird untersucht, wie ähnlich oder unterschiedlich die Graustufen eines Punktes im Vergleich zu seinen Nachbarn sind, ähnlich wie das Vergleichen von Farbunterschieden in einem Gemälde.
- c. GLRLM (Grey Level Run Length Matrix):
Diese Matrix betrachtet, wie lange sich bestimmte Graustufen im Bild wiederholen, vergleichbar damit, wie lang ein bestimmter Ton in einem Musikstück gehalten wird. Dieser Parameter kann durch sieben Texturmerkmale beschrieben werden.
- *GLRLM_SRE, GLRLM_LRE*: SRE steht für short run Emphasis und LRE für long run Emphasis. Dieser Werte beschreiben die Distributionen der kurzen, bzw. langen Phasen in dem jeweiligen PET-Bild, die aus dem Bild hervorstechen und somit sehr auffallend sind. Die Länge der Phasen beschreibt das Ausmaß der für die Distributionsbeurteilung analysierte Bildausschnitt.



Abbildung 13: Eigenaufnahme und Bearbeitung aus dem Jahr 2012 – Beispielbild für Emphasis

Emphasis beschreibt das Phänomen, dass ein bestimmter Bildpunkt, Objekt oder ähnliches dem Betrachter sofort ins Auge sticht. In dem Bildbeispiel ist dies der Hubschrauber. Dieser wurde durch die Bildbearbeitung dadurch hervorgehoben, dass bis auf den Hubschrauber alles in Schwarzweiß gehalten wurde (Abbildung 13). *GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE*: diese Bildmerkmale beschreiben die Verteilung von Graustufenstärken. Es wird unterschieden zwischen „low gray-level“ und „high gray-level“, was so viel bedeutet wie sehr helle bzw. dunkle Graustufen.

- d. GLZLM (Grey Level Zone Length Matrix):
GLZLM analysiert, wie groß Bereiche mit derselben Graustufe im Bild sind, so als würde man die Größe verschiedener farbiger Bereiche in einem Mosaik messen.
- e. Formmerkmale (Shape Features):
Diese Merkmale beschreiben, wie rund oder kompakt das untersuchte Volumen ist, vergleichbar damit, wie eine Frucht nach ihrer Form klassifiziert werden kann.
- f. Histogramm-basierte Merkmale:
Diese Merkmale betrachten, wie die Graustufen im Bild verteilt sind, ähnlich wie die Analyse der Höhen und Tiefen in einer Landschaft.
- g. Konventionelle Indizes:
Direkte Messungen aus dem Bild, wie die höchste, niedrigste und durchschnittliche Graustufe, vergleichbar mit der Messung der höchsten und niedrigsten Temperaturen eines Tages.
- h. Diskretisierte Indizes:

Diese Werte sind mathematische Schätzungen der Bildmerkmale, ähnlich wie wenn man versucht, den Durchschnittswert einer Gruppe von Zahlen zu schätzen.

Diese verschiedenen Texturmerkmale erlauben es, detaillierte Informationen aus den Bildern zu extrahieren, die potenziell wertvolle Einblicke in die Beschaffenheit von Tumorgeweben geben können. Die Nutzung von LIFEx in dieser Studie dient dazu, tiefere Erkenntnisse zu gewinnen, die über die traditionelle Histologie hinausgehen.

Die Beschreibungen der radiomischen Bildmerkmale sind aus der Gebrauchsanweisung und Anweisung zur Auswertung von LIFEx entnommen. [24, 43]

3.2.3 Erstellung der Radiomicsdaten

Für die Studie konnten die PET/CT Datensätze aus der Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz verwendet werden. Hier waren von den 205 Patienten 183 PET/CT Aufnahmen im Archiv der Nuklearmedizin abgespeichert bzw. waren diese Aufnahmen mit denselben Einstellungen des PET/CT-Scanners durchgeführt worden. Dies ist ein essenzieller Bestandteil für die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen PET-Bilder, wie bereits in Bildakquisition zur Bestrahlungsplanung mithilfe eines PET-Scanners erwähnt. [42] Verwendet wurden PET/CT Aufnahmen, die nicht früher als 20 Tage vor der Radiochemotherapie generiert wurden, um somit das Primärtumorvolumen bestimmen zu können. Dieses Volumen kann unter Verwendung der Software LIFEx erzeugt werden [43].

Zur Kontrolle, ob die Bilddateien miteinander verglichen werden können, wurden 14 PET/CT Bilddateien stichprobenartig ausgewertet. Alle PET/CT Bilder haben eine Voxelgröße von 4x4x2 mm, wurden aber teilweise an unterschiedlichen PET/CT-Scannern aufgenommen. Daraus kann eine Varianz der Werte entstehen. Um dies möglichst ausschließen zu können, wurden sowohl das SUVmean, als auch das SUVmax und das SUVmin dahingehend überprüft. Schaut man sich die R²-Werte in Abbildung 14 an, so wird deutlich, dass ein linearer Zusammenhang der Werte existiert und hier von einer Vergleichbarkeit der PET/CT-Bilder ausgegangen werden kann. Der R²-Wert kann Werte zwischen 0 % und 100 % annehmen. Je näher der Wert an 100 % liegt, desto sicherer sind die Daten zu verwenden. Die hiesigen Daten ergaben R²-Werte von minimal 90 % und somit konnte eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen PET/CT-Bilder angenommen werden konnte.

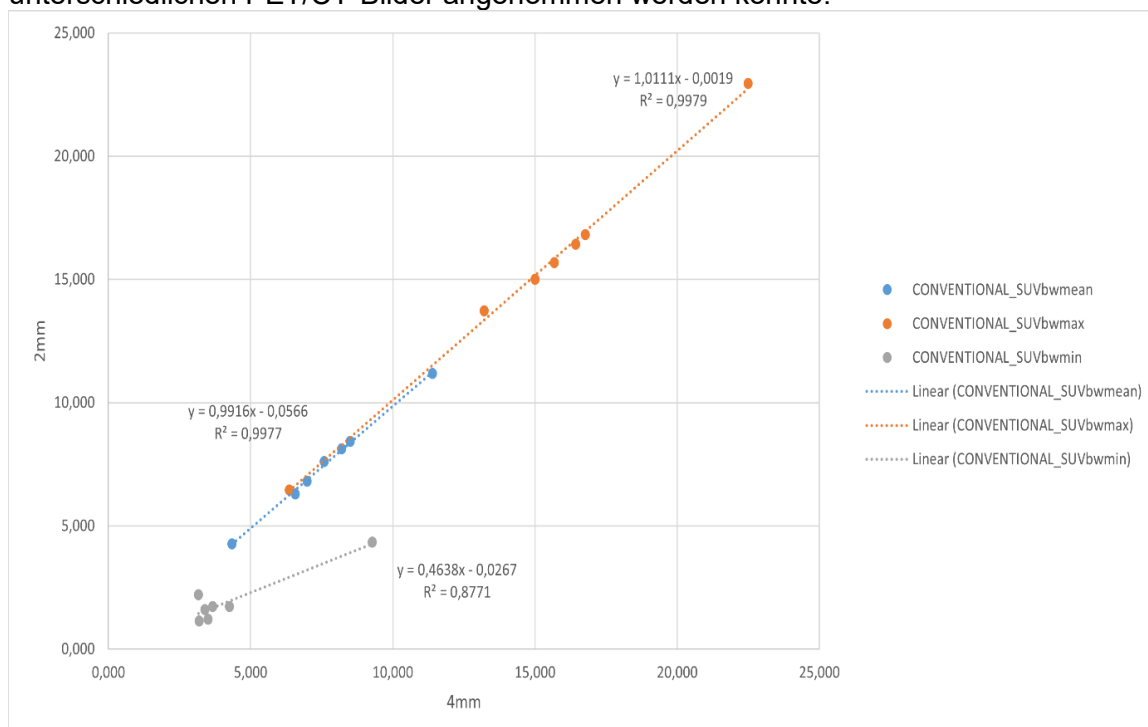


Abbildung 14: Darstellung der Vergleichbarkeitsanalyse von PET-Bilddatensätze des Mainzer Kollektivs

Zusätzlich wurde auch das SHAPE-Volumen, welches dem Volumen des Primärtumors entspricht, überprüft. Auch hier wurde ein deutlicher Zusammenhang sichtbar (Abbildung 15), und somit konnten die quantitativen Bildinformationen mithilfe der Software LIFEx generiert werden.

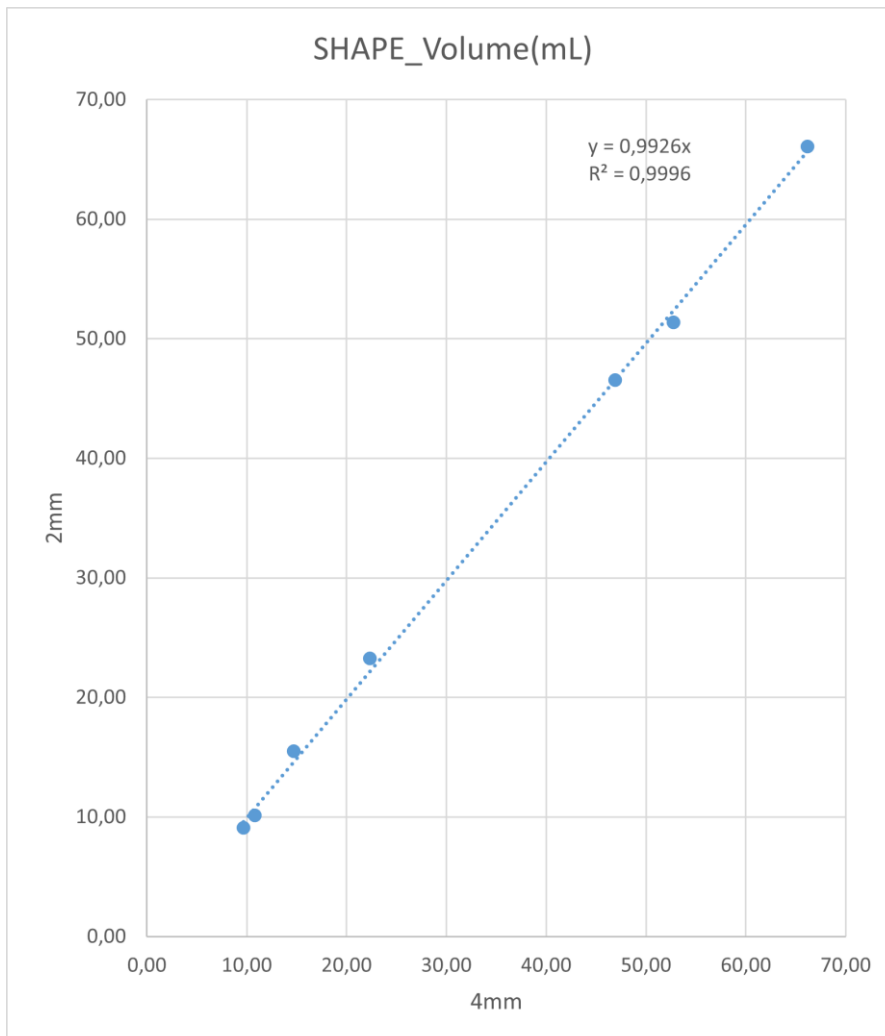


Abbildung 15: Vergleichbarkeit des SHAPE_Volume (mL) der PET-Bilddatensätze des Mainzer Kollektivs

Um geringere Abweichungen in der Voxelgröße auszugleichen, wurden, zur besseren Auswertung, eine Voxelgröße von 4x4x4 mm in der Erstellung der Texturanalyse verwendet, um eine noch bessere Vergleichbarkeit der PET/CT Dateien zu garantieren. Von den 205 Probanden hatten 183 ein verwertbares PET/CT bekommen, die alle in LIFEx integriert wurden. Bei den anderen existierte kein PET/CT, entweder, weil keines durchgeführt wurde, oder weil dies erst im Therapieverlauf gemacht wurde.

Die 183 DICOM Bilddateien wurden mittels LIFEx ausgewertet. Hierfür wurde das Primärtumorvolumen mittels MTV bestimmt. Um auch hier eine Vergleichbarkeit der erstellten MTVs zu gewährleisten, wurde das ROI (region of interest) immer gleich und wie folgt erstellt: Es wurde immer die Leber als Äquivalenzorgan im Hinblick auf die physiologische Aufnahme des ^{18}F -FDG's herangezogen und hier das SUV der Leber bestimmt (Abbildung 16). [43] Dies ist essenziell, damit z.B. Graustufenbestimmungen des Primarius sich an der jeweiligen SUV-Aufnahme orientieren. Würde man diesen Schritt nicht beachten und den Primarius bestimmen, so könnte das MTV vergrößert bzw. verkleinert sein, da eventuell auch in gesundem Lungengewebe, welches an den Lungentumor grenzt, ^{18}F -FDG aufgenommen wird und dies fälschlicherweise dem Primarius zugeschrieben werden könnte.

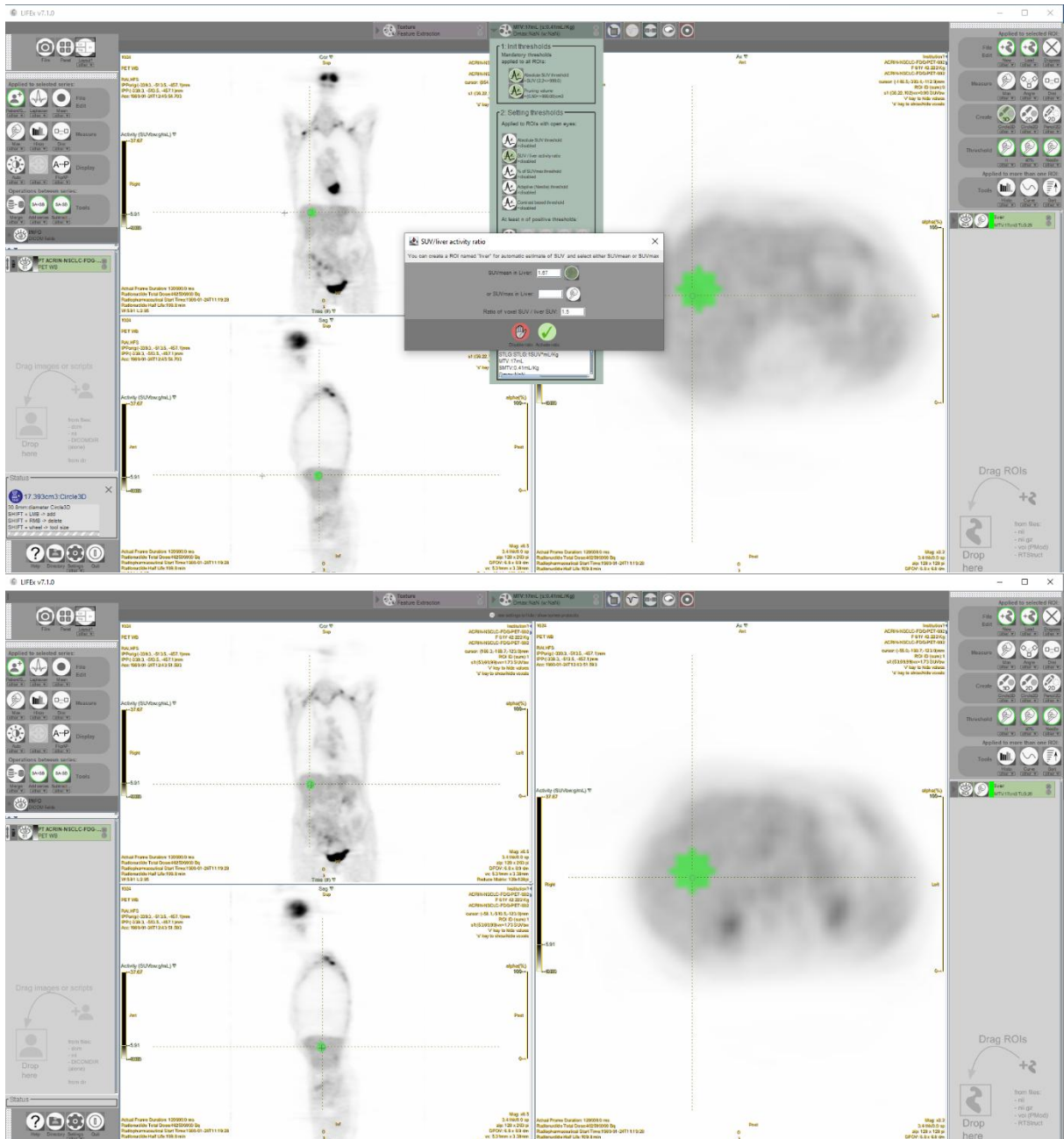


Abbildung 16: Bestimmung des SUVs der Leber als Vergleichswert zur Bestimmung des SUVs des Primarius mit LIFEx

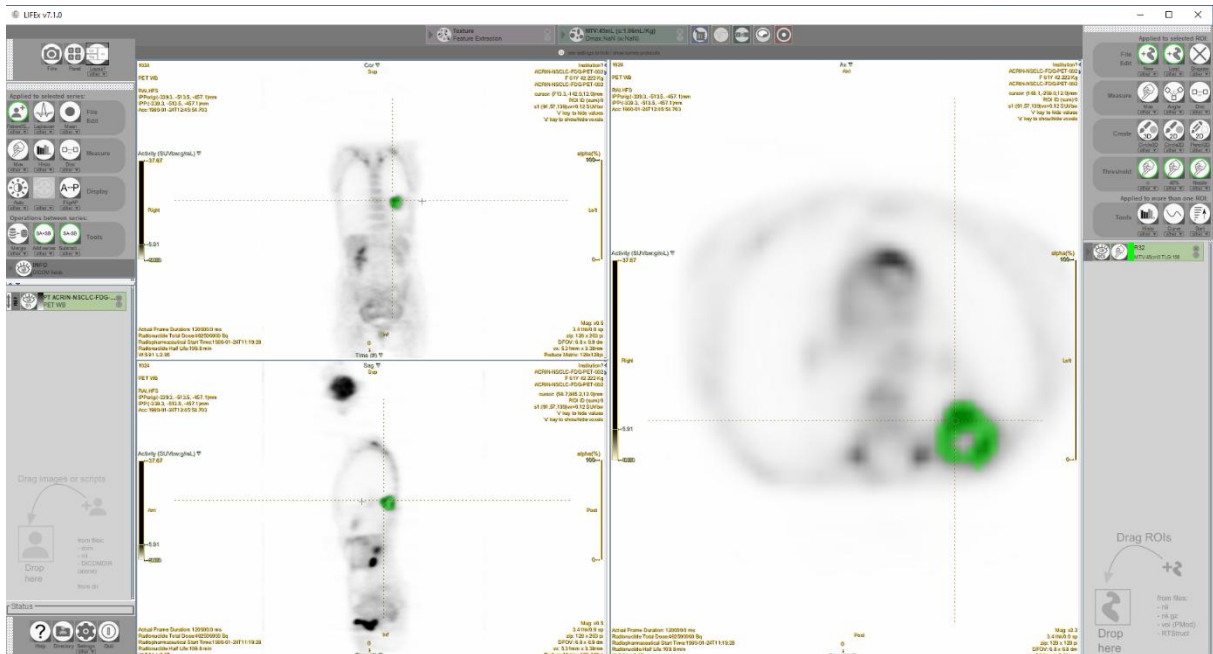


Abbildung 17: Bestimmung des Primarius nach Bestimmung des SUVs-Äquivalenzwertes mit LIFEx

Die Software LIFEx erstellt verschiedene Volumina, die mehr ^{18}F -FDG aufnehmen als die Leber. Aus diesen erzeugten Volumina sucht man das Volumen heraus, das den Primärtumor in der Lunge repräsentiert (Abbildung 17). Mithilfe von radiologischen Befunden – hier kann die Lage des beschriebenen Tumors erfasst werden – und des Wissens über die Lymphabflussgebiete der Lunge muss hier darauf geachtet werden, dass man auch wirklich den Primärtumor untersucht und nicht ein Lymphknotenkonglomerat als Primärtumor wertet. Daraus resultiert das MTV des Primärtumors, welches im Anschluss durch die Texturanalyse untersucht werden kann (Abbildung 18).

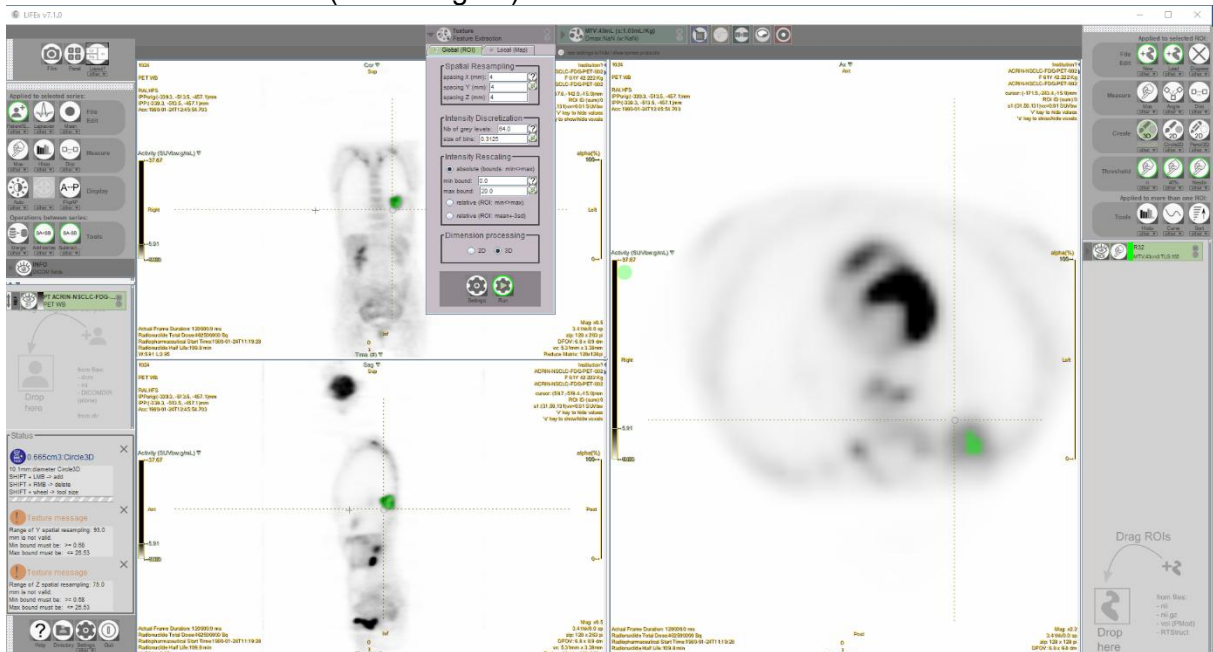


Abbildung 18: Generierung der Texturanalyse des definierten VOI's mit LIFEx

Hierbei ist darauf zu achten, dass man in LIFEx die für die Auswertung gewünschte Voxelgröße definiert. Hier wurde, aufgrund der oben beschriebenen Gründe, eine Voxelgröße von 4x4x4 mm gewählt. LIFEx erstellt im Folgenden eine Texturanalyse. Diese stellt verschiedene intratumorale Heterogenitäten, wie zum Beispiel eine Matrix der verschiedenen Graustufen des primären Tumorumfanges, dar. Diese wurden, wie in 3.2.2 Texturanalyse

mittels LIFEx beschrieben, dargestellt. Die Heterogenität spiegelt sich nicht nur in den Parametern der Texturanalyse wider, sondern ist gleichzeitig auch ein Malignitätskriterium und spiegelt sich nicht nur in der makroskopischen Betrachtung des Tumors wider, sondern auch in der Vielfältigkeit der Genmutationen der Tumorzellen.[19, 44] Die mithilfe von LIFEx produzierten quantitativen Bildinformationen werden in einer Excel Tabelle dargestellt. Alle erhobenen Daten werden am Ende in einer Excel-Tabelle gespeichert (Abbildung 19).

