Aus der Universitätsklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Tübingen

Überprüfung der Wertigkeit und Vergleich von Texturfeatures in der [18F]-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose-Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie zur Prädiktion von Differenzierungsgrad, histopathologischem Tumortyp und Patientenüberleben bei Bronchialkarzinomen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Arne Sven Alexander Estler

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. F. Seith
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Ketelsen
Tag der Disputation:	03.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis **3**

Tabellenverzeichnis **5**

Abkürzungsverzeichnis **6**

1. Einleitung **7**

1.1 Das Bronchialkarzinom 7

1.2 Die Texturanalyse 14

1.3 Tumore in der Texturanalyse 19

1.4 Bronchialkarzinome in der Texturanalyse 20

2. Fragestellung und Zielsetzung **22**

3. Material und Methoden **23**

3.1 Patientenkohorte und histologische Klassifikation 23

3.2 PET/CT-Untersuchung 25

3.3 Segmentierung 26

3.4 Texturanalyse 28

3.5 Statistische Auswertung 29

4. Ergebnisse **31**

4.1 Patientenkollektiv 31

4.2 Auswertung des Patientenoutcomes 33

4.3 Auswertung der Texturanalyse 36

4.4 Korrelationen der Texturfeatures Entropy, Homogeneity und Energy zwischen CT_{INSP} und PET bzw. CT_{PET} und PET sowie zwischen den CTs 41

4.5 Logistische Regression 43

5. Diskussion 51

5.1 Korrelationen der Features 52

5.2 Gesamtüberleben und Grading 53

5.3 Korrelation Features mit histologischem Tumortyp 53

5.4 Korrelation Gesamtüberleben und Features 55

5.5 Limitationen dieser Studie sowie Einfluss der Kontrastmittelphase und der Segmentierungstechnik auf die Ergebnisse der TA 57

6. Ausblick 61

7. Zusammenfassung 62

7.1 Einleitung 62

7.2 Ziel 62

7.3 Material und Methoden 62

7.4 Ergebnisse 64

7.5 Schlussfolgerung 65

8. Literaturverzeichnis 66

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift 71

10. Veröffentlichungen 72

11. Danksagung 73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kontrastmittelgestütze Computertomographie von Adeno- und Plattenepithelkarzinom 9

Abbildung 2 Beispiel eines Bronchialkarzinoms im PET/CT 12

Abbildung 3 Prozess der radiologischen Bilddateien im Rahmen der Radiomics 15

Abbildung 4 Segmentierung des Primarius in der CT 16

Abbildung 5 Flowchart zur Patientenauswahl 24

Abbildung 6: Segmentierung eines Tumors (Bronchialkarzinom) 27

Abbildung 7 Segmentierung des Bronchialkarzinoms 28

Abbildung 8 Vergleich mittleres Patientenüberleben 33

Abbildung 9 Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading 34

Abbildung 10 Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading in der Plattenepithelkarzinom-Gruppe 35

Abbildung 11 Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading in der Adenokarzinom-Gruppe 36

Abbildung 12 Korrelation der getesteten Features untereinander in den verschiedenen Modalitäten im Gesamtkollektiv 42

Abbildung 13 Logistische Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im CT_{INSP}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 44

Abbildung 14 Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im CT_{INSP}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 44

Abbildung 15 Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im CT_{INSP}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 45

Abbildung 16 Logistische Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 46

Abbildung 17 Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 47

Abbildung 18 Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 47

Abbildung 19 Logistische Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im CT_{PET}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 49

Abbildung 20 Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im CT_{PET}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 49

Abbildung 21 Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im CT_{PET}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom. 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht Texturfeatures 18

Tabelle 2 Patientencharakteristika 32

Tabelle 3 Auswertung der Texturfeatures 37

Tabelle 4 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures im Gesamtkollektiv 38

Tabelle 5 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures in der Plattenepithelkarzinomgruppe 38

Tabelle 6 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures in der Adenokarzinomgruppe 39

Tabelle 7 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures im Gesamtkollektiv 39

Tabelle 8 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures in der Plattenepithelkarzinomgruppe 40

Tabelle 9 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures in der Adenokarzinomgruppe..... 40

Tabelle 10 Logistische Regression im CT_{INSP} 43

Tabelle 11 Logistische Regression im PET 46

Tabelle 12 Logistische Regression im CT_{PET} 48

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BC	Bronchialkarzinom
CT	Computertomographie
^{18}F-FDG	2-F-18-Fluoro-2-desoxy-D-glucose
FDR	Falscherkennungsrate
GGN	Milchglasnodularität (engl. Ground-glass-nodule)
MIP	Maximumintensitätsprojektion
NSCLS	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (engl. Non-Small-Cell Lung Carcinoma)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest
SUV	Standard Uptake Value
TA	Texturanalyse
TF	Texturfeature
VOI	Volume of interest

1. Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist in Deutschland der zweithäufigste Tumor beim Mann und der dritthäufigste Tumor bei der Frau und macht insgesamt ca. 12 % aller Krebsdiagnosen in Deutschland aus[1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren bei Frauen und ca. 70 Jahren bei Männern, was für eine altersspezifische Inzidenz beim Lungenkrebs spricht[1]. Hinsichtlich der Tumor-assoziierten Mortalität spielt das Bronchialkarzinom eine wesentliche Rolle: Es ist die mit Abstand häufigste Krebstodesursache beim Mann mit 24 % und stellt bei Frauen mit 15 % die zweithäufigste Krebstodesursache dar[1]. Die Mortalitätsrate ist wie die Inzidenz altersspezifisch und hat ihren Höhepunkt geschlechtsunabhängig in der Altersklasse von 80–84 Jahren. Das relative 5-Jahres-Überleben betrug 2013 16 % respektive 21 % für Männer bzw. Frauen[1]. Das Überleben hängt von weiteren Faktoren ab, unter anderem vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, vom Differenzierungsgrad sowie vom histologischen Typ des Tumors.

1.1.1 Risikofaktoren

Rauchen bzw. Zigarettenrauch ist der wichtigste Risikofaktor für das Bronchialkarzinom; dies ist bereits seit der Mitte des letzten Jahrhunderts wissenschaftlich belegt[2]. Obwohl der Nikotin-, Teer- und Kohlenmonoxidgehalt von Zigaretten sich in den letzten Jahren deutlich verringert hat, ist das Krebsrisiko durch Zigarettenrauch konstant geblieben.
Außer Zigarettenrauch existieren multiple weitere Risikofaktoren wie beispielsweise polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chromate, Siliziumdioxid, Arsen, Beryllium und Radon.

1.1.2 Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Die Diagnose des Bronchialkarzinoms geht in 90 % der Fälle mit typischen Krankheitssymptomen einher, wobei zentrale Tumore häufiger zu schwerwiegenderen Symptomen führen als peripher gelegene: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beklagen zwischen 20 und 49 % der Patienten Brustschmerzen, zwischen 8 und 75 % der Patienten haben Husten und zwischen 6 und 35 % Hämoptysen bzw. blutigen Auswurf[3,4].

Die wichtigsten Metastasierungslokalisationen sind neben den mediastinalen, hilären und supraklavikulären Lymphknoten vor allem das Skelett, die Leber, die Nebennieren sowie das Cerebrum.

Bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung können in mehreren Stufen angewendet werden. Die am häufigsten eingesetzte, initiale Bildgebung ist die Röntgenthorax-Übersichtsaufnahme in 2 Ebenen. Sie wird, aufgrund der breiten Verfügbarkeit, der Kosteneffektivität sowie der vergleichsweise geringen Strahlenbelastung für den Patienten (0,02 mSv versus CT Thorax ca. 5 mSv) bei entsprechenden klinischen Symptomen frühzeitig durchgeführt. Jedoch wird die Sensitivität für Lungenkarzinome hier nur mit ca. 75,3 % angegeben, die Spezifität mit ca. 91,3 %[5]. Eine deutlich sensitivere Methode ist die Computertomographie (CT) mit einer Sensitivität von ca. 93,8 % und Spezifität von ca. 73,4 %[5]. Bei der CT werden Röntgenstrahlen spiralförmig auf den Patienten appliziert und aus den Absorptionswerten eine Vielzahl von Schnittbildern mittels Computerberechnungen rekonstruiert, ohne dass Einschränkungen durch Überlagerungen von anderen Körperstrukturen die Diagnostik beeinträchtigen. Insbesondere für die Diagnostik von Lungenrundherden ist sie dem konventionellen Röntgen deutlich überlegen[6]. Sie stellt für die Detektion von Lungenrundherden den Goldstandard in der radiologischen Diagnostik dar, hat jedoch nur eine limitierte Aussagekraft bzgl. einer artdiagnostischen Zuordnung des auffälligen Herds. Eine Beurteilung der Wahrscheinlichkeit der Malignität erfolgt radiologisch visuell anhand der Morphologie, Dichte und Lokalisation des auffälligen Herds.

Insbesondere für Plattenepithelkarzinome gibt es in der Literatur zusätzlich als typisch vorbeschriebene Eigenschaften wie beispielsweise eine zentrale Kaverne (in bis zu 82 % der Fälle[7]), während Adenokarzinome oft als solide beschrieben werden[8,9]. Auch sind primäre Plattenepithelkarzinome eher zentral in der Lunge zu finden, wohingegen Adenokarzinome typischerweise eher peripher lokalisiert sind[10,11].