Name	Änderungsdatum	Typ	Größe
187098_RIDER-2090230345_NoStudyID0_6	21.09.2021 12:10	Dateiordner	
187098_RIDER-2090230345_NoStudyID0_7	21.09.2021 12:10	Dateiordner	
187098_RIDER-2090230345_NoStudyID0_4...	21.09.2021 12:09	Dateiordner	
187098_RIDER-2090230345_NoStudyID0_4...	21.09.2021 12:09	Dateiordner	
318880_RIDER-1002189179_NoStudyID0_4...	21.09.2021 12:05	Dateiordner	
318880_RIDER-1002189179_NoStudyID0_4...	21.09.2021 12:06	Dateiordner	
318880_RIDER-1002189179_NoStudyID0_4...	21.09.2021 12:06	Dateiordner	
ACRIN-NSCLC-FDG-PET-001_ACRIN-NS...	21.09.2021 12:16	Dateiordner	
ACRIN-NSCLC-FDG-PET-002_ACRIN-NS...	21.09.2021 14:00	Dateiordner	
ANONYMIZED_0_NoStudyID0_6168	21.09.2021 11:15	Dateiordner	
LUNG_DX-A0001_Lung_Dx-A0001_NoStu...	21.09.2021 11:53	Dateiordner	
LUNG_DX-A0006_Lung_Dx-A0006_NoStu...	21.09.2021 12:01	Dateiordner	
temporary	21.09.2021 12:17	Dateiordner	
TextureSession	21.09.2021 14:00	Microsoft Excel-C...	8 KB

Abbildung 19: Generierung der TextureSession Excel-Tabelle als Datei

Herr Dr. Matteo Benelli hat für die weitere Auswertung dieser quantitativen Bildinformationen ein Programm, namens RadAR (Radiomic Analysis with R), entwickelt. [23] Mithilfe dieses Packages wurde in R die Auswertung der quantitativen Bildinformationen durchgeführt.

3.2.4 Durchführung der „Radiomic Analysis with R“ (RadAR)

In dieser Studie wurde das R-Paket 'RadAR' (Radiomic Analysis with R) zur Auswertung quantitativer Bildinformationen verwendet (Benelli et al. 2020). Es ermöglicht eine statistische Analyse radiomischer Bilddaten. Für unsere Untersuchung wurden zunächst zwei Datensätze importiert: Einer enthielt klinische Informationen der Patienten, der andere beinhaltete die durch LIFEx generierte radiomische Texturanalyse. Basierend auf diesen Daten erfolgte die Auswertung, beginnend mit der Erstellung von Heatmaps zur Darstellung von Korrelationen zwischen verschiedenen Bildmerkmalen, gefolgt von Boxplots zur Visualisierung der Verteilungen dieser Merkmale. Untersuchte Parameter waren unter anderem das Volumen des Primärtumors (in ml und Voxel), die Morphologie des Tumors (kugelig, spikulär), SUVmin/mean/max und das TLG. Um eine Vergleichbarkeit der Parameter zu gewährleisten, erfolgte eine Quantilsnormalisierung der Boxplots.

4 Ergebnisse

4.1 Überlebenszeitanalyse

4.1.1 Remissionsstatus- und tumorstadiumabhängiges Überleben

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Remissionsstatus der jeweiligen Tumorerkrankten verglichen. Dabei wurde zwischen kompletter Remission (CR), Teilremission (PR), Erkrankungen, die durch die Therapie unverändert blieben (NC) und dem Progress (PD) unterschieden. Die Cox-Regression (Tabelle 4) zeigt, dass der sekundäre Endpunkt (Tod) signifikant häufiger bei NC und PD erreicht wurde. Hier zeigt sich ein Hazard-Ratio von 4 ($p=0,004$) bei NC und ein Hazard-Ratio von 10,64 ($p<0,001$) bei PD.

Tabelle 4: Cox-Regression des Remissionsstatus des Primarius

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)
PritRemiStat	CR	13 (100.0)	-
	PR	81 (100.0)	2.27 (0.90-5.73, $p=0.081$)
	NC	44 (100.0)	4.00 (1.54-10.40, $p=0.004$)
	PD	62 (100.0)	10.64 (4.16-27.22, $p<0.001$)

Auch die Abbildung 20 der Überlebenskurven in Abhängigkeit des Remissionsstatus des Primarius zeigt ein erwartbares Ergebnis. Erkrankte mit einer kompletten Remission leben signifikant länger als die anderen Patienten. Mithilfe des log-rank Tests wurde ein p-Wert von $<0,0001$ ermittelt. Dieses Ergebnis war zu erwarten und zeigt, dass die klinischen Daten plausibel erfasst wurden.

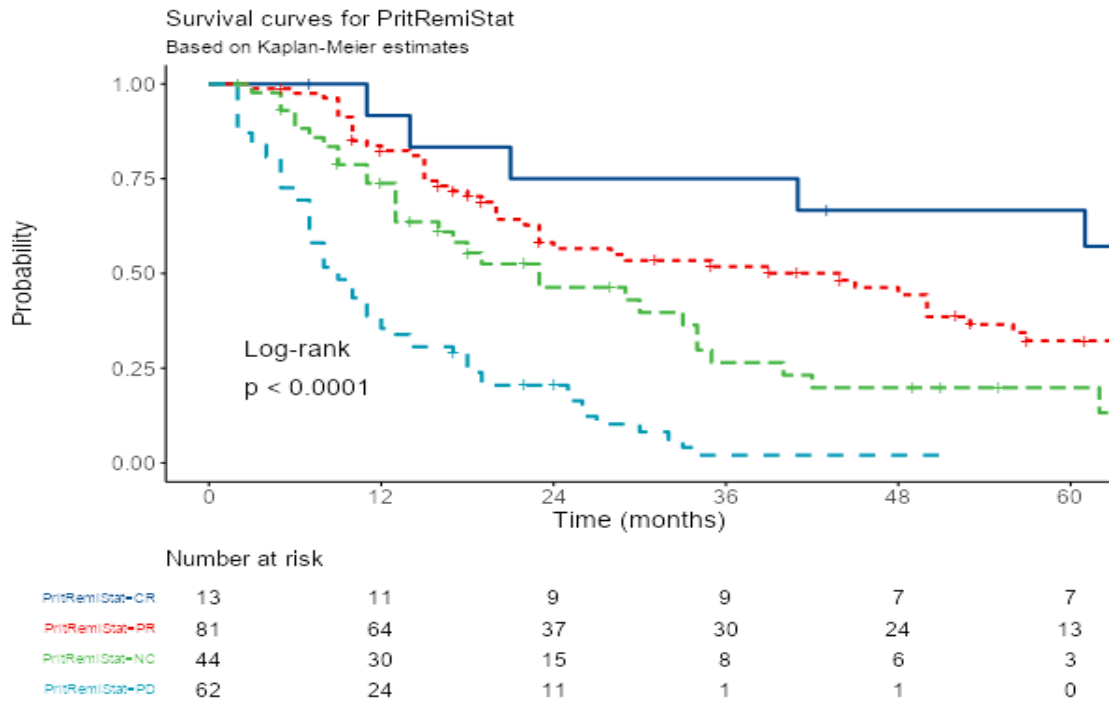


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven der Remissionsstatus

Die in dieser Arbeit untersuchten Tumore waren alle dem Stadium III nach UICC zugeordnet. Dieses Stadium lässt sich noch in drei Untergruppen aufteilen. Nach Testung dieser Daten zeigte sich im log-rank Test in Abbildung 21 keine Signifikanz ($p=0,59$).

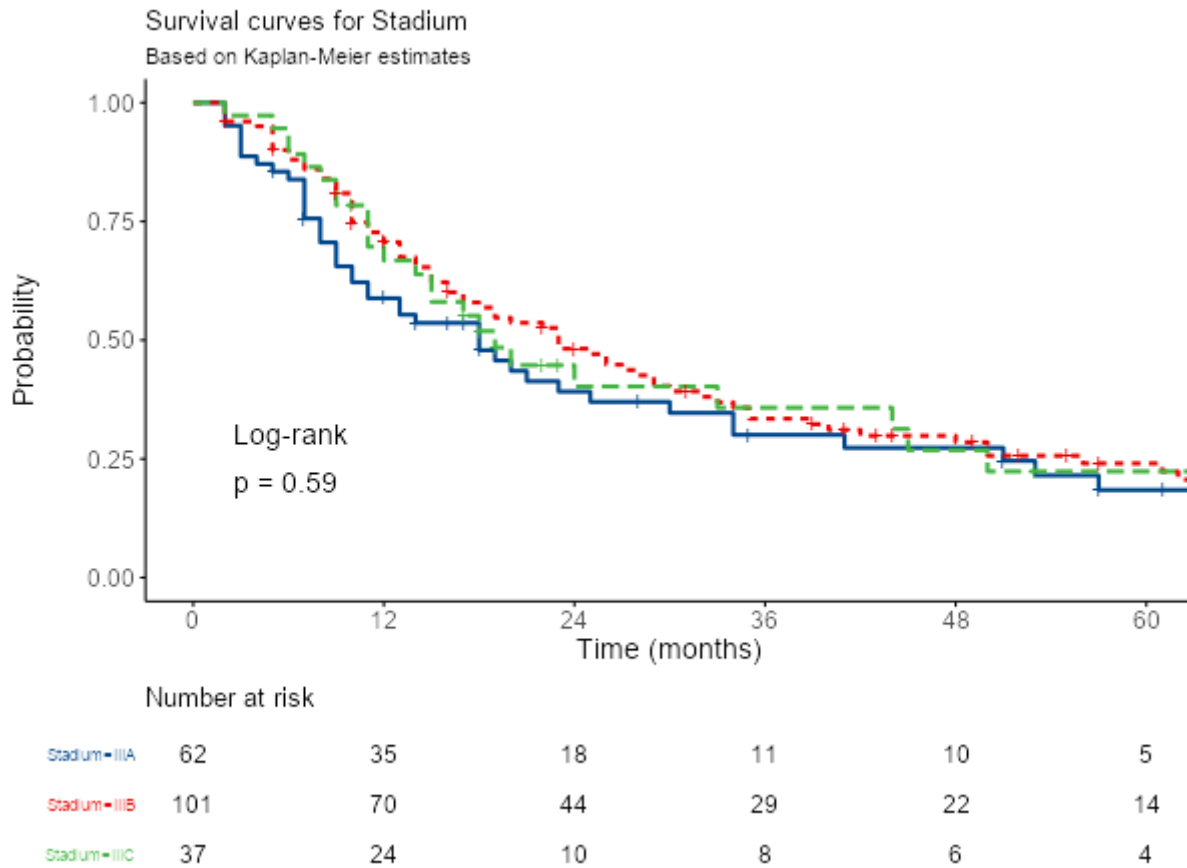


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven der Untergruppen des UICC-Stadiums III

Bei der Analyse der cT-Stadien in dichotomer Auftrennung (Abbildung 22) konnte keine Korrelation mit der Gesamtüberlebenszeit dargestellt werden. Es wurden die beiden Gruppen cT1, cT2 und cT3, cT4 gebildet. Der p-Wert lag im log-rank Test bei 0,5.

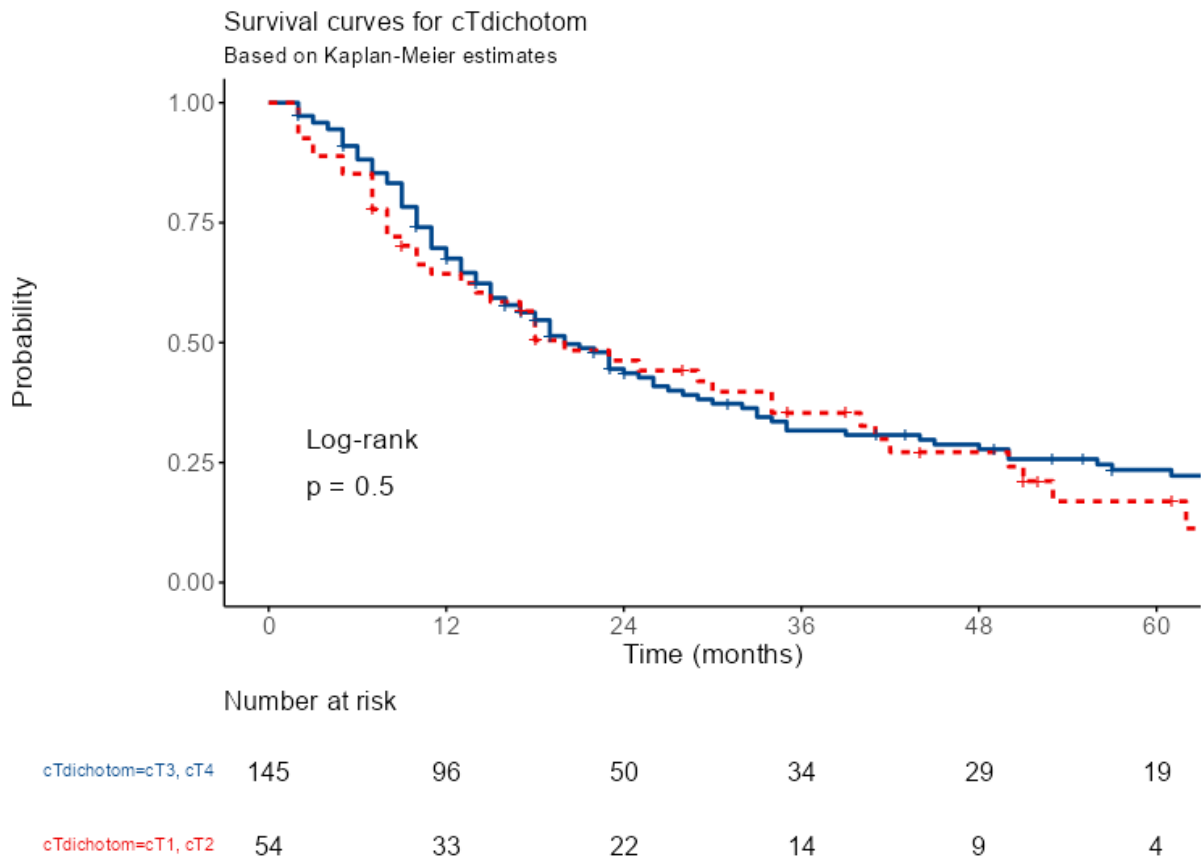


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten cT-Stadien

4.1.2 Bestrahlungsparameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit

Bei leitliniengerechter Therapie bekommen NSCLC-Erkrankte eine Radiochemotherapie. Diese Therapie wird unterschiedlich gut vertragen und muss bei starken Nebenwirkungen auch angepasst werden. Bei starken Strahlenschäden durch die Strahlentherapie kann es durchaus vorkommen, dass die Gesamtdosis der Bestrahlung reduziert, oder die Bestrahlung ganz unterlassen werden muss. In der Auswertung wurden hier drei Gruppen gebildet: eine Gruppe, die die volle geplante Strahlendosis erhalten hatte, eine Gruppe mit reduzierter Dosis und eine Gruppe, bei der die Bestrahlung abgebrochen werden musste. Nach log-rank-Testung und einem ermitteltem p-Wert von 0,00074 lässt sich die Wichtigkeit der vollen Dosis und der dosisabhängigen Wirkung der Bestrahlung auf das Überleben verdeutlichen. Dies zeigt die Abbildung 23.

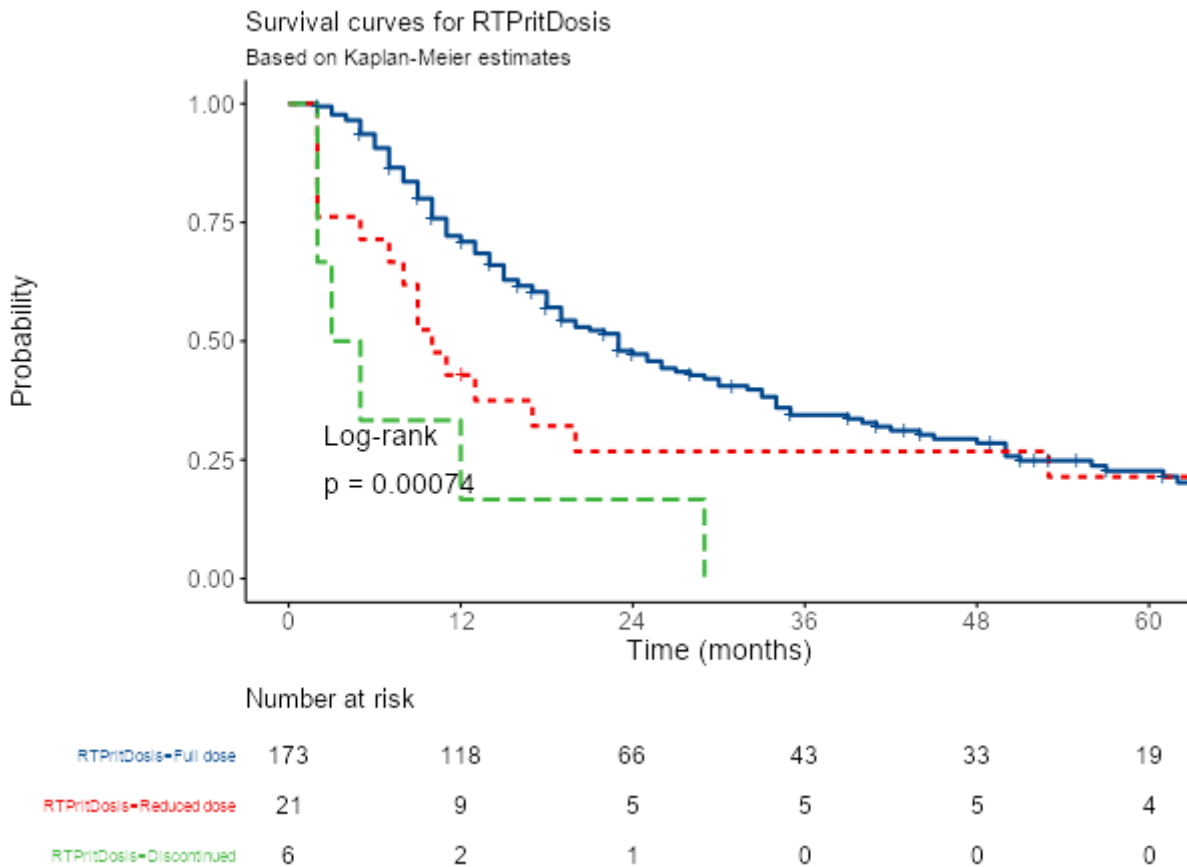


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven der drei gebildeten Gruppen der Bestrahlungsdosis

Bildet man den Mittelwert aller Gesamtstrahlendosen, die die Erkrankten erhalten haben, so ergibt sich ein Wert von 60,4 Gy. Nutzt man nun diesen, um das Kollektiv in zwei Gruppen zu teilen so zeigt sich, dass die Patienten, die eine Strahlendosis von über 60,4 Gy erhalten hatten, ein deutlich längeres Überleben hatten (Abbildung 24).

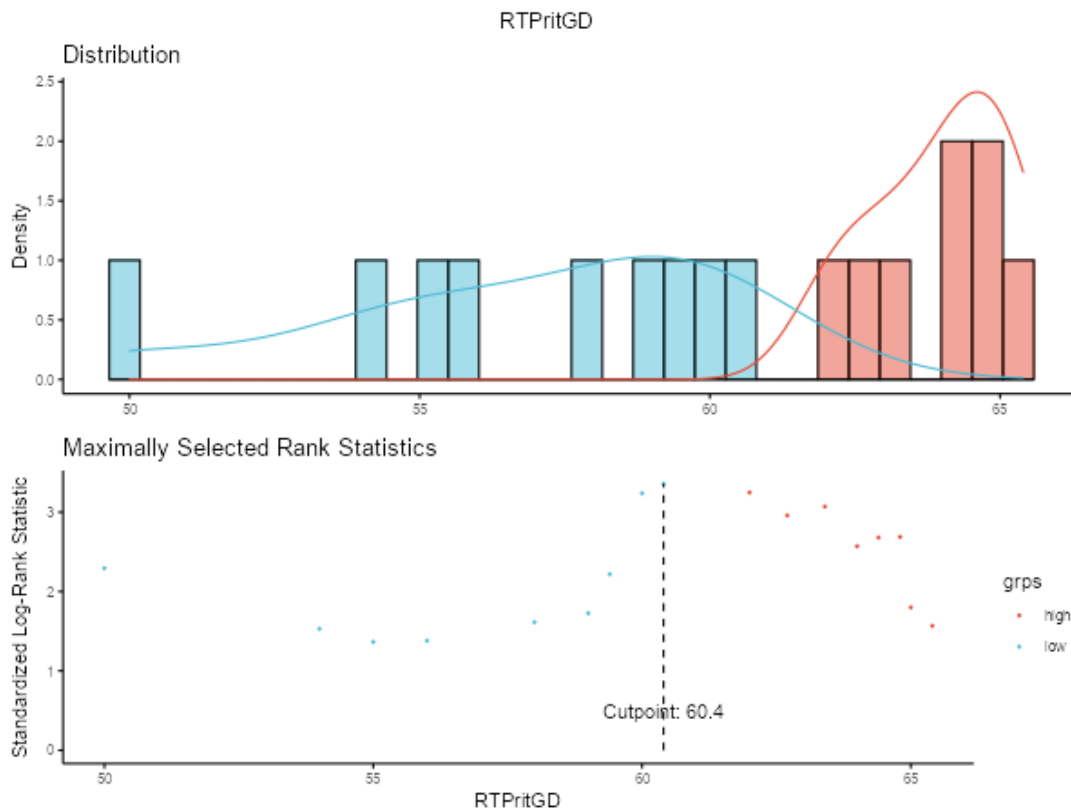


Abbildung 24: Bestimmung des Schwellenwertes der Gesamtstrahlendosis

In der Bestrahlungsplanung werden die GTVs bestimmt und entsprechen dem Volumen des Primärtumors. Vergleicht man alle Volumina der Primärtumore miteinander, lässt sich ein Cutpoint von 69 cm³ berechnen (Abbildung 25).

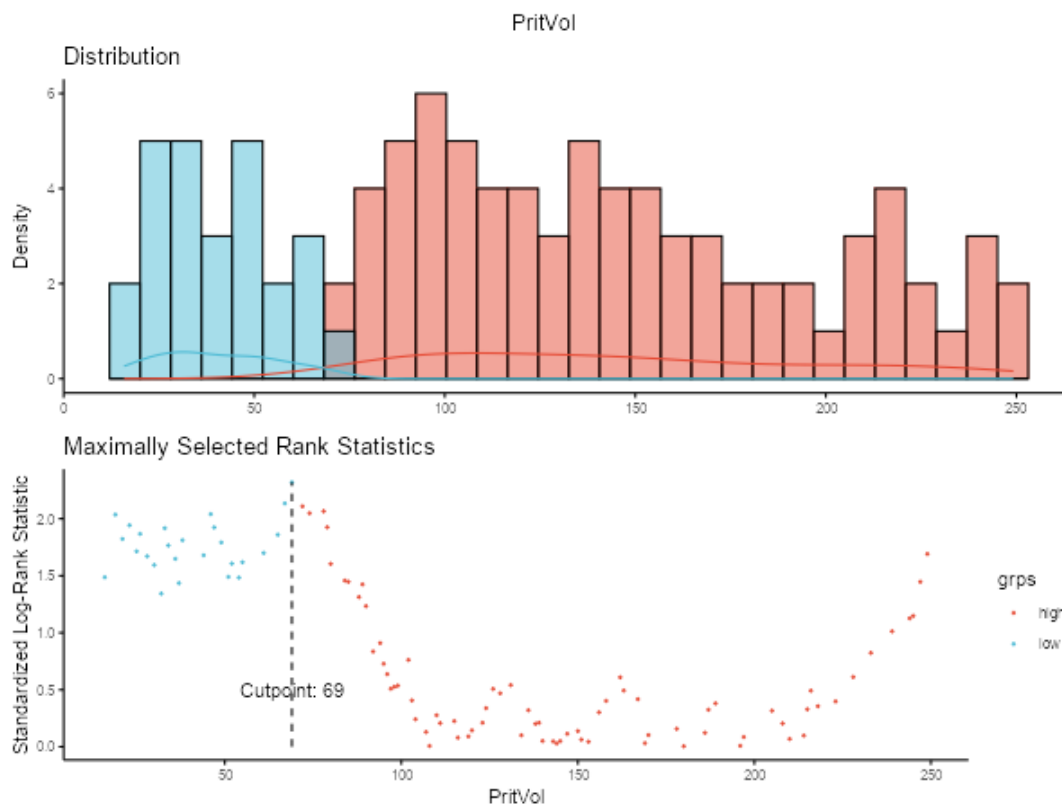


Abbildung 25: Schwellenwertbestimmung des Primärtumorvolumens

Mithilfe dieser Darstellung lässt sich eine Gruppe mit einem Tumorvolumen größer 69 cm³ und kleiner als 69 cm³ bilden. Vergleicht man die beiden Gruppen in Bezug auf das Überleben, ist deutlich zu erkennen, dass das Überleben vom Tumorvolumen abhängt (Abbildung 26). Je größer das Tumorvolumen des Primärtumors ist, desto schlechter ist das Überleben. Nach Durchführung einer Cox-Regression (Tabelle 5) ließ sich aber keine statistische Signifikanz nachweisen.

Tabelle 5: Cox-Regression des primären Tumorvolumen bzw. GTV/MTV

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)	HR (Multivariable)
PritVol	Mean (SD)	130.4 (110.2)	1.00 (1.00-1.00, p=0.492)	1.00 (1.00-1.00, p=0.492)

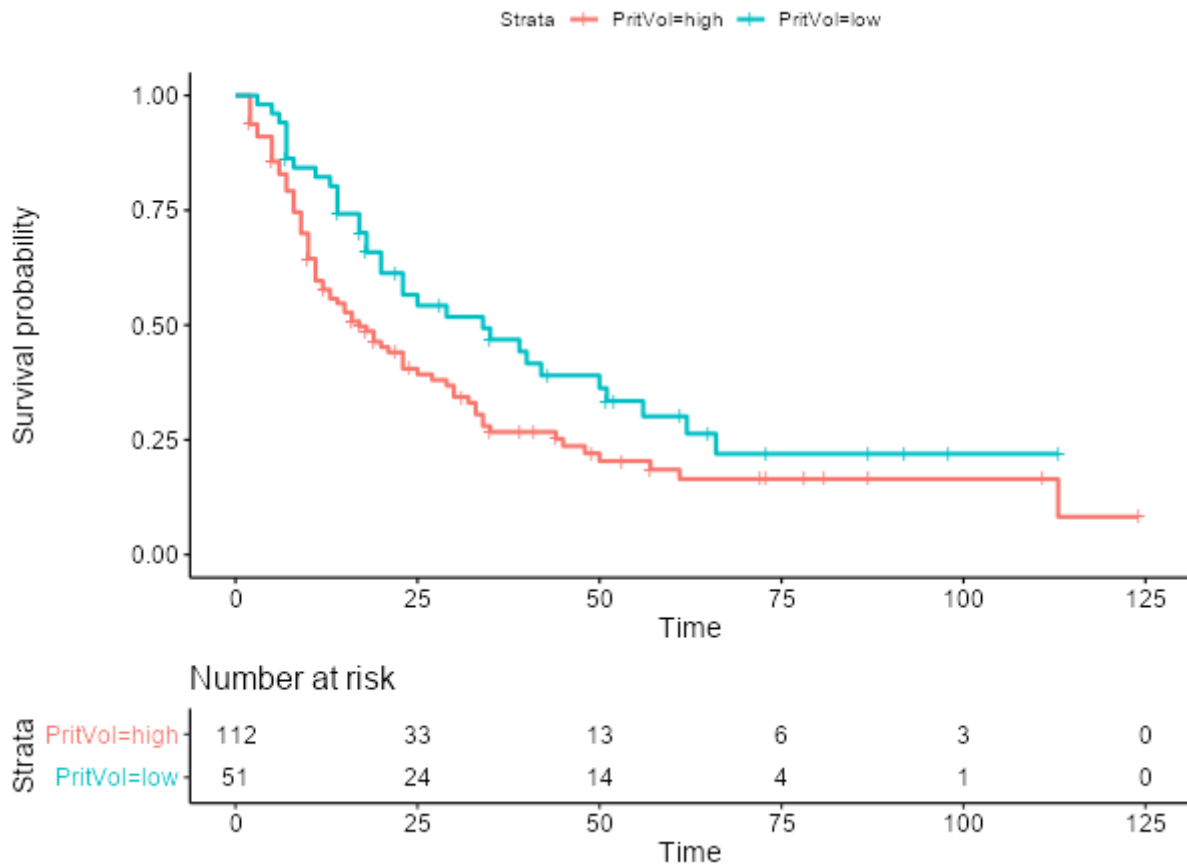


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten Primärtumorvolumen

Auch zeigte die Cox-Regression in Tabelle 6, dass die Tage der Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat. Sowohl bei der univariablen als auch bei der multivariablen Analyse ergab die Hazard-Ratio einen Wert von 1 und einen p-Wert > 0,05. In der Berechnung wurde ein Cutpoint von 49 Bestrahlungstage errechnet. Die Abbildung 27 zeigt die Verteilung.

Tabelle 6: Cox-Regression der Bestrahlungsdauer [in Tage] des Primarius

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)	HR (Multivariable)
RTPritTage	Mean (SD)	43.1 (10.7)	0.99 (0.97-1.00, p=0.148)	0.99 (0.97-1.00, p=0.148)

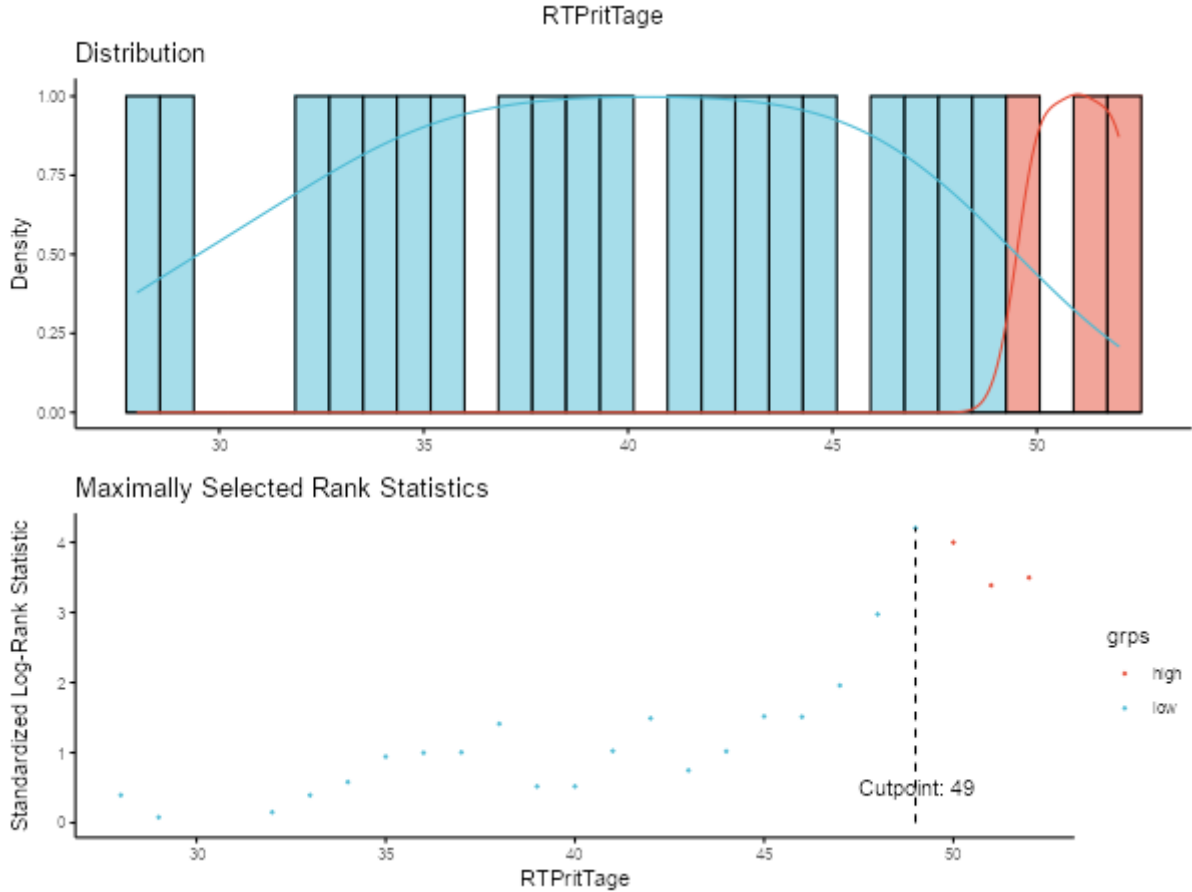


Abbildung 27: Schwellenwertbestimmung der Bestrahlungsdauer in Tagen

4.1.3 Weitere klinische Parameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit

4.1.3.1 Raucherstatus in Korrelation zur Überlebenszeit

Es wurde zwischen vier Gruppen unterschieden: Nieraucher, Aktivraucher, Exraucher, die nach Diagnose aufgehört haben, und Exraucher, die schon vor der Erstdiagnose der Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufgehört haben. Hier konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Der Log-rank-Test ergab einen p-Wert von 0,14. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Abbildung 28 dargestellt.

Von den 193 Patienten haben 151 in ihrem bisherigen Leben geraucht. Hieran kann man erkennen, dass Rauchen einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung von Lungentumoren ist.

Tabelle 7: Cox-Regression des Raucherstatus

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)
RauchStat	Never	42 (100.0)	-
	Quit for therapy	32 (100.0)	0.86 (0.51-1.43, p=0.557)
	Quit previously	69 (100.0)	1.18 (0.76-1.84, p=0.461)
	Active smoker	50 (100.0)	0.70 (0.42-1.15, p=0.159)

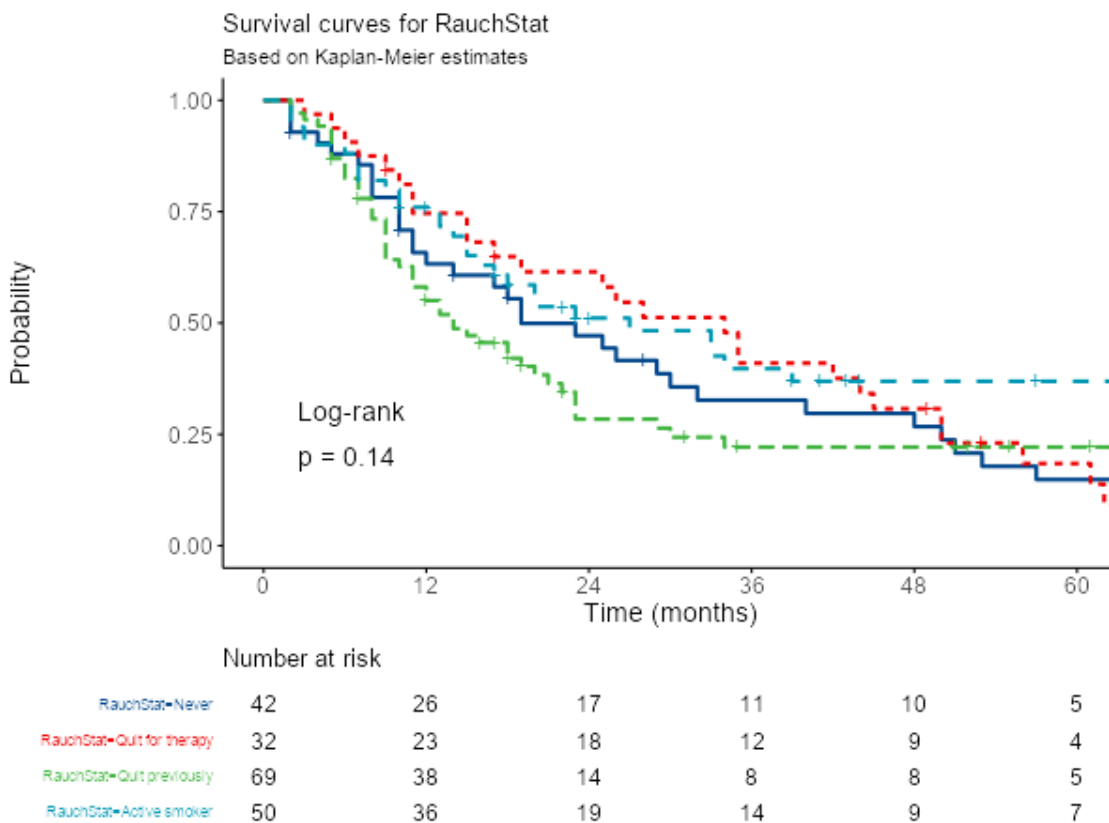


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven der Raucherstatus

4.1.3.2 Korrelation zwischen der Gesamtüberlebenszeit und der Tumorhistologie

In der Untersuchung wurde das NSCLC in drei histologische Untergruppen eingeteilt. Das Adenokarzinom (Adeno), das Plattenepithelkarzinom (SCC) und den nicht subklassifizierten (NOS). In der Log-rank Testung wurde ein p-Wert von 0,4 erreicht, weshalb man keine Korrelation zwischen dem histologischen Typ des NSCLC in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit anstreben darf. Anteilig ist das Plattenepithelkarzinom in dieser Untersuchung am größten mit 92 von 200 Patienten.

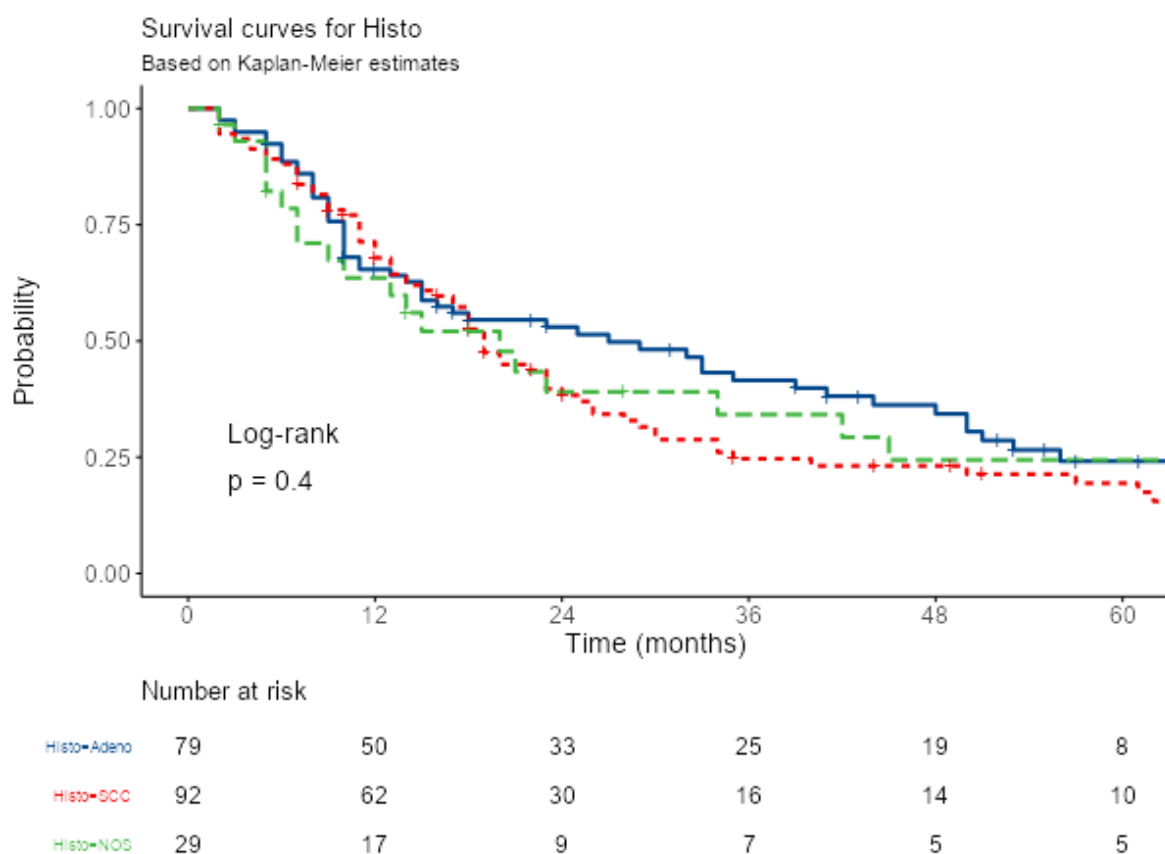


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven der verschiedenen histologischen Untergruppen des NSCLCs

4.1.3.3 Karnofsky-Index

In der Analyse der klinischen Daten wurden für alle Patienten der Karnofsky-Index bestimmt. Dieser ermöglicht eine schnelle Einordnung in die jeweilige Gruppe, inwieweit der Patient eingeschränkt ist. Alle diese Indices wurden vor Beginn der Radiochemotherapie erhoben. Der Karnofsky-Index umfasst nicht nur die Kontrolle der Lungenfunktion bei Lungenkrebspatienten, sondern eine viel größere Menge an Einflussfaktoren auf den Allgemeinzustand der jeweiligen Patienten. Der Allgemeinzustand der jeweiligen Patienten ist ausschlaggebend dafür, welche Therapie dem Patienten angeboten werden kann. Auch kann eine Reduktion des Allgemeinzustandes zu einem Therapieabbruch führen. [49] Im klinischen Alltag wird auch die Einteilung der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) verwendet. Dieser ist etwas ungenauer als der Karnofsky-Index, da in Bezug auf die Einschränkungen der Patienten in geringerem Maße differenziert wird.

In der durchgeführten Analyse zeigte sich, dass der Karnofsky-Index ein hochsignifikanter prädiktiver Wert für die Prognose der Überlebenszeit ist. Je schlechter der Karnofsky-Index bei Beginn der Therapie ist, desto geringer ist die Überlebenszeit der jeweiligen Person (Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven der Karnofsky-Indices Abbildung 30). Im Log-rank Test, ergab sich ein p-Wert < 0,001.

Ergebnisse

Tabelle 8: Log-rank Test des Einflusses des Karnofsky-Indexes auf die Überlebenszeit

Analysis of the differences

Test	χ^2	df	p
Log-rank	143	5	< .001

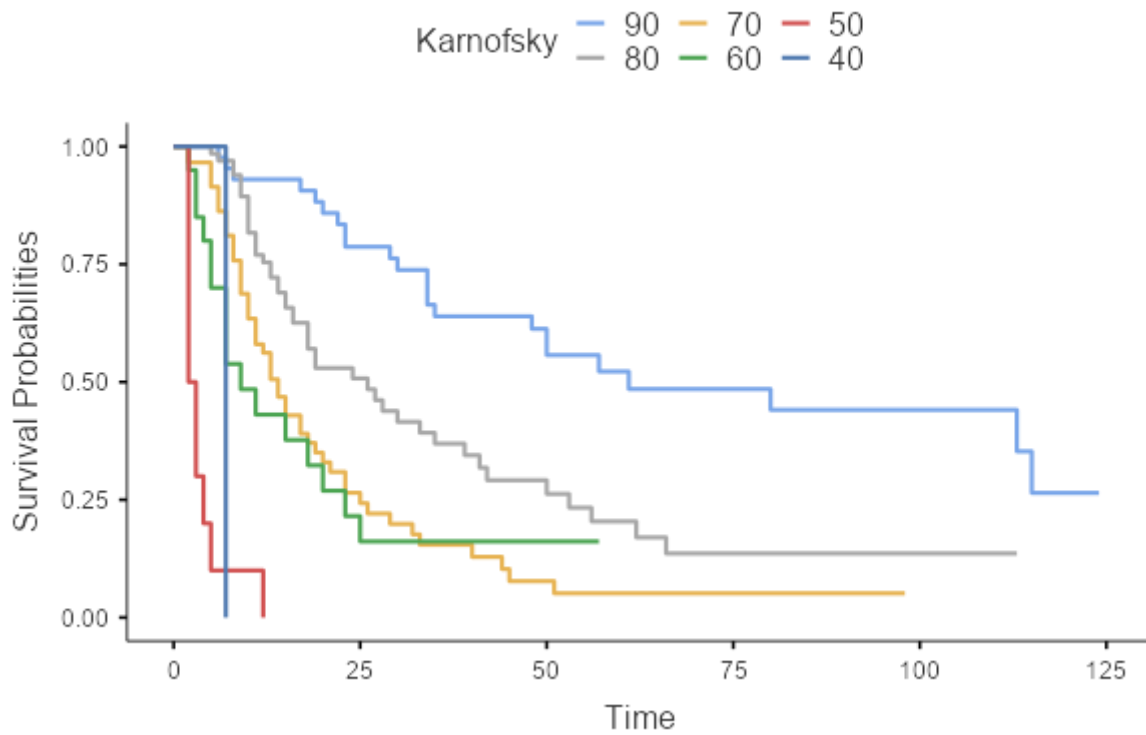


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven der Karnofsky-Indices

4.1.3.4 *Patientenalter und Geschlecht*

In der Analyse des Alters und des biologischen Geschlechtes fiel auf, dass das Alter hochsignifikant mit der Gesamtüberlebenszeit korreliert. Dagegen gibt es keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit des biologischen Geschlechts (Tabelle 10, Abbildung 33).

In der Cox-Regression zur Beurteilung des Einflusses des Patientenalters auf die Überlebenszeit in Tabelle 9, ist sowohl die univariabel als auch die multivariable Analyse signifikant. In beiden Untersuchungen erhalten wir einen p-Wert von < 0,001.

Tabelle 9: Cox-Regression: Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)	HR (Multivariable)
Age	Mean (SD)	65.5 (9.8)	1.04 (1.02-1.05, p<0.001)	1.04 (1.02-1.05, p<0.001)

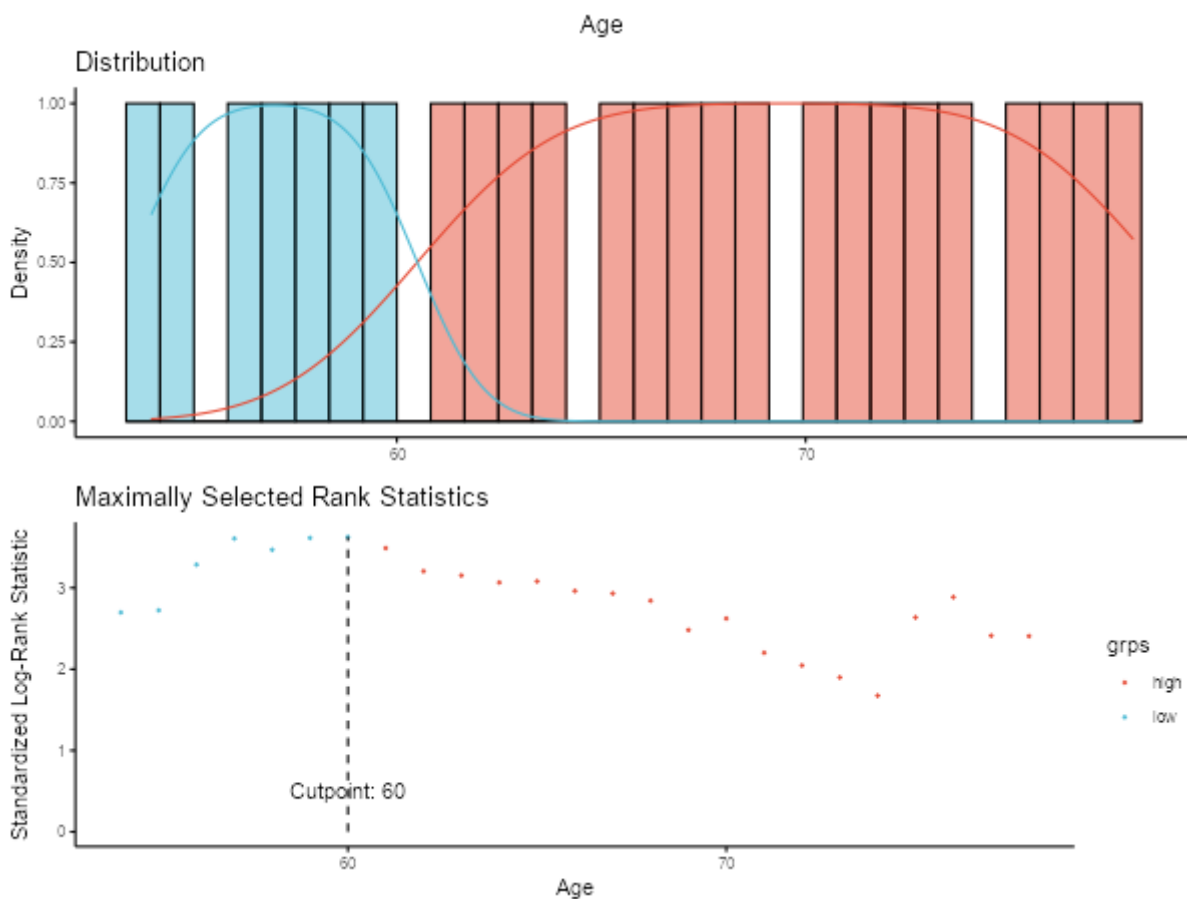


Abbildung 31: Schwellenwertbestimmung des Patientenalters

Als Schwellenwert des Erkrankungsalter wurde das 60. Lebensjahr ermittelt. Teilt man die Studienkohorte nun in zwei Gruppen (≤ 60 . Lebensjahr und ≥ 60 . Lebensjahr), so ergibt sich die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 32.

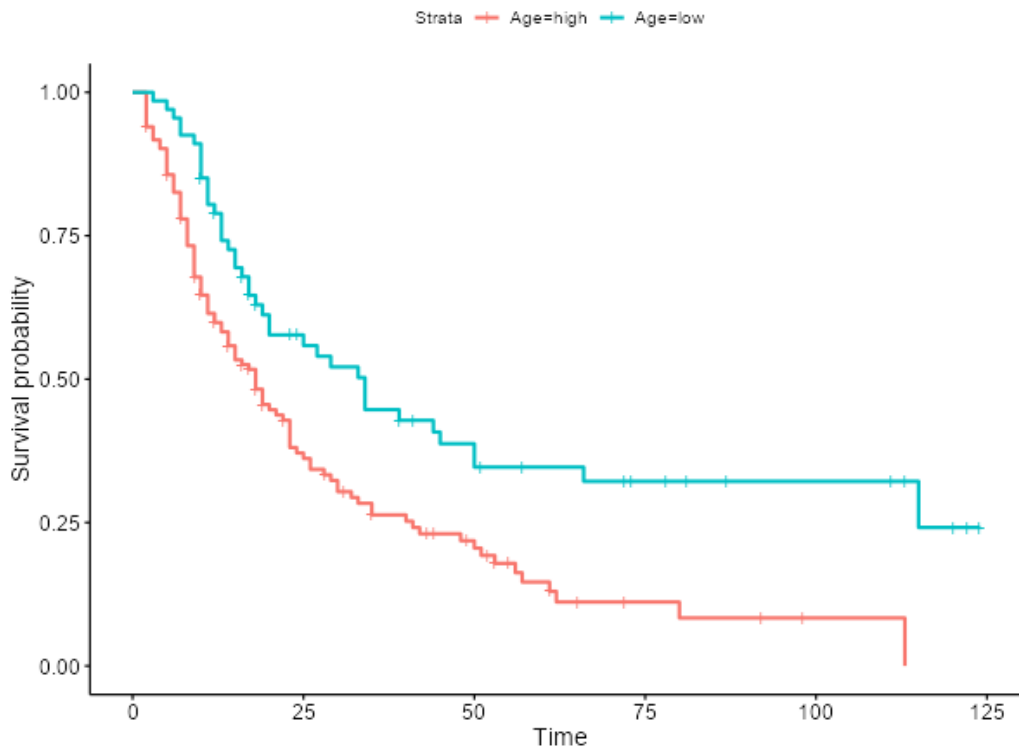


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven der dichotom aufgeteilten Altersgruppen

In der untersuchten Kohorte waren 133 Männer und 67 Frauen. Dies entspricht den aktuellen Untersuchungen, dass noch ca. doppelt so viele Männer als Frauen an einem NSCLC erkranken. Eine biologische Geschlechterabhängigkeit im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit kann nicht beobachtet werden. Die statistische Testung ergab einen p-Wert von 0,217, welcher für keine Signifikanz spricht.

Tabelle 10: Log-rank Test: Einfluss des Geschlechtes auf die Überlebenszeit

Analysis of the differences

Test	χ^2	df	p
Log-rank	1.53	1	0.217

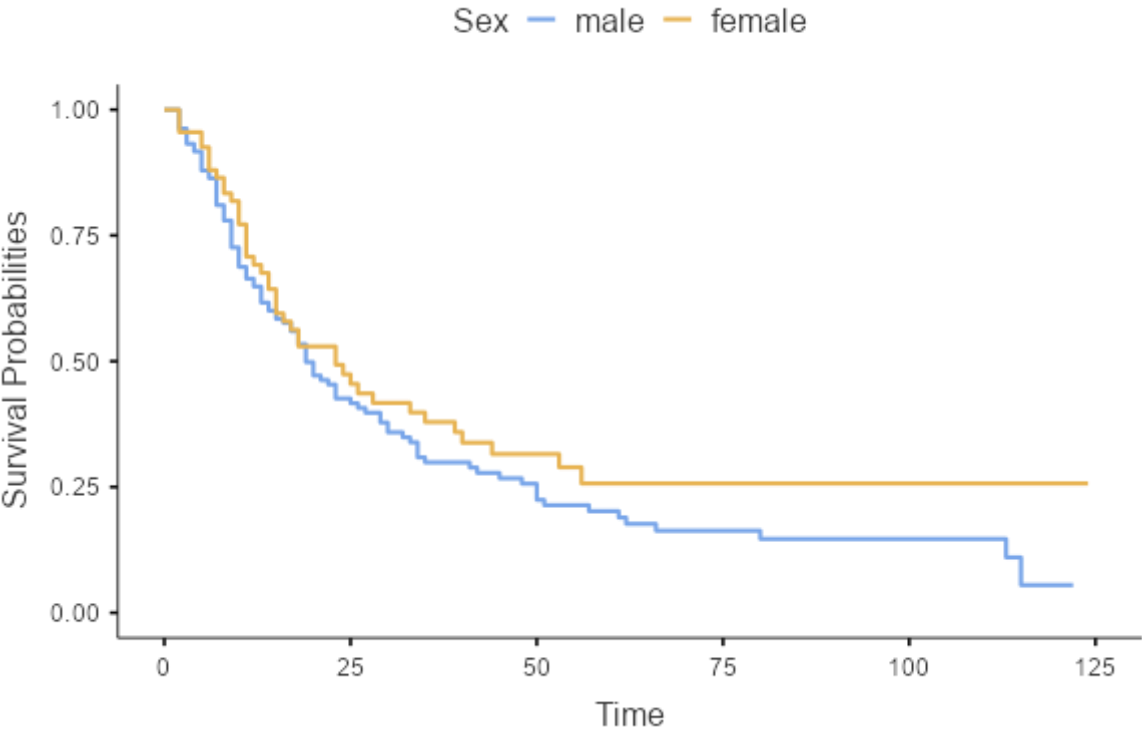


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve der beiden biologischen Geschlechter

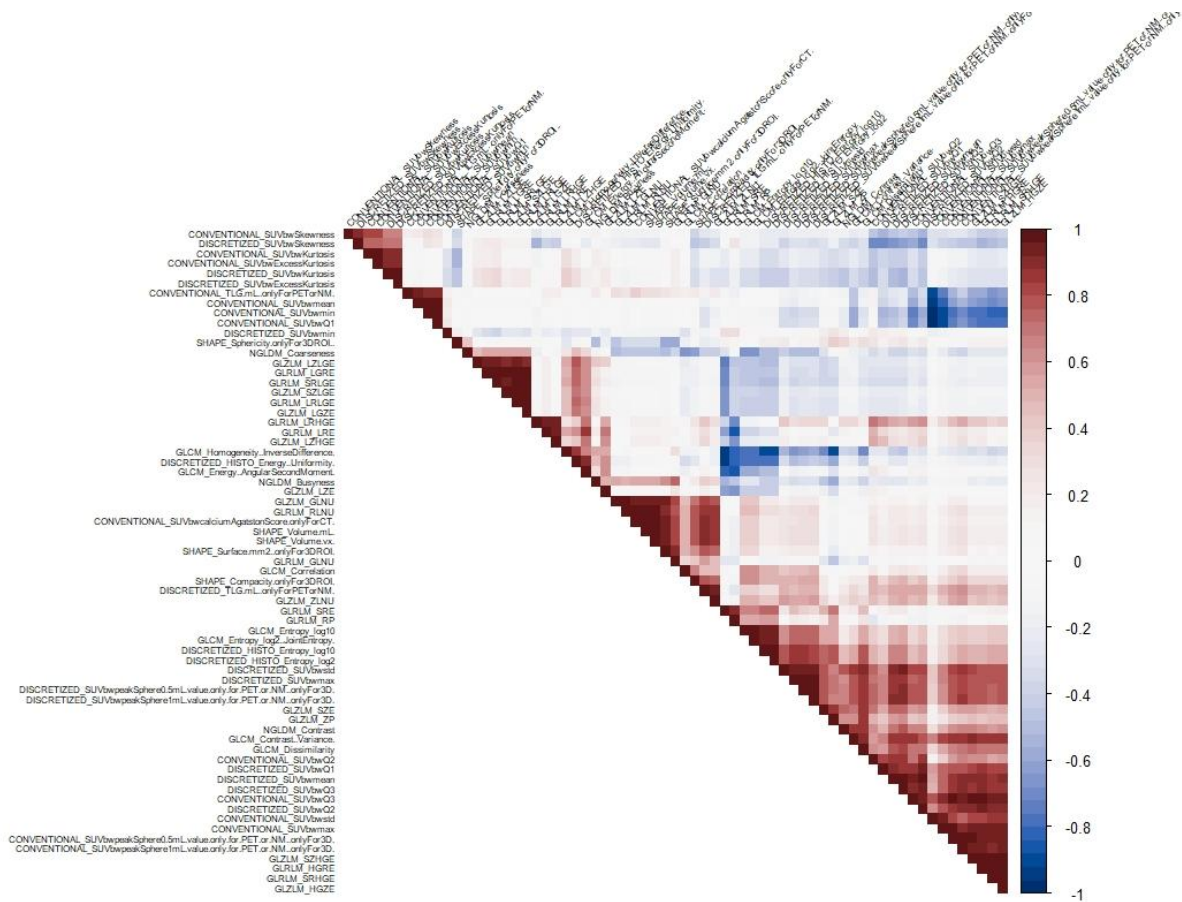


Abbildung 35: Heatmap aller radiomischen Bildmerkmale nach Pearson

Um die Daten der Texturanalyse miteinander vergleichen zu können, müssen diese angepasst werden. Der Grund hierfür liegt in der Heterogenität und Streuung der Daten, sowie daran, dass die unterschiedlichen Daten unterschiedlichste Einheiten haben. Damit alle gewonnenen Daten verglichen werden können, muss man die Werte mithilfe der Software RadAR anpassen. Die Durchführung dieser Anpassung wurde im methodischen Teil, Durchführung der „Radiomic Analysis with R“ (RadAR), beschrieben. Nach Anpassung der Daten erhält man eine Auswertung, die durch sogenannte Box-Plots dargestellt werden kann. Hiermit lassen sich die verschiedenen Gruppen in Bezug zu einem Bildwert darstellen und die Häufigkeitsverteilung der Merkmale schnell erfassen. [45] Die Häufigkeitsverteilung wird wie folgt dargestellt: Ein dicker Balken stellt den Median dar, der deutlich weniger anfällig für Streuwerte ist. Meist liegt der Median in einem Rechteck. Die untere Begrenzung des Rechtecks stellt das 1. Quartil. Das bedeutet, dass 25 % der Werte kleiner als dieses und 75 % größer als das 1. Quartil sind. Die obere Begrenzung zeigt das 3. Quartil. Von diesem ausgehend sind 25 % größere und 75 % kleinere Werte. Für die Analyse wurden folgende Bildmerkmale genauer betrachtet: das Volumen in Milliliter, das auch MTV genannt wird, und Voxel, die Kugelform des Tumors, das SUV (min/mean/max) und das TLG im PET-Scan.

Die Bildmerkmale wurden mithilfe von RadAR so transformiert, dass diese hinsichtlich ihrer statistischen Eigenschaften dargestellt werden können. Im Folgenden wurden die besagten Bildmerkmale mithilfe von Box-Plots dargestellt. Betrachtet man die beiden Probandengruppen Verstorbene (1) und Überlebende (0) in der Abbildung 36, so fallen auf den ersten Blick keine signifikanten Abweichungen auf.

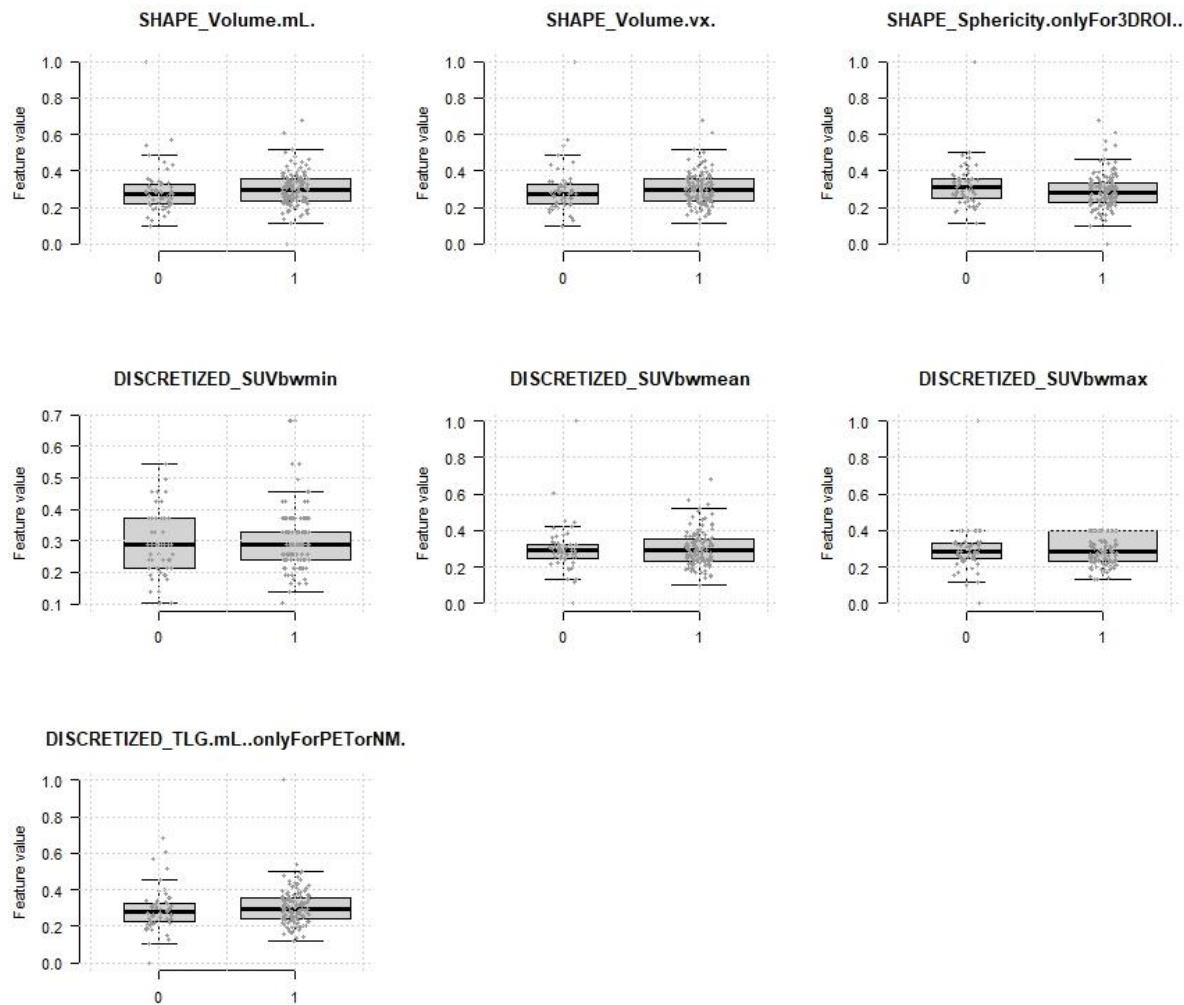


Abbildung 36: Boxplots der jeweiligen radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit vom Überlebensstatus

Tabelle 11: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des Überlebensstatus

Wilcoxon-Test für Überlebensstatus	
p-Wert	>0,05

Durch den Wilcoxon-Test, Tabelle 11, können die Mediane der jeweiligen Gruppen auf ihre Signifikanz geprüft werden. [45] Dieser ergab, dass hier keine Signifikanz vorliegt ($p > 0,05$). Die Nullhypothese, die sagt, dass kein Unterschied der beiden Gruppen bestehe, muss angenommen werden.

Als nächstes wurden die verschiedenen Remissionsstatus untersucht, ob mithilfe der radiomischen Bildmerkmale eine Vorhersage hierüber getroffen werden kann. Die dazugehörigen Boxplots sind in Abbildung 37 dargestellt.

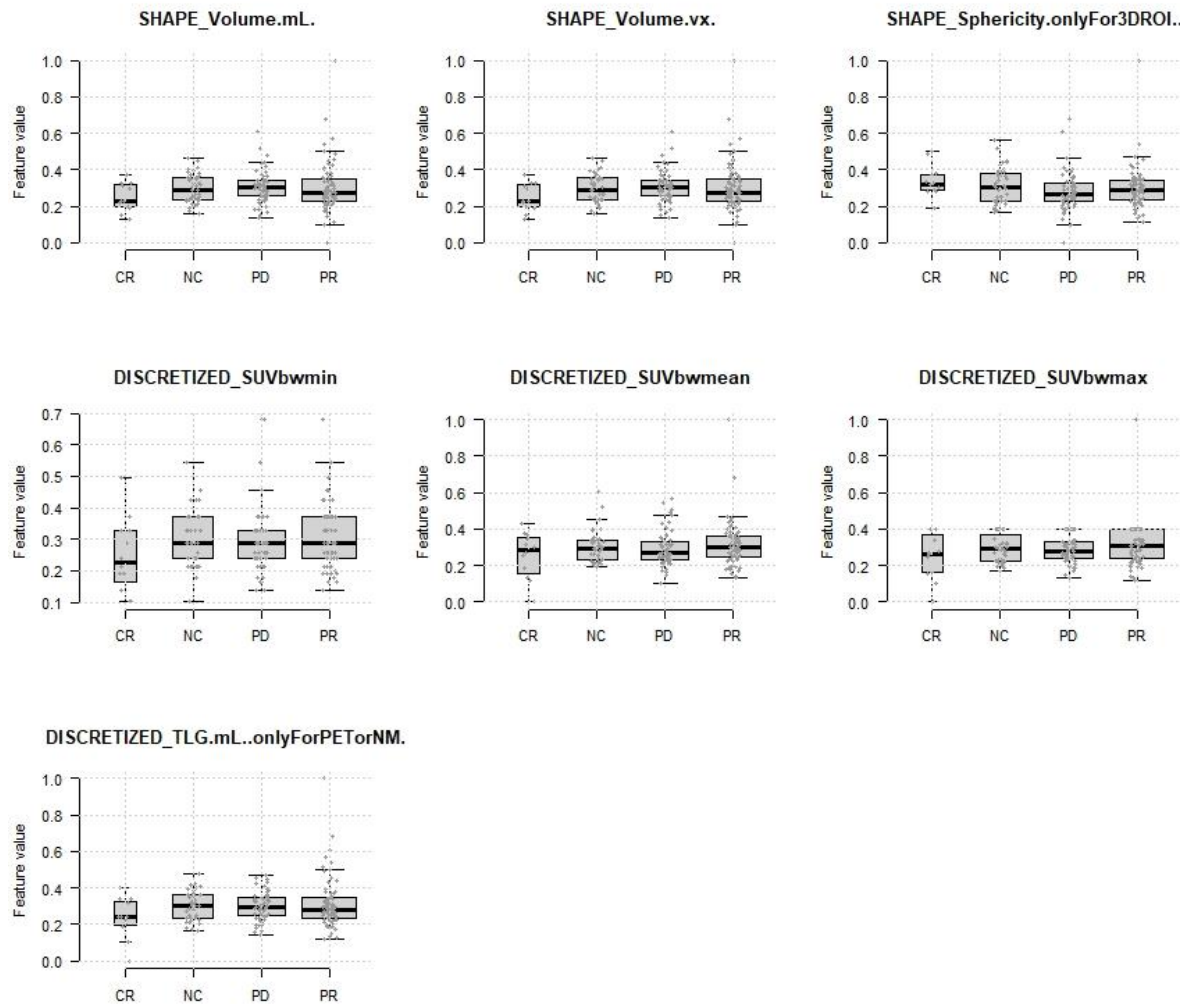


Abbildung 37: Boxplots der Bildmerkmale in Abhängigkeit von den Remissionsstatus

Tabelle 12: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse der Remissionsstatus

Kruskall-Wallis Test	
p-Wert	>0,05

Aufgeteilt wurden die Remissionstatus in komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Veränderung (NC) und Progress (PD). Große Unterschiede lassen sich auch hier nicht auf den ersten Blick feststellen, weshalb eine weitere Analyse durchgeführt wurde. Da es sich hierbei um mehrere Gruppen handelt, kann hierfür nicht der Wilcoxon-Test angewendet werden. Bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen wird hierfür der Kruskal-Wallis-Test verwendet. [45] Dieser zeigte in der Auswertung, dass keine Signifikanz ($p > 0,05$) vorliegt und keine Vorhersage über den Remissionsstatus getroffen werden kann (Tabelle 12).

Um eventuell einen größeren Unterschied zu erzielen, wurde im Anschluss eine Dichotomie durchgeführt. Aus den vier Gruppen wurden die beiden Gruppen, Patienten mit einer kompletten Remission (CR) und die andere mit den Übrigen (Others), gebildet. Die in Abbildung 38 dargestellten Boxplots konnten dadurch generiert werden.

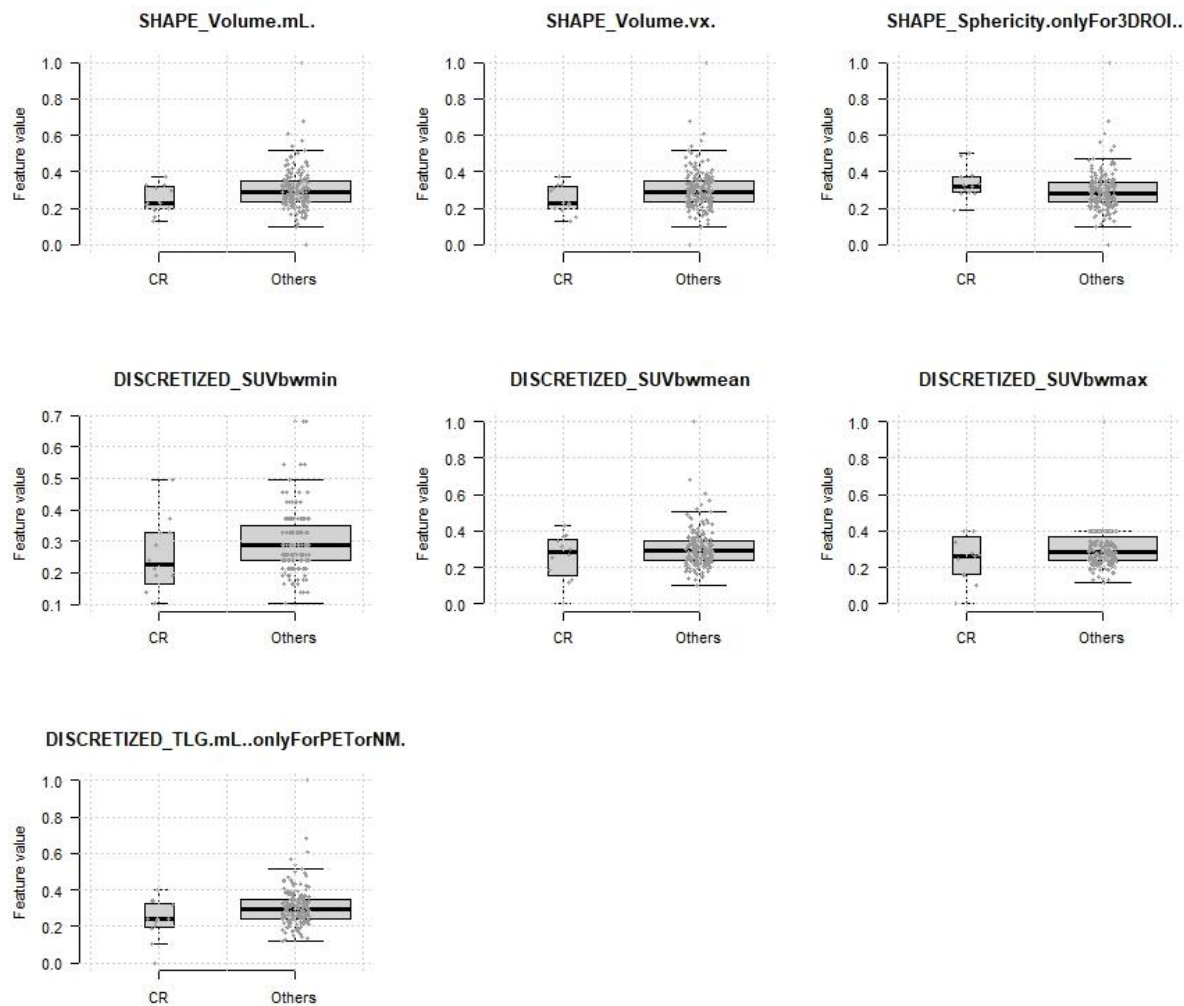


Abbildung 38: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit von der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus

Tabelle 13: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des dichotomen Remissionsstatus

Wilcoxon-Test	
p-Wert	>0,05

Auch hier sahen die Mediane auf den ersten Blick sehr ähnlich aus. Da hier wieder nur zwei Gruppen betrachtet wurden, wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Dieser zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$; Tabelle 13).

Als nächstes wurden die Tumorstadien auf deren Tendenz zu den jeweiligen PET-Bildwerten untersucht. Die Tumorstadien werden nach UICC eingeteilt. In dieser Analyse wurden nur Patienten des Stadium III nach UICC berücksichtigt. Dieses lässt sich weiter in die drei Untergruppen IIIA, IIIB und IIIC einteilen (Abbildung 39).

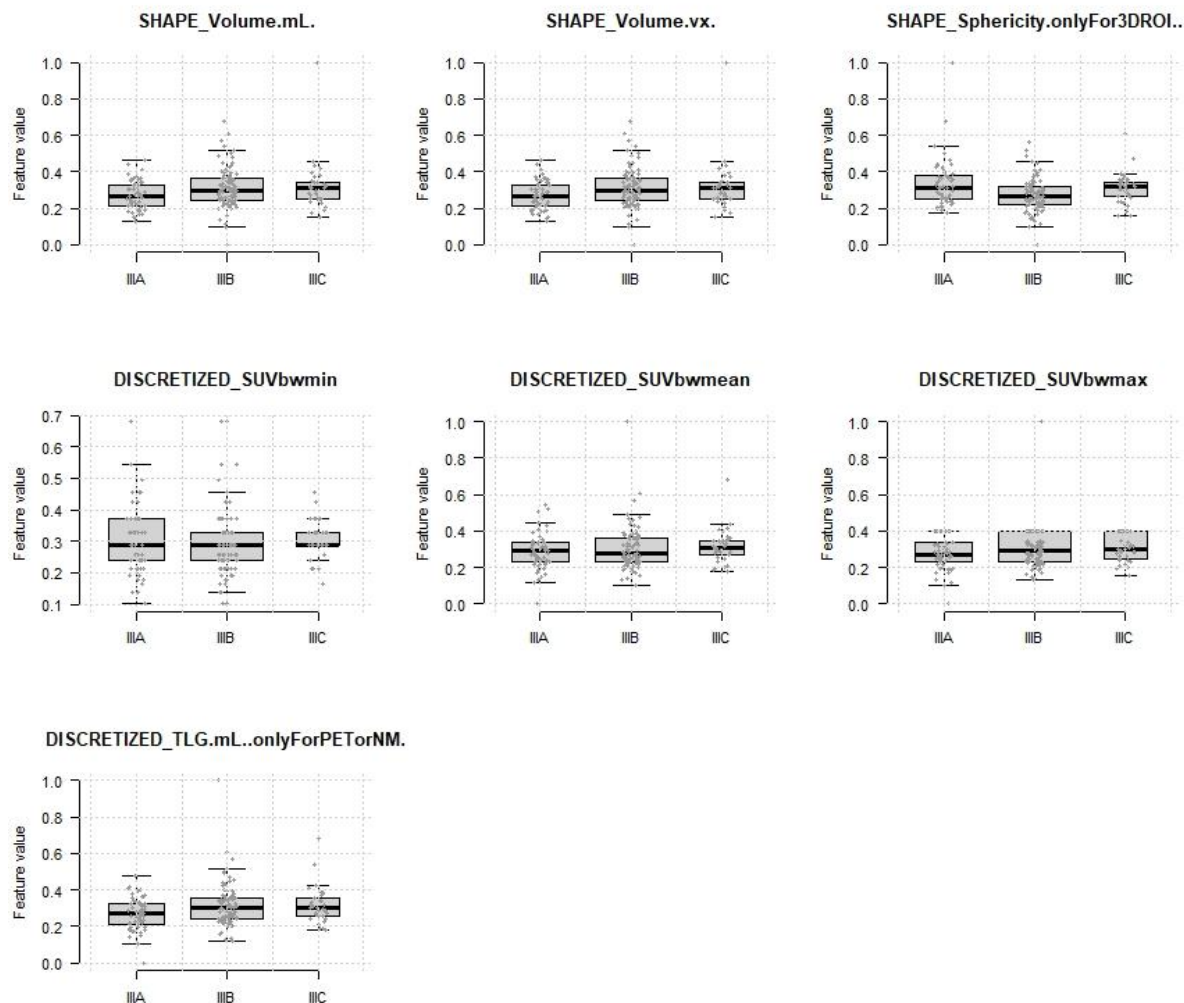


Abbildung 39: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Tabelle 14: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse des UICC-Stadiums

Kruskal-Wallis Test	
p-Wert	>0,05

Auch bei der Betrachtung dieser Boxplots fallen keine extremen Unterschiede der drei Gruppen auf (Tabelle 14). Da es sich nun wieder um mehr als zwei Gruppen handelt, wurde zur Prüfung der Signifikanz der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Dieser bestätigt die Vermutung, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt ($p > 0,05$).

In der Auswertung der klinischen Daten wurde das GTV analysiert. Das GTV beschreibt das primäre Tumolvolumen und stellt, wie in 1.2.2 beschrieben, einen wichtigen Bestandteil der Bestrahlungsplanung dar. Beim Analysieren der primäre Tumorumfänge konnte ein Cutpoint von 69 ml bestimmt werden. Für die statistische Auswertung wurden zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe mit Patienten, die ein Primärtumorumfänge von 69 ml oder weniger hatten (0), und eine Gruppe mit Patienten mit Tumorumfängen von mehr als 69 ml (1). Die Darstellung in Boxplots ist in Abbildung 40 aufgezeigt:

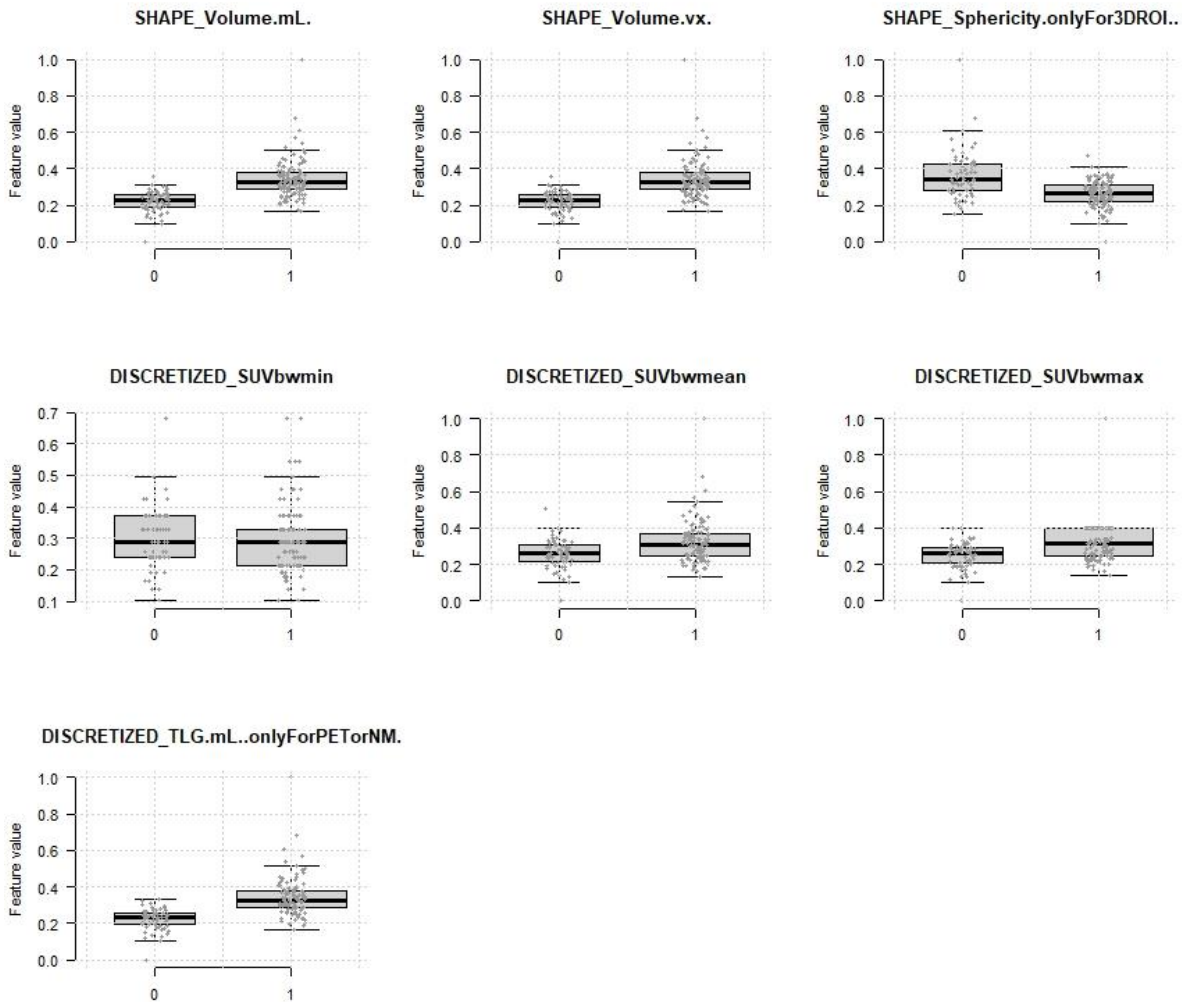


Abbildung 40: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zum dichotom aufgeteilten GTV/MTV

(0 = ≤ 69 ml GTV, 1 = > 69 ml GTV)

Tabelle 15: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse des dichotom aufgetrennten GTV/MTV

Radiomisches Bildmerkmal	p-Wert der jeweiligen Bildmerkmalen	Beschreibung der statistischen Aussage	Median in der Gruppe der GTVs ≥69 cm ³	Median in der Gruppe der GTVs ≤69 cm ³
SHAPE_Volume.mL.	2.4045E-17	Higher in 1	0.11457475	0.02746498
SHAPE_Volume.vx.	2.4045E-17	Higher in 1	0.11457475	0.02746498
GLZLM_GLNU	2.4045E-17	Higher in 1	0.17100298	0.05868722
DISCRETIZED_TLG.mL..onlyForPETorNM.	2.8071E-17	Higher in 1	0.09920847	0.02098033

Ergebnisse

SHAPE_Surface.mm2..onlyFor3DROI.	2.8071E-17	Higher in 1	0.13588549	0.04344569
GLRLM_RLNU	1.0264E-16	Higher in 1	0.12340997	0.03410355
CONVENTIONAL_TLG.mL..onlyForPETorNM.	1.188E-16	Higher in 1	0.80814091	0.79378635
NGLDM_Coarseness	3.3144E-16	Higher in 0	0.05248813	0.1614057
GLZLM_ZLNU	6.4505E-14	Higher in 1	0.10059669	0.02417997
GLRLM_GLNU	1.2654E-12	Higher in 1	0.0857593	0.0283288
SHAPE_Compacity.onlyFor3DROI.	4.3001E-11	Higher in 1	0.41307571	0.22743964
SHAPE_Sphericity.onlyFor3DROI..	1.1132E-08	Higher in 0	0.65809704	0.80617479
GLCM_Entropy_log10	1.1132E-08	Higher in 1	0.8269473	0.68225445
GLCM_Entropy_log2..JointEntropy.	1.1132E-08	Higher in 1	0.8269473	0.68225445
GLCM_Correlation	8.7846E-08	Higher in 1	0.75119177	0.59268146
GLZLM_LZHGE	6.1425E-07	Higher in 1	0.00031417	0.00014097
DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere0.5mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	6.4105E-06	Higher in 1	0.42352187	0.30976864
DISCRETIZED_SUVbwmax	6.9633E-06	Higher in 1	0.43089431	0.30894309
CONVENTIONAL_SUVbwmax	7.4354E-06	Higher in 1	0.06430569	0.04577932
CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere0.5mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	7.4354E-06	Higher in 1	0.11092117	0.0805958
DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere1mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	8.612E-06	Higher in 1	0.41686981	0.29741591
CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere1mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	9.0529E-06	Higher in 1	0.14201765	0.10136601
GLCM_Energy..AngularSecondMoment.	2.3553E-05	Higher in 0	0.00477472	0.01129072
NGLDM_Busyness	6.4897E-05	Higher in 1	0.09769376	0.05303609
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10	9.2138E-05	Higher in 1	0.79317381	0.70650839
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2	9.2138E-05	Higher in 1	0.79317381	0.70650839
DISCRETIZED_SUVbwQ2	0.0001415	Higher in 1	0.22222222	0.17171717
CONVENTIONAL_SUVbwQ2	0.00015804	Higher in 1	0.28428641	0.22010953
GLRLM_LRHGE	0.00020965	Higher in 1	0.01886173	0.01232596
DISCRETIZED_SUVbwmean	0.00027031	Higher in 1	0.2810633	0.22252743
CONVENTIONAL_SUVbwstd	0.00032691	Higher in 1	0.0094585	0.00674339
CONVENTIONAL_SUVbwQ3	0.00032691	Higher in 1	0.1326354	0.1033518

Ergebnisse

DISCRETIZED_SUVbwQ3	0.00032691	Higher in 1	0.28773585	0.22641509
DISCRETIZED_SUVbwstd	0.00033273	Higher in 1	0.30530444	0.21693429
DISCRETIZED_HISTO_Energy..Uniformity.	0.00038485	Higher in 0	0.02418748	0.04965874
CONVENTIONAL_SUVbw mean	0.00045492	Higher in 1	0.91740285	0.90942
GLRLM_HGRE	0.00079442	Higher in 1	0.09018528	0.06074409
GLZLM_HGZE	0.00087622	Higher in 1	0.09586992	0.06981648
GLRLM_SRHGE	0.00103262	Higher in 1	0.08946624	0.06113407
DISCRETIZED_SUVbwQ1	0.00264802	Higher in 1	0.23728814	0.21610169
GLZLM_SZHGE	0.00439565	Higher in 1	0.08618214	0.0586788
CONVENTIONAL_SUVbw Q1	0.00544785	Higher in 1	0.97412262	0.97279314
GLZLM_SZLGE	0.00692926	Higher in 0	0.00346027	0.00455184
GLRLM_SRLGE	0.00779729	Higher in 0	0.01242157	0.01619574
GLZLM_LGZE	0.00806447	Higher in 0	0.00417278	0.00524201
GLRLM_LGRE	0.00965541	Higher in 0	0.00859561	0.0114072
GLZLM_LZE	0.01397811	Higher in 1	0.00146814	0.00095597
GLRLM_LRE	0.02549272	Higher in 1	0.01645106	0.01236945
GLRLM_RP	0.03621973	Higher in 0	0.90896413	0.92766188
GLRLM_LRLGE	0.04199177	Higher in 0	0.00316306	0.00409279

Der Wilcox-Test zeigt einen p-Wert kleiner als 0,05 (Tabelle 15). Somit ist dies ein signifikantes Ergebnis. Lag bei den Probanden das Primärtumorvolumen über 69 Milliliter, so hatten diese ein größeres Tumolvolumen (in Milliliter und Voxel) und einen höheren TLG, waren aber in ihrer Form nicht so kugelig wie die der Vergleichsgruppe. Da das cT-Stadium auch definitionsgemäß von der Größe des Tumors abhängt, wurden diese im Anschluss analysiert. Im Abschnitt 1.2.1 Klinische Standards wurden die T-Stadien beschrieben. Im Mainzer Kollektiv waren von allen T-Stadien Probanden vertreten. In Abbildung 41 sind diese als Boxplot dargestellt.

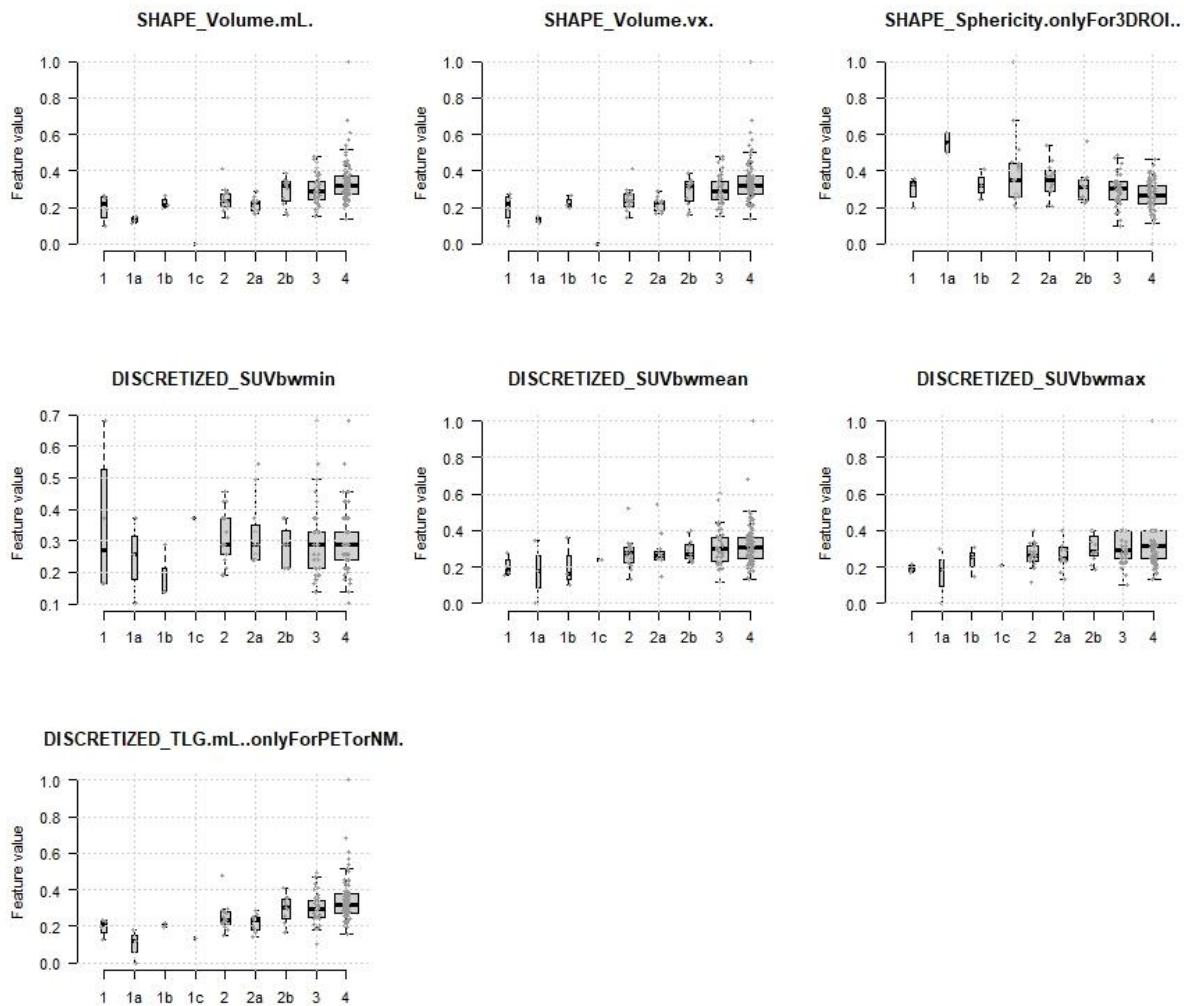


Abbildung 41: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zu den cT-Stadien

Tabelle 16: Kruskal-Wallis Test: Radiomische Analyse des cT-Stadiums der NSCLCs

Radiomisches Bildmerkmal	p-Wert der jeweiligen Bildmerkmalen
DISCRETIZED_TLG.mL..onlyForPETorNM.	3.3686E-07
SHAPE_Volume.mL.	3.3686E-07
SHAPE_Volume.vx.	3.3686E-07
GLZLM_GLNU	3.3686E-07
CONVENTIONAL_TLG.mL..onlyForPETorNM.	4.4678E-07
SHAPE_Surface.mm2..onlyFor3DROI.	4.4678E-07
NGLDM_Coarseness	4.4678E-07
GLRLM_RLNU	5.8156E-07
GLZLM_ZLNU	1.3035E-05
SHAPE_Compacity.onlyFor3DROI.	0.00035493
GLCM_Entropy_log10	0.00046823
GLCM_Entropy_log2..JointEntropy.	0.00046823
GLRLM_GLNU	0.00050192
SHAPE_Sphericity.onlyFor3DROI..	0.00872097
GLCM_Energy..AngularSecondMoment.	0.00872097

Ergebnisse

CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere0.5mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.03281997
DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere0.5mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.03281997
DISCRETIZED_HISTO_Energy..Uniformity.	0.03281997
NGLDM_Busyness	0.03281997
CONVENTIONAL_SUVbwmax	0.03577696
DISCRETIZED_SUVbwmax	0.03577696
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10	0.03577696
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2	0.03577696
GLZLM_LZHGE	0.03577696
CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere1mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.04455616
DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere1mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.04455616
GLCM_Correlation	0.04582947

Aufgrund der Vielzahl an Untergruppen wird die Darstellung der Boxplots eher unübersichtlich. Die Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ergab einen p-Wert von kleiner als 0,05 (Tabelle 16). Somit besteht auch hier eine Signifikanz.

Zur besseren Darstellung wurde im Anschluss wieder eine Dichotomie durchgeführt. Die eine Gruppe enthielt die Patienten mit einem cT1- und cT2-Stadium (0), die andere Gruppe diese mit cT3- und cT4-Stadien (1). Die dazugehörigen Boxplots sind in Abbildung 42 dargestellt.

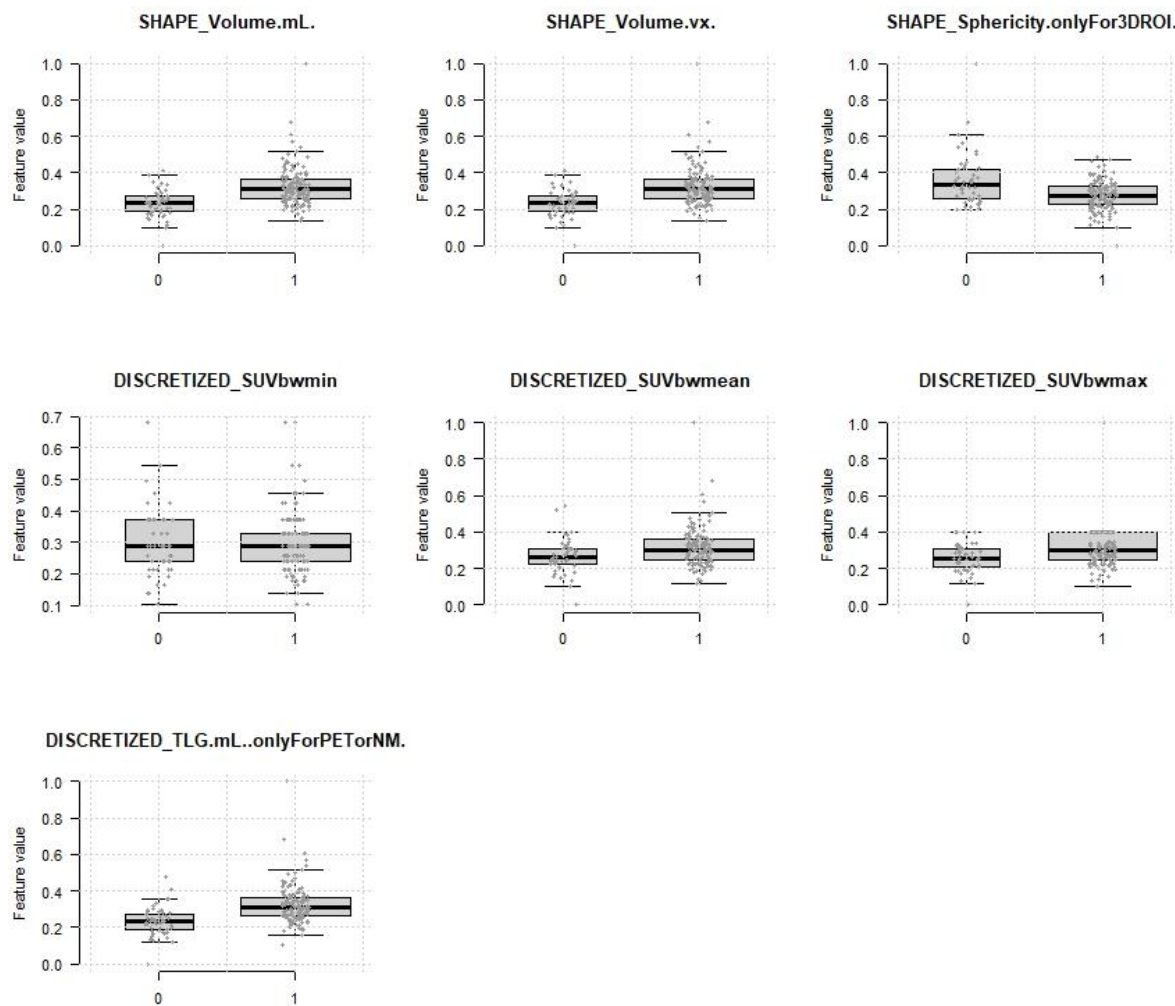


Abbildung 42: Boxplots der radiomischen Bildmerkmale in Abhängigkeit zu den dichotom aufgeteilten cT-Stadien (0 = cT1 und cT2; 1 = cT3 und cT4)

Tabelle 17: Wilcoxon-Test: Radiomische Analyse der dichotom aufgeteilten cT-Stadien des NSCLCs

Radiomisches Bildmerkmal	p-Wert der jeweiligen Bildmerkmalen	Beschreibung der statistischen Aussage	Median in der Gruppe cT3, cT4	Median in der Gruppe cT1, cT2
CONVENTIONAL_TLG.mL..onlyForPETorNM.	2.9212 4E-08	Higher in 1	0.8058 0307	0.7935 41474
DISCRETIZED_TLG.mL..onlyForPETorNM.	2.9212 4E-08	Higher in 1	0.0851 56981	0.0196 42644
SHAPE_Volume.mL.	2.9212 4E-08	Higher in 1	0.0942 50664	0.0314 0163

Ergebnisse

SHAPE_Volume.vx.	2.9212 4E-08	Higher in 1	0.0942 50664	0.0314 0163
GLZLM_GLNU	3.6386 3E-08	Higher in 1	0.1463 79787	0.0589 57479
SHAPE_Surface.mm2..onlyFor3DROI.	6.4108 1E-08	Higher in 1	0.1245 54462	0.0471 82034
NGLDM_Coarseness	7.0649 1E-08	Higher in 0	0.0582 65689	0.1505 6975
GLRLM_RLNU	8.2041 2E-08	Higher in 1	0.1002 17317	0.0350 56298
GLZLM_ZLNU	8.4683 E-07	Higher in 1	0.0812 57553	0.0239 89965
SHAPE_Compacity.onlyFor3DROI.	3.4263 4E-05	Higher in 1	0.3871 66088	0.2516 59625
GLRLM_GLNU	3.5498 1E-05	Higher in 1	0.0675 35429	0.0367 47196
GLCM_Entropy_log10	5.3946 9E-05	Higher in 1	0.8093 73523	0.6822 5445
GLCM_Entropy_log2..JointEntropy.	5.3946 9E-05	Higher in 1	0.8093 73523	0.6822 5445
GLCM_Energy..AngularSecondMoment.	0.0002 95013	Higher in 0	0.0053 1621	0.0123 79355
SHAPE_Sphericity.onlyFor3DROI..	0.0007 0118	Higher in 0	0.6897 30406	0.7952 47275
DISCRETIZED_HISTO_Energy..Uniformity.	0.0011 82941	Higher in 0	0.0245 44347	0.0530 84799
CONVENTIONAL_SUVbwQ2	0.0023 21228	Higher in 1	0.2740 23694	0.2103 65413
DISCRETIZED_SUVbwQ2	0.0023 21228	Higher in 1	0.2121 21212	0.1616 16162
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10	0.0023 21228	Higher in 1	0.7815 79967	0.7103 54201
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2	0.0023 21228	Higher in 1	0.7815 79967	0.7103 54201
GLZLM_LZHGE	0.0023 21228	Higher in 1	0.0002 81454	0.0001 70403
NGLDM_Busyness	0.0024 13074	Higher in 1	0.0953 77023	0.0580 23724
DISCRETIZED_SUVbwmax	0.0036 41809	Higher in 1	0.4024 39024	0.3008 13008
CONVENTIONAL_SUVbwmax	0.0051 5826	Higher in 1	0.0603 17248	0.0447 94218
DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere0.5mL.value.o nly.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.0055 42919	Higher in 1	0.4035 98999	0.2956 29844
CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere0.5mL.valu e.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.0059 44239	Higher in 1	0.1055 1278	0.0775 70899
DISCRETIZED_SUVbwmean	0.0080 99901	Higher in 1	0.2680 17348	0.2202 42233
CONVENTIONAL_SUVbwQ3	0.0089 01597	Higher in 1	0.1261 63542	0.1019 76855
CONVENTIONAL_SUVbwpeakSphere1mL.value. only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.0094 86755	Higher in 1	0.1349 12182	0.0981 88381
DISCRETIZED_SUVbwQ3	0.0094 86755	Higher in 1	0.2735 84906	0.2264 15094

Ergebnisse

DISCRETIZED_SUVbwpeakSphere1mL.value.only.for.PET.or.NM..onlyFor3D.	0.0094 86755	Higher in 1	0.3959 04435	0.2886 39705
CONVENTIONAL_SUVbwmean	0.0117 01763	Higher in 1	0.9154 49741	0.9090 06786
GLRLM_LRHGE	0.0117 01763	Higher in 1	0.0170 86919	0.0124 39248
DISCRETIZED_SUVbwQ1	0.0192 96706	Higher in 1	0.2372 88136	0.2203 38983
CONVENTIONAL_SUVbwQ1	0.0226 53299	Higher in 1	0.9739 88372	0.9727 82093
CONVENTIONAL_SUVbwstd	0.0232 26629	Higher in 1	0.0088 29609	0.0067 44623
DISCRETIZED_SUVbwstd	0.0232 26629	Higher in 1	0.2849 59253	0.2172 96191
GLRLM_HGRE	0.0232 26629	Higher in 1	0.0852 21413	0.0608 56546
GLRLM_SRHGE	0.0243 38812	Higher in 1	0.0843 86459	0.0601 84644
GLRLM_SRLGE	0.0326 46292	Higher in 0	0.0128 84457	0.0166 20442
GLZLM_HGZE	0.0326 46292	Higher in 1	0.0893 42426	0.0699 65297
DISCRETIZED_SUVbwSkewness	0.0343 80509	Higher in 0	0.6576 3913	0.6946 48178
GLRLM_LGRE	0.0345 25058	Higher in 0	0.0088 74303	0.0117 51004

Hier wird deutlich, dass das Tumolvolumen in Milliliter und in Voxel in der Gruppe der Erkrankten mit cT3- und cT4-Stadium größer ist als bei denen der Vergleichsgruppe. Identisch verhält sich das SUVmean, SUVmax und das TLG. Im Vergleich dazu zeigen die Tumore in der Gruppe cT1, cT2 eine etwas kugeligere Form als die Tumore in der anderen Gruppe. Auch die Testung mithilfe des Wilcoxon-Tests ergab einen p-Wert kleiner als 0,05 und ist somit signifikant (Tabelle 17).

4.2.1 Clusteranalyse

Um die Menge an Daten nochmals besser darstellen zu können, wurde eine Clusteranalyse durchgeführt. Hierbei werden die verschiedenen Merkmale verglichen und Ähnlichkeiten zu einem Cluster zusammengesetzt.

In der Analyse kann entweder eine Ähnlichkeit oder eine Unähnlichkeit bestimmt werden. Je höher der Ähnlichkeitswert, bzw. je geringer der Unähnlichkeitswert ist, desto ähnlicher sind sich zwei Objekte/Merkmale.

Eine solche Analyse wurde mit den PET-Bildmerkmalen in Bezug auf die klinischen Daten durchgeführt. Mithilfe einer Heatmap der radiomischen Merkmale können die Ergebnisse der Clusteranalyse in eine Darstellung gebracht werden (Abbildung 43).

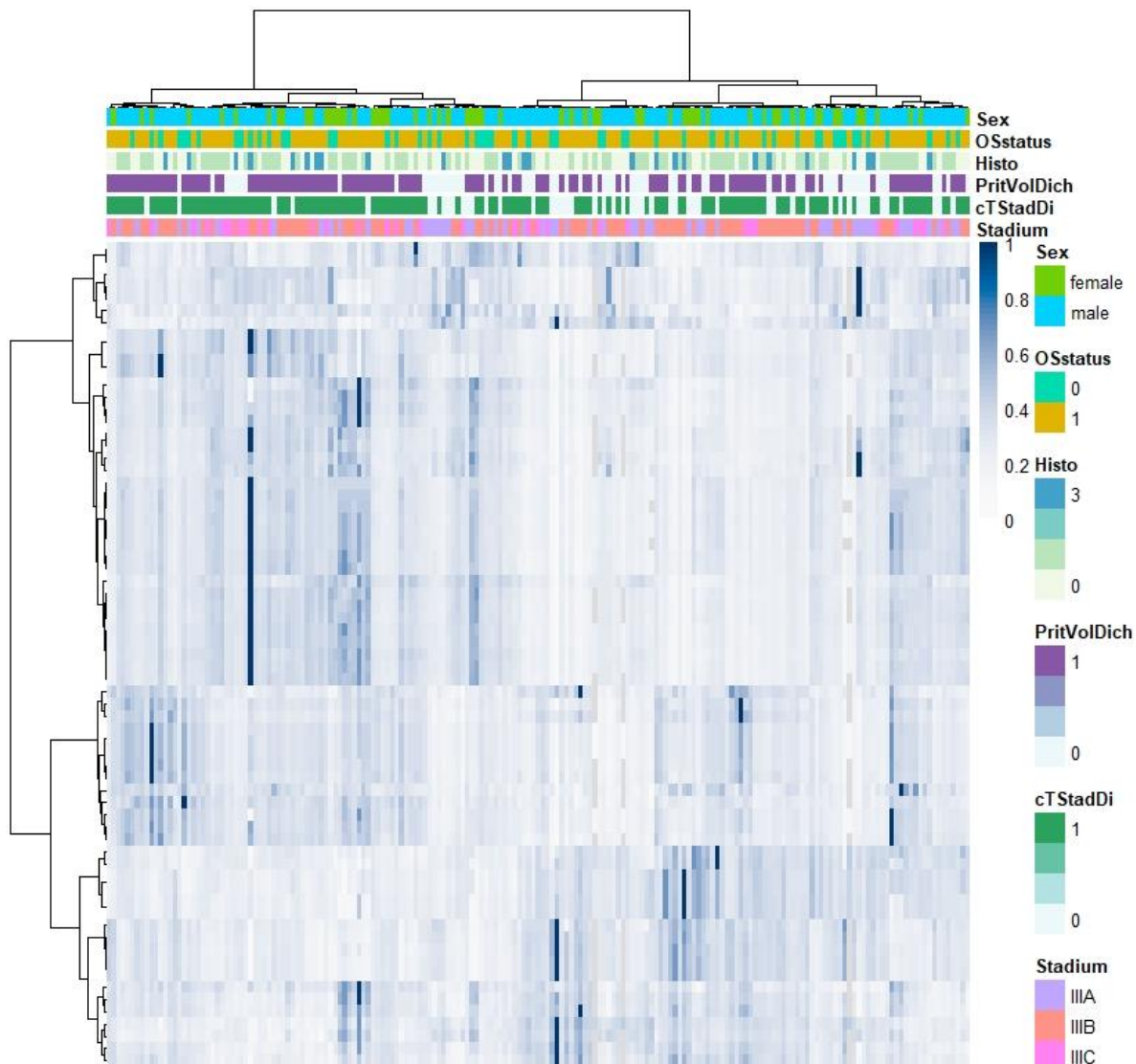


Abbildung 43: Heatmap nach Spearman der Clustergruppenanalyse

Ob in der Clusterbildung (Tabelle 18) eine Signifikanz vorliegt, wird mithilfe des Fisher-Tests abgeschätzt. Als erstes wurde der Überlebensstatus in Abhängigkeit zu der Clustergruppe untersucht. Hierbei konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Der p-Wert liegt bei 0,746. Die Odds Ratio betrug 1,149 mit einem CI von 0,579 bis 2,282. Somit liegt hier kein Unterschied der beiden Gruppen vor (Tabelle 19).

Ergebnisse

Clustergruppen:

Tabelle 18: Clustergruppen des Überlebensstatus

	Lebend	Tod
Cluster 1	27	60
Cluster 2	27	69

Analyse:

Tabelle 19: Fisher-Test der Clustergruppen des Überlebensstatus

	Überlebensstatus
p-Wert	0,746
Konfidenzintervall	0,579 – 2,282
Odds Ratio	1,149

Auch in der Clusterbildung der dichotomen Remissionsstatus (Tabelle 20) ergab sich eine Signifikanz. Hier lag der p-Wert bei 1. Das CI befand sich zwischen 0,284 bis 4,335 (Tabelle 21). Somit unterschieden sich die beiden gebildeten Cluster nicht voneinander.

Clustergruppen:

Tabelle 20: Clustergruppen der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus

	CR	PR, NC, PD
Clustergruppe 1	6	81
Clustergruppe 2	6	90

Analyse:

Tabelle 21: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten Remissionsstatus

	Dichotomer Remissionsstatus
p-Wert	1
Konfidenzintervall	0,284 – 4,335
Odds Ratio	1,110

Im Vergleich dazu konnte aber bei der Clusterbildung zu den Merkmalen dichotome cT-Stadien (Tabelle 22) und der dichotomen Einteilung des primären Tumorzvolumens (Tabelle 24) eine Signifikanz berechnet werden. Der Fisher-Test für das dichotome cT-Stadium ergab einen p-Wert von 0,0028. Beim Vergleich der beiden gebildeten Gruppen ergab sich ein Odds-Ratio von 0,349 mit einem CI von 0,161 bis 0,727. Somit unterscheiden sich die beiden Gruppen, cT1+cT2 und cT3+cT4, voneinander (Tabelle 22).

Clustergruppen:

Tabelle 22: Clustergruppen des dichotom aufgeteilten cT-Stadiums

	cT1+cT2	cT3+cT4
Clustergruppe 1	15	72
Clustergruppe 2	36	60

Analyse:

Ergebnisse

Tabelle 23: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten cT-Stadiums

	Dichotome cT-Stadien
p-Wert	0,003
Konfidenzintervall	0,161 – 0,727
Odds Ratio	0,349

Dasselbe gilt, wie aufgrund des eben beschriebenen Ergebnisses zu erwarten war, für die dichotom aufgeteilten Gruppen des Primärtumorvolumens. Hier zeigte der Fisher-Test einen p-Wert von 0,008 und ein Odds-Ratio von 0,419, CI 0,211 bis 0,817 (Tabelle 25).

Clusterbildung:

Tabelle 24: Clustergruppen des dichotom aufgeteilten GTV/MTV

	≤69 cm ³ Primärtumorvolumen	≥69 cm ³ Primärtumorvolumen
Clustergruppe 1	22	65
Clustergruppe 2	43	53

Analyse:

Tabelle 25: Fisher-Test der Clustergruppen des dichotom aufgeteilten GTV/MTV

	Dichotome Primärtumorvolumina
p-Wert	0,008
Konfidenzintervall	0,211 – 0,817
Odds Ratio	0,349

Auch wurde untersucht, ob das biologische Geschlecht sich auf die Tumormorphologie, -wachstum, -heterogenität auswirkt. Hierfür wurden Clustergruppen in Bezug auf das Geschlecht (männlich/weiblich) gebildet (Tabelle 26). Diese Untersuchung ergab es keinen signifikanten Unterschied der radiomischen Bildmerkmale des Tumors in Abhängigkeit des biologischen Geschlechts. Der p-Wert war bei 0,635. Die Odds-Ratio war bei 1,215 mit einem Konfidenzintervall von 0,623 – 2,371 (Tabelle 27).

Clustergruppen:

Tabelle 26: Clustergruppen nach Geschlecht

	Weiblich	Männlich
Clustergruppe 1	30	57
Clustergruppe 2	29	67

Analyse:

Tabelle 27: Fisher-Test der Clustergruppen nach Geschlecht

	Weiblich/Männlich
p-Wert	0,635
Konfidenzintervall	0,623 – 2,371
Odds Ratio	1,215

Die Ergebnisse der Clusteranalyse können in Bezug zur Überlebenszeit gesetzt werden und durch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden.

4.2.2. Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse

In der Clusteranalyse des Überlebensstatus konnte keine Signifikanz der Daten festgestellt werden. Dies wird in der Abbildung 44 der Kaplan-Meier-Kurve noch einmal deutlich. Es ergibt sich ein p-Wert von 0,91.

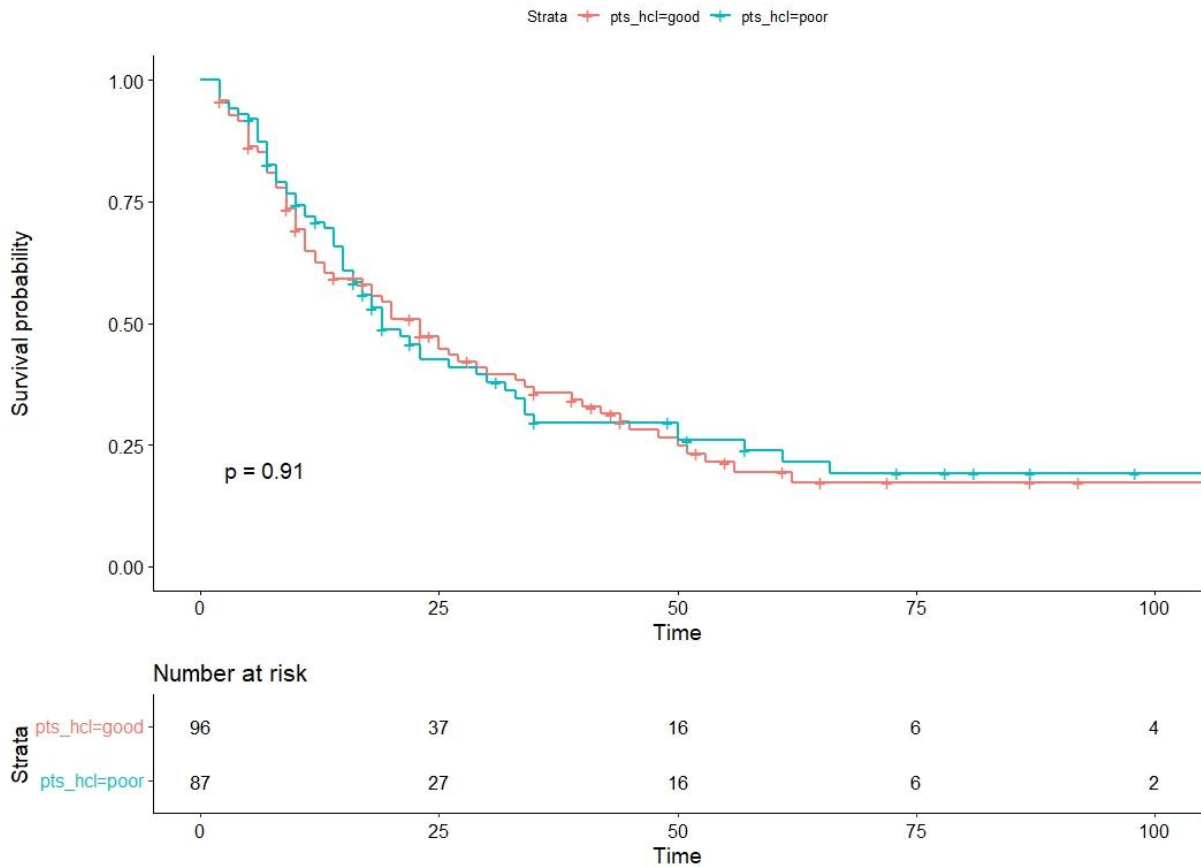


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse des Überlebensstatus

Die beiden Clustergruppen „good“ und „poor“ unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Merkmale nicht signifikant.

Auch die gebildeten Clustergruppen der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus des Primärtumors unterscheiden sich nicht. Dies wird durch die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 45 sichtbar. Der p-Wert liegt hier bei 0,97. Auch ist deutlich zu sehen, dass sich die beiden Gruppen in der Darstellung mehrfach schneiden. Hieraus lässt sich schon sehen, dass keine signifikanten Unterschiede der Clustergruppen zu finden sind.

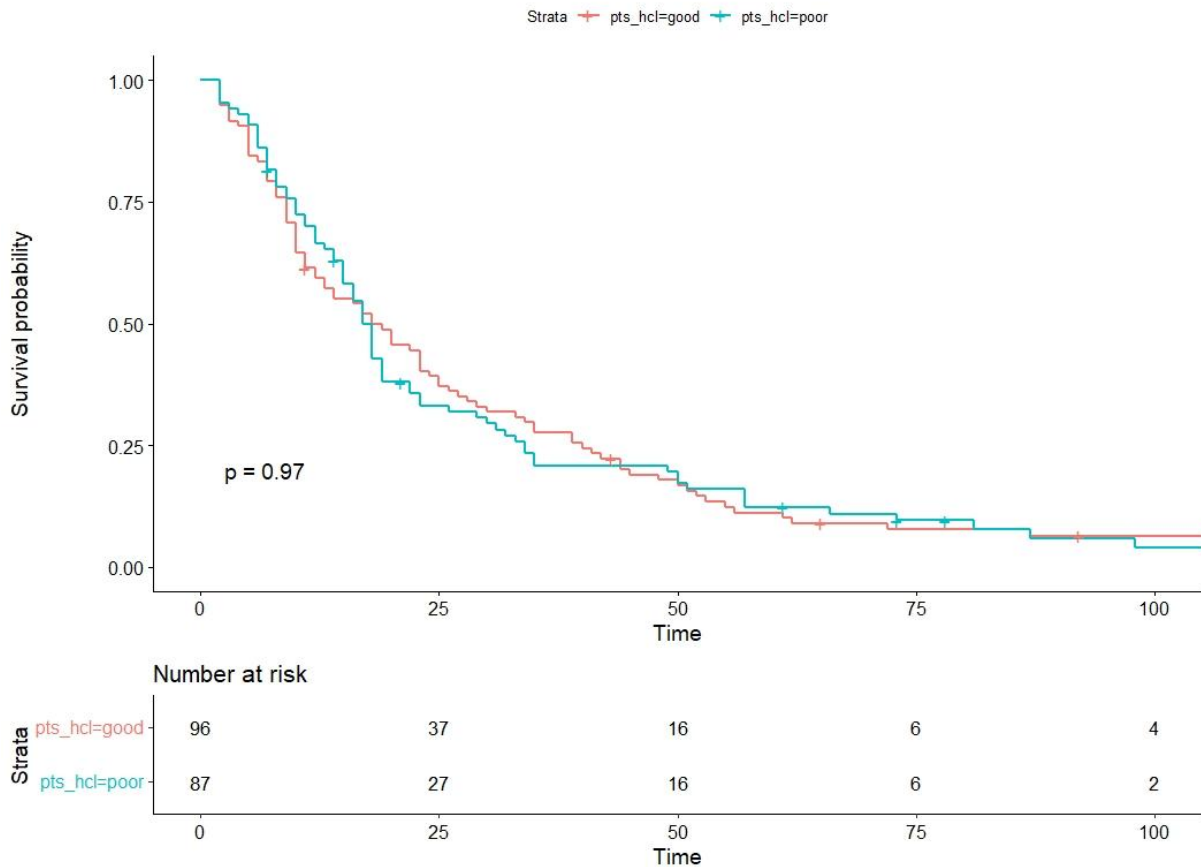


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichotom aufgeteilten Remissionsstatus

Im Gegenteil dazu hatte der Fisher-Test des dichotom aufgeteilten cT-Stadiums und des dichotom aufgetrennten Primärtumorvolumens signifikante Unterschiede der jeweiligen Clustergruppen gezeigt. Wie in der Einführung beschrieben, definieren die T-Stadien in aller Häufigkeit die Tumorgröße des Primarius.

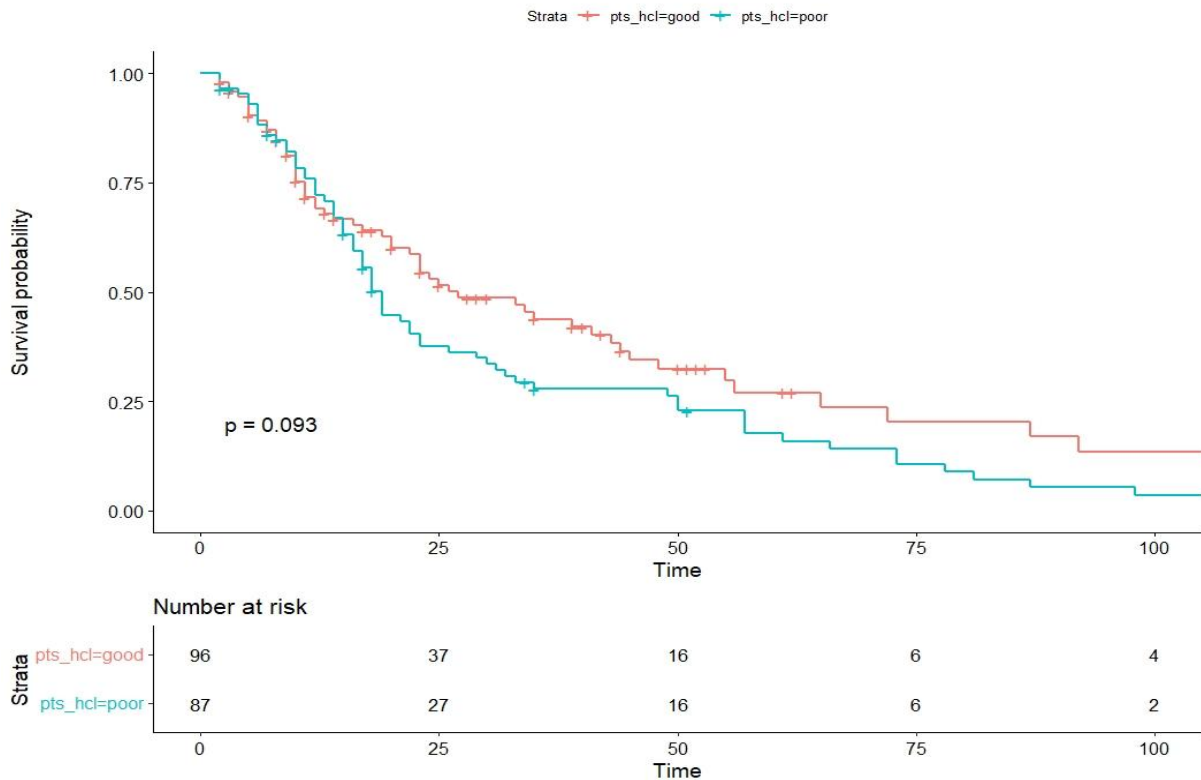


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichotom aufgeteilten cT-Stadien

In der in Abbildung 46 gezeigten Kaplan-Meier-Kurve sieht man, dass sich die Kurven der beiden Clustergruppen schneiden. Nichtsdestotrotz wird ein p-Wert von 0,093 in der Analyse erreicht. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % muss die Nullhypothese angenommen werden. Würde man das Signifikanzniveau auf 10 % setzen, so würde dies für einen signifikanten Unterschied der beiden Clustergruppen sprechen. Der α -Fehler würde nun 10 % betragen, was bedeutet, dass die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen und die Alternativhypothese angenommen wird, obwohl kein Unterschied der beiden Clustergruppen bestünde. [45]

Identisch dazu verhält sich die dichotome Aufteilung der Primärtumorvolumina. Hier ergab die Kaplan-Meier-Kurve, Abbildung 47, einen p-Wert von 0,09.

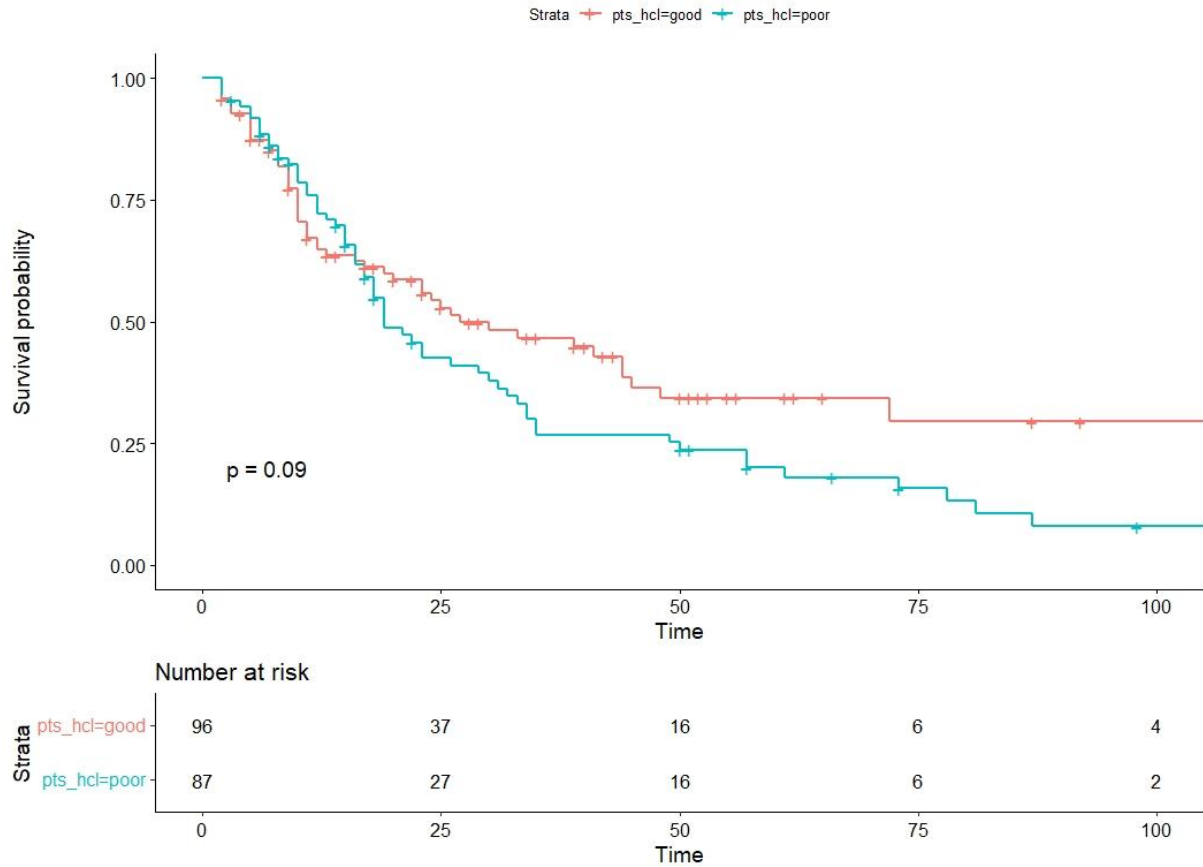


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven der Clusteranalyse der dichtom aufgeteilten GTV/MTV

Zusammenfassend zur Clusteranalyse kann gesagt werden, dass bei einem Signifikanzniveau von 5 % keine der gebildeten Clustergruppen sich von der verglichenen Clustergruppe unterscheidet. Die Nullhypothese wird somit angenommen. Es besteht statistisch kein Unterschied zwischen den erzeugten Gruppen.

5 Diskussion

5.1 Klinische Daten

5.1.1 Überlebenszeitanalyse in Bezug auf Remissionsstatus und Tumorstadium

In die Untersuchung waren 200 Patienten eingeschlossen. Davon verteilte sich die Remissionsstatus wie folgt: CR erlangten 13 Patienten, PR 81 Patienten, NC wurde bei 44 Patienten beobachtet und bei 62 Patienten kam es zu einem Progress. Die statistische Analyse zeigte, dass der Remissionsstatus ein hoch signifikanter Parameter für die Überlebenszeit ist. Es zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse im durchgeführten Log-rank-Test ein p-Wert von $< 0,0001$. Erwartbar war aber, dass Patienten mit einer CR eine deutlich bessere Prognose haben als PR, NC und Patienten mit Progress. Aufgrund des eindeutigen Ergebnisses und dessen Plausibilität kann dies für die Güte der Daten gewertet werden.

Eingeschlossen in die Studie wurden NSCLC-Patienten im UICC-Stadium III, die alle eine primäre Radiochemotherapie erhalten hatten. In der Auswertung wurden die Untergruppen des UICC-Stadiums berücksichtigt. Es zeigte sich hier keine Signifikanz, dass Patienten mit einem UICC IIIA eine längere Überlebenszeit haben als die mit einem IIIB oder IIIC-Stadium. Schaut man sich vergleichbare Analysen an, werden dort signifikante Unterschiede beschrieben. [11] Es haben Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA eine bessere Prognose als die IIIB- oder IIIC-Kohorten. Hierbei ist darauf zu achten, dass der IIIA-Kohorte in der S3-Leitlinientherapie primär eine kurative Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie empfohlen werden kann. [11] In dieser Studie wurde ein Studiendesign gewählt, bei dem nur NSCLC-Patienten im UICC-Stadium III, die als Therapiekonzept eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben, eingeschlossen wurden. Es gibt verschiedene Gründe für eine funktionelle Inoperabilität wie Vorerkrankungen, Alter, Karnofsky-Index, die zu einer Empfehlung zur primären Radiochemotherapie führen können. [11]

5.1.2 Bestrahlungsparameter und ihre Korrelation mit der Überlebenszeit

Die Bestrahlungsdosis spielt eine große Bedeutung für die Überlebensdauer. Die Studie RTOG 0617 von Brower J.-V. et al. [27] zeigte, dass eine Bestrahlungsdosis von 66 Gy zu einer gebesserten Überlebenszeit führt. Eine Dosisescalation über diese Energiedosis führte zu keiner längeren Überlebenszeit. Im Mainzer Kollektiv wurde die Bestrahlungsdosis mit 66 Gy geplant. Aufgrund von Nebenwirkungen der Radiochemotherapie muss diese in bestimmten Fällen angepasst werden oder im „Worst-case“ abgebrochen werden. Die Daten zeigen, dass eine Dosisreduktion bzw. ein Abbruch der Therapie eine deutliche Reduktion der Überlebenszeit nach sich zieht. Nicht nur Nebenwirkungen führen zu einer Dosisreduktion oder Abbruch der Strahlentherapie, sondern auch der Allgemeinzustand hat einen denkbar großen Einfluss darauf. Deshalb haben vermutlich nicht nur die fehlende Bestrahlungsdosis einen Einfluss auf die geringere Überlebenszeit, sondern auch andere klinische Parameter.

Auch über das GTV kann laut einer Metaanalyse von Yu Y. et al. eine prognostische Aussage getroffen werden. [50] Die Daten der unterschiedlichen Studien zeigte, dass ein größeres GTV eine geringere Überlebenszeit nach sich ziehen würde. In dieser Analyse wurden zwei Kohorten gebildet, eine $\leq 112 \text{ cm}^3$ und eine $\geq 112 \text{ cm}^3$. Im Mainzer Kollektiv ließ sich ein Cutpoint von 69 cm^3 bestimmen. Dies ist der statistisch berechnete Schwellenwert, ab wann ein GTV als groß bzw. als klein gilt. Dieser Schwellenwert weicht stark von dem der Metaanalyse ab. In der Überlebenszeitanalyse konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden, dass mithilfe des GTV eine prognostische Aussage getroffen werden kann. Ein Grund hierfür könnte das sehr homogene Patientenkollektiv dieser Analyse sein, die nur Patienten im UICC-Stadium III enthält. In der Metaanalyse wurden alle Patienten mit einem NSCLC untersucht. Eine Trennung der verschiedenen UICC-Stadien fand nicht statt. Auch eine Auftrennung in das jeweilige Behandlungskonzept wurde nicht beschrieben. Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Behandlungskonzepte der NSCLC gravierend. So gibt es primär operative Therapiekonzepte mit zusätzlicher adjuvanter Radiochemotherapie und

neoadjuvante Radiochemotherapie Konzepte. Diese werden für jeden Patienten individuell gewählt. [11]

5.1.3 Raucherstatus in Korrelation zur Überlebenszeit

In dieser Untersuchung wurden die Patienten in Nie-Raucher, Aktivraucher, Ex-Raucher, die nach der Tumordiagnose aufgehört haben und die, die schon vor der Erstdiagnosestellung das Rauchen unterlassen hatten, aufgeteilt. Im Mainzer Kollektiv konnte keine prognostische Aussage durch den Raucherstatus auf die Überlebenszeit festgestellt werden. Von 193 NSCLC-Patienten hatten 151 Patienten eine positive Raucheranamnese. Somit zeigten die Daten, dass auch hier der Raucherstatus als Risikofaktor für ein NSCLC bei 78 % der Patienten bestanden hatte. Dass das Rauchen eine der Hauptursachen für die Entstehung eines Lungentumors ist, ist bereits in mehreren Studien bewiesen worden. [51] Ist der Tumor aber bereits entstanden, hat der Raucherstatus keinen Einfluss auf die Überlebenszeit und somit auch auf das Therapieansprechen. Dies zeigte auch die Studie von Tsao A.-S. et al., die im Jahr 2006 veröffentlicht wurde. In dieser wurden 1.370 NSCLC-Patienten auf das Therapieansprechen und die Überlebensdauer nach Erstdiagnose betrachtet. Eine Auftrennung in die UICC-Stadien erfolgte nicht. [52] In dieser Studie wurde der Raucherstatus noch mit dem ECOG-Status gematcht. Dadurch entstanden signifikante Unterschiede zwischen den Rauchern und den Nie-Rauchern in Bezug auf die Therapieansprache. Der Einfluss des Performance-Index auf die Überlebensdauer wurde in unserer Analyse separat durchgeführt.

5.1.4 Tumorphistologie in Korrelation zur Überlebenszeit

Die Aufteilung des NSCLC erfolgte in das Adeno-CA, SCC und NOS. Im Lehrbuch der Pathologie ist die Häufigkeit des Subtypen SCC mit 40 % angegeben, das Adenokarzinom mit 30 % [2]. Im Mainzer Kollektiv wurde bei 92 Patienten ein SCC festgestellt (46 %), bei 79 ein Adenokarzinom (39 %) und bei 29 NOS (14 %). Somit stellt die Studienkohorte die allgemeine Verteilung der Tumorsubtypen dar. Untersucht man diese drei Subtypen auf deren Einfluss auf die Überlebenszeit, so fällt auf, dass damit keine Vorhersage darauf getroffen werden kann. Schon im Jahre 2011 gab es einen Artikel im Deutschen Ärzteblatt zum Thema „morphologische und molekulare Diagnostik des Lungenkarzinoms“ [53]. In diesem wurde beschrieben, dass die pathologische Einteilung, TNM-Klassifikation etc. und der klinische Untersuchungsstatus einen prognostischen Wert haben. Viel wichtiger sei aber die Forschung an der molekularen Diagnostik, wodurch die Therapie sich verbessern könne und somit die Prognose der Patienten. Als Beispiel wurde hier das Adenokarzinom genannt, für das schon etliche Treibermutationen bekannt sind, die mithilfe Immuntherapie behandelt werden können. [54]

5.1.5 Einfluss des Karnofsky-Index auf die Überlebenszeit

Die Bestimmung des Karnofsky-Index spielt in der Therapieplanung und -entscheidung eine sehr wichtige Rolle. Auch bei den Patienten des Mainzer Kollektivs wurden der Performance Status vor Therapiebeginn bestimmt. In der Auswertung der Daten zeigte sich, dass ein niedriger Karnofsky-Index mit einer deutlich geringeren Überlebensdauer assoziiert ist. Dies zeigte auch die Übersichtsarbeit von Firat S. „Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in Stage III NSCLC“ aus dem Jahr 2002. [29] Es wurden 112 NSCLC-Patienten im UICC-Stadium III untersucht. Als Schwellenwert errechnete sich ein Karnofsky-Index von 70. Patienten, die einen höheren Karnofsky-Index hatten (>70 Karnofsky-Index), hatten eine größere Überlebenszeit. Auch in der Mainzer Patientengruppe zeigt sich eine deutliche Abnahme ab einem Karnofsky-Index von 70. Somit ist es ein sehr wichtiger Prognoseparameter, der vor Therapiebeginn bestimmt werden muss. Auch eine Bestimmung des Karnofsky-Index im Therapieverlauf könnte sinnvoll sein. Dadurch könnte eine Therapieanpassung in Abhängigkeit vom Performance-Status gemacht werden. Inwieweit dies bei den NSCLC im Stadium III möglich ist, müssen weitere Studien zeigen. Eine Arbeit, in der verschiedene Tumorentitäten untersucht werden, zeigt, dass der Karnofsky-Index die

Überlebensrate vorhersagen kann und zusätzlich als Anpassungsfaktor der Therapie verwendet werden kann. [55]

5.1.6 Patientenalter und Geschlecht in Korrelation zur Überlebenszeit

Je älter die Patienten sind, desto mehr Vorerkrankungen bestehen meistens. Auch ist aus diesem Grund der Karnofsky-Index bei jüngeren Patienten häufiger höher als bei älteren NSCLC-Erkrankten. Deshalb ist es nicht überraschend, dass das Alter stark mit der Überlebenszeit korreliert. In der Analyse wurden zwei Gruppen gebildet, ≤ 60 . Lebensjahr und ≥ 60 . Lebensjahr bei Erstdiagnose. Die Kohorte, die jünger als 60 Jahre bei Erstdiagnose waren, hatten eine deutlich längere Überlebenszeit. Dies zeigten auch verschiedene Studien. In einer Studie von Serrano-Olivera A. [56] wird auch das Argument genannt, dass jüngere Patienten aufgrund ihres meist besseren Allgemeinzustandes eine intensivere Therapie erhalten können. Somit spielen viele Faktoren eine wichtige Rolle, die alle auch mit dem Alter der Patienten vergesellschaftet sind.

Aktuell gibt es einen Anstieg der Häufigkeit von Lungentumoren bei Frauen und einen leichten Rückgang bei Männern. Nichtsdestotrotz erkranken absolut gesehen noch mehr Männer als Frauen an einem Lungentumor. Die Kohorte aus Mainz enthält Patienten aus dem Jahr 2009 bis 2020. Es waren in diesem Zeitraum 133 Männer und 67 Frauen an einem NSCLC Stadium III neu erkrankt. Dies spiegelt die aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI wider. [57] In einer Metaanalyse wurden 39 Studien analysiert, die sich mit dem Prognoseunterschied zwischen Männern und Frauen auseinandergesetzt hatten. [58] Insgesamt waren in den Studien 86.800 NSCLC-Patienten eingeschlossen. Es fand sich eine signifikant bessere Überlebenszeit bei den Frauen als bei den Männern. Berücksichtigt wurden auch der Raucherstatus und die Tumorhistologie. Auch unter den Rauchern hatten die Frauen eine bessere Überlebenszeit. [59] Zuerst dachte man, dass es an der Tumorhistologie lag, die zur höheren Überlebenszeit führte. Diese zeigte aber keine Signifikanz. Vielmehr ist hier anzumerken, dass es keine Auftrennung in die einzelnen UICC-Stadien gab. Somit wurden alle NSCLC miteinander verglichen. In dieser Analyse wurden nur NSCLC im UICC-Stadium III ausgewertet. Außerdem bekamen alle Patienten eine primäre Radiochemotherapie. Dies ist vermutlich ausschlaggebend für die Überlebenszeit und deshalb für die gleiche Überlebenszeit der Geschlechter.

5.2 Radiomische Bilddatenanalyse mit R

Zur Auswertung der Bildmerkmale wurde das beschriebene Programm R angewendet. [33] In den letzten Jahren wurden verstärkt Untersuchungen durchgeführt, die sich mit der „Radiomic“ beschäftigen. Es wurden in der Mehrheit der Studien CT-Scans für die Analyse verwendet. In dieser Arbeit wurde deshalb untersucht, inwieweit PET-Bilddatensätze zusätzliche Informationen liefern können.

5.2.1 Vergleich der Ergebnisse der Texturanalyse mit vergleichbaren Studien

In der Analyse der Bildmerkmale der PET-Scans wurden verschiedene Aspekte miteinbezogen. Es wurde untersucht, ob die Bildmerkmale mit dem Überlebensstatus, dem Remissionsstatus, dem UICC-Stadium, dem GTV oder dem klinischen T-Stadium korrelieren, bzw. ob es prognostische Bildmerkmale für die jeweiligen genannten klinischen Parameter gibt. In der Studie von Aerts et al. aus dem Jahr 2014 wurden CT-Bilddatensätze untersucht. [30] Die Analyse ergab signifikante Ergebnisse für die prognostische Aussagekraft auf das Gesamtüberleben, für das klinische T-Stadium und für die Tumorhistologie. [30] Die PET-Bilddatensätze des Mainzer Kollektivs waren signifikant gegenüber dem klinischen T-Tumorstadium und dem GTV. Es fand sich aber keine Signifikanz im Hinblick auf den Überlebensstatus, den Remissionsstatus und der Tumorhistologie. Der größte Unterschied im Vergleich dieser Untersuchung mit der von Aerts et al. ist, dass hier PET-Bilddatensätze untersucht wurden und nicht CT-Bilddatensätze. In der Analyse der PET-Daten wurde darauf geachtet, dass die Einstellungen am PET-Scanner sehr ähnlich waren. Vor allem die

Schichtdicke, welche die Voxelgröße darstellt, war in allen PET-Bilddatensätze identisch. Unter Punkt 1.2.3 wurde die Funktionsweise eines PET-Scanners erklärt und darauf eingegangen, wie die primär gewonnenen PET-Informationen weiterverarbeitet werden, bis das eigentliche PET-Bild entsteht. [15, 17] Zusätzlich wurden in der von Aerts et al. publizierten Analyse die NSCLC UICC-Stadien nicht beachtet. Somit wurden verschiedene NSCLC-Patienten in unterschiedlichen UICC-Stadien miteinander verglichen, die folglich auch unterschiedlichen Therapien unterzogen worden sind. [30] Dasselbe gilt für die Arbeit von Polverari G. et al. In dieser Arbeit wurden NSCLC im UICC-Stadium III und IV eingeschlossen und hier, im Vergleich zu der Studie von Aerts, PET-Bilder untersucht. Wie die PET-Bilder selektioniert wurden, damit sie vergleichbar sind, wurde hier nicht beschrieben. Als statistisch signifikante Ergebnisse für einen Progress der Tumorerkrankung wurde ein hohes MTV und TLG beschrieben. [31] Das Mainzer Kollektiv war im Hinblick auf das UICC-Stadium und der Therapie deutlich homogener als die Probanden der beiden eben genannten Arbeiten. Auch wurden die PET-Bilddatensätze sorgfältig ausgewählt, und Dateien, die eine größere Schichtdicke hatten, nicht in die Auswertung mit einbezogen. Auffällig in der Auswertung der Daten war, dass die signifikanten Ergebnisse alle das Primärtumorvolumen widerspiegeln. Statistisch signifikant waren das klinische Tumorvolumen in einzelner und dichotomer Zuordnung und das GTV/MTV.

Schaut man sich die radiomischen Bildmerkmale des dichotomen klinischen Tumorstadiums und der dichotomen Aufteilung der GTV/MTV an, so fällt auf, dass die meisten Werte in der Gruppe der cT3 und cT4 Tumore und $\geq 69 \text{ cm}^3$ GTV größer sind. Ausgenommen hiervon sind:

- a) NGLDM_Coarseness: Dieser Wert beschreibt die Graustufenintensitätsänderung der benachbarten Voxel. Die Auswertung hat gezeigt, dass die untersuchten NSCLC mit kleinem GTV/MTV und die in einem kleineren cT-Stadium in der PET-Bildgebung eine größere Graustufenintensitätsänderung haben. Ob dies an dem biologischen Verhalten der Tumore oder an der Bestimmung des Bildmerkmals liegt, ist unklar. Denkbar ist, dass die Bestimmung des Bildmerkmals dazu führt. Denn in ein kleines VOI passen weniger Voxel und somit ändern sich die Graustufenintensitäten zum Rand hin vermutlich stärker. Dies müsste in experimentelle Untersuchungen nochmals untersucht werden.
- b) GLCM_Energy...-AngularSecondMoment: Dieser Wert beschreibt die Gleichmäßigkeit der Graustufen eines VOI's. Auch hier gilt dasselbe wie in Punkt a) beschrieben.
- c) SHAPE_Sphericity.onlyFor3DROI.: Dieser Wert beschreibt die Spharizität des VOI's. In dieser Analyse zeigen die kleineren Tumore eine kugeligere Form. In der Literatur wird bei Tumoren häufig ein spikuläres Wachstum beschrieben. [60] Warum nun die kleineren Tumore eine kugeligere Form aufweisen und es keinen signifikanten Unterschied im Remissionsstatus gibt, ist unklar. Hier müsste man den N-Status der NSCLC-Patienten genauer untersuchen. Es wäre möglich, dass die Patienten mit einem kleineren Tumor einen größeren Lymphknotenbefall haben und es deshalb keinen Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit und Remissionsstatus gibt.
- d) DISCRETIZED_HISTO_Energy..Uniformity.: Dieser Wert beschreibt, ob die Graustufenverteilung gleichmäßig ist. Auch dies spricht für ein homogeneres VOI. Homogenität würde man eher bei einem Tumor erwarten, der noch nicht so stark mutiert ist und eher gleichmäßigeres Gewebe enthält. Die molekularen Veränderungen, die morphologisch nicht sichtbar sind, können aber auch zu früh Metastasierung führen. [61]
- e) GLRLM_LGRE: dieser Wert sagt aus, dass in der Gruppe $\leq 69 \text{ cm}^3$ GTV und in der Gruppe cT1 & cT2 die „low grey-level“ Graustufenstärken überwiegen.

Die Bildmerkmale, die in den dichotom aufgetrennten klinischen T-Stadien höher sind, sind auch in der Gruppe $\leq 69 \text{ cm}^3$ GTV höher. Zusätzlich sind die Werte GLZLM_SZLGE, GLRLM_SRLGE, GLZLM_LGZE und GLRLM_LGRE in dieser Gruppe höher als in der Vergleichsgruppe: Diese Bildmerkmale geben Informationen über die Graustufenverteilung in den VOI's.

Auffällig in den radiomischen Bildmerkmalen ist, dass Tumore mit einem kleineren Tumorvolumen sphärischer sind als größere Tumore. Auch die Graustufenänderungen,

Graustufenintensitäten sind entsprechend dem Tumolvolumen unterschiedlich. Eine Korrelation zu der Tumorgöße hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit besteht im Mainzer Kollektiv nicht.

Von Putz und Fietkau wurde die Studie von Aerts et al. [30] analysiert. [62] Sie publizierten, dass die radiomischen Bildmerkmale als Surrogatmarker für das Tumolvolumen benutzt werden können. Dies bestätigt die Auswertung der radiomischen PET-Bilddaten der NSCLC-Kohorte in dieser Studie mit den statistisch signifikanten cT-Stadien und GTV/MTV. Nichtsdestotrotz sollte beachtet werden, dass das T-Stadium nicht nur abhängig von dem Tumolvolumen ist. Auch die Lage des Primärtumors und der Befall der kontralateralen Lunge spielen eine wichtige Rolle.

In der Clusteranalyse der radiomischen Bildmerkmale fiel auf, dass die cT-Stadien in dichotomer Auftrennung und das GTV/MTV des Primärtumors statistische Unterschiede in deren Analysen hatten. Korreliert man die jeweilig gebildeten Gruppen mit der Überlebenszeit, so fiel auf, dass keine signifikanten Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von 5 % bestehen. Setzt man das Signifikanzniveau auf 10 % hinunter, so wären die Analysen signifikant. Es würden in 10 % der Fälle die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden, obwohl die Nullhypothese richtig gewesen wäre. [46] Durch Erhöhung der Probanden könnte die Signifikanz erhöht werden. In dieser retrospektiven Studie war die Patientenzahl aber limitiert.

Die radiomischen Bilddaten korrelieren wie beschrieben signifikant mit dem Primärtumolvolumen und ist somit ein Surrogatmarker. Zusätzlich wurde aber auch klar, dass klinische Parameter wie der Remissionsstatus, der Überlebensstatus oder das UICC-Stadium nicht abhängig von den radiomischen Bildmerkmalen sind. In der Studie von Aerts et al. [30] korrelierte der Überlebensstatus mit den radiomischen Bildmerkmalen. Da die Bildmerkmale mit der Größe des Primärtumors korrelieren, stellt sich die Frage, ob die Primärtumorumfänge der von Aerts et al. untersuchten Patienten mit dem Überlebensstatus korrelieren. Da in dieser Analyse keine Trennung der UICC-Stadien stattgefunden hat, ist es durchaus denkbar, dass die Patienten mit einem niedrigeren UICC-Stadium ein längeres Überleben hatten als die mit einem höheren UICC-Stadium. In der Mainzer-Kohorte waren nur NSCLC im Stadium III mit einer primären Radiochemotherapie eingeschlossen. Somit war das Patientenkollektiv homogener als in der Studie von Aerts et al. Dies wäre ein möglicher Grund dafür, dass der Überlebensstatus in dieser Analyse nicht mit den radiomischen Merkmalen korrelierte.

6 Zusammenfassung

6.1 Klinische Daten Analyse

Der primäre Endpunkt der Studie stellte das Ansprechen auf die primäre Radiochemotherapie dar. Hier war der Remissionsstatus die Bezugsgröße. Es konnte gezeigt werden, dass die jeweiligen Remissionsstatus signifikant mit der Überlebenszeit korrelieren. Dies ist auch zu erwarten. Die Therapien werden durchgeführt, um im besten Fall die Tumorerkrankung zu heilen oder die Überlebenszeit zu verlängern. Je besser der Patient auf die primäre Radiochemotherapie angesprochen hatte, desto höher war die Überlebenszeit. Als sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert. Dieser wurde mit verschiedenen klinischen Parametern verglichen. Hierbei zeigte sich, dass der Performance Index in Form des Karnofsky-Indexes signifikant mit der Überlebenszeit korreliert. Je niedriger der Karnofsky-Index, desto kürzer war die Überlebenszeit. Zusätzlich führte ein niedriger Karnofsky-Index auch häufiger zu einem Abbruch der Radiochemotherapie. Somit sollte vor jedem Therapiestart der Karnofsky-Index bestimmt werden, um eine bessere Einschätzung für den Therapieverlauf zu bekommen. Im Mainzer Kollektiv war zusätzlich zu sehen, dass ältere Patienten auch eher mit einem niedrigeren Karnofsky-Index bei Therapiebeginn beschrieben worden sind und eine kürzere Überlebenszeit aufwiesen. Hier ist auch zu bedenken, dass das Leben endlich ist und die Patienten auch mit unterschiedlichen Vorerkrankungen in die Therapie gestartet sind. Diese Vorerkrankungen wurden in dieser Analyse nicht erhoben. Auch könnten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie zu einem Therapieabbruch führen. Die Nebenwirkungen der Probanden konnten retrospektiv nicht mehr aus den Akten entnommen werden. Es war aber deutlich zu sehen, dass eine Reduktion der Bestrahlungsdosis oder im schlimmsten Fall ein Abbruch der Radiotherapie zu einer deutlich reduzierten Überlebenszeit führte.

Somit sollten verschiedene klinische Parameter, wie Alter, Vorerkrankungen und Karnofsky-Index zur Überlebensprognose betrachtet werden und in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

6.2 Radiomische Bilddatenanalyse

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde auf PET-Bilddatensätze zurückgegriffen, die vor dem Therapiebeginn aufgenommen worden sind. Um eine bessere Vergleichbarkeit der jeweiligen PET-Bilder zu gewährleisten, wurden die PET-Bilddatensätze sorgfältig ausgewählt. Es wurden nur die PET-Bilddatensätze in die Analyse mit einbezogen, die eine identische Einstellung der Voxelgröße hatten. Deshalb konnten nicht von allen Patienten, für die die klinischen Parameter bestimmt werden konnte, die jeweiligen PET-Bilder in die Analyse einbezogen werden.

Die PET-Bilddaten der Mainzer Kohorte zeigte in der Analyse der radiomischen Bildmerkmale, dass diese mit dem GTV bzw. MTV und dem T-Stadium der NSCLC statistisch signifikant übereinstimmen. Da vor allem das GTV bzw. MTV das Primärtumorvolumen darstellen, wurde bewiesen, dass die ausgewählten Bildmerkmale in der radiomischen Analyse signifikant mit dem Tumolvolumen korrelieren. Alle anderen untersuchten klinische Parameter in Bezug zu den radiomischen Bildmerkmalen waren nicht signifikant. Folglich korrelierten klinische Parameter des Mainzer Kollektivs wie der Überlebensstatus, der Remissionsstatus und das UICC-Stadium nicht mit dem Tumolvolumen.

Da die generierten PET-Bilddatensätze von den Nuklearmedizinern und -physikern mit Softwares, noch nach der eigentlichen bildgebenden Diagnostik, bearbeitet werden, variieren die PET-Bilddatensätze immer voneinander. Wie stark die Varianz dadurch ist, kann nicht bestimmt werden. Deshalb sollten prospektive Studien durchgeführt werden, in denen alle PET-Scan Einstellungen und die Nachbearbeitung identisch sind. Dadurch wäre ein besserer Vergleich der PET-Bilddaten in der radiomischen Analyse möglich. Als Ziel sollte man sich setzen, dass durch eine solche prospektive Studie Standard-Einstellung für eine radiomische

Auswertung definiert werden können. Ob dadurch die Texturanalyse einen weiteren Meilenstein erreichen kann, müssen zukünftige Studien zeigen.

Somit werden die Pathologen auch in den nächsten Jahren einen wichtigen Baustein der Tumordiagnostik, wie z.B. immunhistochemische Bestimmungen, molekulare Tumorzellveränderungen, etc. darstellen und entscheidende Beiträge zur Wahl der Therapie leisten. Aktuell ist die Aussage von Gillies R.J. et al. aus dem Jahr 2016 somit widerlegt. [63]

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)*. . 2019: Das Robert Koch-Institut; Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
2. Agaimy, A., *Pathologie : das Lehrbuch*. . 6., vollständig überarbeitete Auflage ed, ed. G. Höfler, H.H. Kreipe, and H. Moch. 2019, München: Elsevier. S. 514 - 518.
3. Antonia, S.J., et al., *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(24): p. 2342-2350.
4. Meyer, R., *Lungenkrebs: Durvalumab wirksam im Stadium III des NSCLC*. Deutsches Ärzteblatt, 2017.
5. Lambin, P., et al., *Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. *European Journal of Cancer*, 2012. **48**(4): p. 441-446.
6. Parmar, C., et al., *Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers*. *Scientific Reports*, 2015. **5**(1): p. 13087.
7. Kimpe, T. and T. Tuytschaever, *Increasing the number of gray shades in medical display systems--how much is enough?* *J Digit Imaging*, 2007. **20**(4): p. 422-32.
8. e.V., D.G.f.H.u.M.O. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. 2021; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>.
9. Lababede, O. and M.A. Meziane, *The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams*. *Oncologist*, 2018. **23**(7): p. 844-848.
10. Amin, M.B., et al., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 1024. 2017: Springer.
11. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF, *S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018: p. 417.
12. Nancy Y. Lee, N.R., Jiade J. Lu, *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy (Medical Radiology)*. 2015, Springer Verlag. p. 863.
13. Arimura H., S.Y., Haekal M., Jin Z., Ikushima K. *Computer-Assisted Target Volume Determination*. Arimura H. (eds) *Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy 2017*; Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-10-2945-5_5.
14. Peter F. Sharp, H.G.G., Alison D. Murray *Partical Nuclear Medicine*. 3rd ed. 2005: Springer-Verlag London Limited 2005. 382.
15. von Schulthess, G.K., *Röntgen, Computertomographie & Co. Wie funktioniert medizinische Bildgebung?*, ed. Auflage. 2017: Springer © Springer Berlin Heidelberg 2017. 138.
16. Reivich, A.A.u.M. *The Conception of FDG-PET Imaging*. 2002; Available from: https://cfn.upenn.edu/documents/ConceptionofFDG-PETImagingbyA.AlaviandM.Reivich_000.pdf.
17. Wolfgang Schlegel, C.P.K., Oliver Jäkel, *Medizinische Physik*. 2018: © Springer-Verlag GmbH Deutschland.
18. Vockelmann, M.K.-S.C., *Basiswissen der Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. 2017, Springer-Verlag GmH Deutschland 2017. p. 374.
19. Jie Tian, D.D., Zhenyu Liu, Jingwei Wei, *Radiomics and its clinical Application*. Artificial intelligence and medical big data. 2021, Elsevier Inc.: Mara Conner. 10194.
20. Murray M. Jacob, K.G., Braren Rickmer, Kleesiek Jens. *Wie funktioniert Radiomics?* 2020; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00117-019-00617-w.pdf>.
21. Hatt, M., et al., *Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future?* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(1): p. 151-165.
22. Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. *Radiology*, 2016. **278**(2): p. 563-77.
23. Matteo Benelli, A.B., Nicola Zoppetti, Silvia Calusi, Laura Redapi, Giuseppe Della Gala, Stefano Piffer, Luca Bernardi, Franco Fusi and Stefania Pallotta, *Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR*. *Cancer Research*, 2020.

24. Nioche, C., et al., *LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity*. *Cancer Res*, 2018. **78**(16): p. 4786-4789.
25. Moser, L. *PDG-PET basierte Bestrahlungsplanung beim Lungenkarzinom - Konsequenzen aus der PET-Plan-Studie*. 2021. DOI: 10.1055/a-1132-9598.
26. Bradley, J.D., et al., *Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard-Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(7): p. 706-714.
27. Brower, J.V., et al., *Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(10): p. 1887-94.
28. Midthun, D.E., *Overview of the initial treatment and prognosis of the lung cancer*, in *UpToDate*, S.R. Vora, Editor. 2022: UpToDate.
29. Firat, S., R.W. Byhardt, and E. Gore, *Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies*. *Radiation Therapy Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(2): p. 357-64.
30. Aerts, H.J., et al., *Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach*. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 4006.
31. Polverari, G., et al., *(18)F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nsclc Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(5).
32. Bortolotto, C., et al., *Radiomics features as predictive and prognostic biomarkers in NSCLC*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021. **21**(3): p. 257-266.
33. MatteoBenelli, P., *RadiomicAnalysiswithR(RadAR)*. 2020.
34. J. Love, D.D., R. Selker, M. Gallucci, S. Jentschke, S. Balci, H. Seol, M. Agosti. *The jamovi project (2022)*. *jamovi (Version 2.3) [Computer Software]*. . 2022 [cited 2022; Version 2.3:[Available from: Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
35. (2021), R.C.T. *R Core Team (2021)*. *R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]*. Available from: Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).
36. (2019)., E.H.a.T.D.a.R.O., *finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling. [R package]*. .
37. Terry M Therneau, T.L., *survival: Survival Analysis. [R package]*. .
38. (2019)., A.K.a.M.K.a.P.B., *survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*. [R package]. . 2019.
39. Royston, P., Altman, D.G. and Sauerbrei, W. , *Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea*. 2006.
40. Therneau, T.M. *A Package for Survival Analysis in R. [R package]*. 2020; Available from: Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=survival>.
41. Grambsch, T.M.T.a.P.M., *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. *Statistics for Biology and Health*. 2000: Springer New York, NY.
42. Scheckenbach, K. *Radiomics: Big Data instead of biopsies in the future?* [Referat] 2018.
43. C. Nioche, F.O., I. Buvat. *Local Image Features Extraction - LIFEx*. *Local Image Features Extraction -LIFEx - User guide 2020* 2020/05/11; 51]. Available from: <https://www.lifexsoft.org/>.
44. Shi, L., et al., *Radiomics for Response and Outcome Assessment for Non-Small Cell Lung Cancer*. *Technol Cancer Res Treat*, 2018. **17**: p. 1533033818782788.
45. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*, Lehrbuch, Editor. 2019, Springer Verlag. p. 337.
46. Held, L., K. Rufibach, and B. Seifert, *Medizinische Statistik : Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 2013, Pearson Deutschland. p. 192.
47. Wuttke, L. *Clusteranalyse einfach erklärt*. 2021; Available from: <https://datasolut.com/wiki/clusteranalyse/>.

48. Schendera, C.F., *Clusteranalyse mit SPSS*. Clusteranalyse mit SPSS. 2011, München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag.
49. Seegenschmiedt, M.H., *WHO-, AJCC- und ECOG-Performance Status Scale und Karnofsky-Index zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes*, in *Nebenwirkungen in der Onkologie: Internationale Systematik und Dokumentation*. 1998, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 11-17.
50. Yu, Y., et al., *Role of gross tumor volume in the prognosis of non-small cell lung cancer treated with 3D conformal radiotherapy: a meta-analysis*. Clin Ther, 2015. **37**(10): p. 2256-66.
51. David M Mannino, M., *Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer*, in *UpToDate*. 2021: UpToDate (Feb. 18/2021).
52. Tsao, A.S., et al., *Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer*. Cancer, 2006. **106**(11): p. 2428-36.
53. Petersen, I., *Morphologische und molekulare Diagnostik des Lungenkarzinoms*. Deutsches Ärzteblatt, 2011.
54. Wagner, B.J. and R. Buettner, *Immunohistochemische und molekularpathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen*. Der Pathologe, 2020. **41**(1): p. 3-13.
55. Sei Lee, M., Alexander Smith, MD, *Survival estimates in advanced terminal cancer*, in *UpToDate*. 2022: UpToDate.
56. Serrano-Olvera, A. and R. Gerson, *[Age associated survival rate in non small cell lung cancer]*. Gac Med Mex, 2009. **145**(1): p. 27-35.
57. Krebsregisterdaten, Z.f. *Lungenkrebs*. 2022 [cited 2022; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html].
58. Nakamura, H., et al., *Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **17**(5): p. 469-80.
59. Serke, M., *Lungenkarzinom: Was bei Frauen anders ist*. Deutsches Ärzteblatt, 2020.
60. Köhler, D.S., Bernd; Voshaar, Thomas, *Pneumologie: Pulmonale Rundherde*. Thieme. 2010, 2015 Georg Thieme Verlag KG.
61. Grätzel von Grätz, P. *Tumor ist nicht gleich Tumor – Ist auch jede Metastase anders?* Ärzte Zeitung, 2018.
62. Fittkau, F.P.u.R., *Vulnerabilitäten bei Radiomics: Warum die populärste Radiomics-Signatur unbemerkt das Tumolvolumen gemessen hat*. Strahlentherapie Onkologie (2021), 2021.
63. Gillies, R.J., Kinahan P.E et al., *Radiomics: images are more than pictures, they are data*, in *Radiology*. 2016.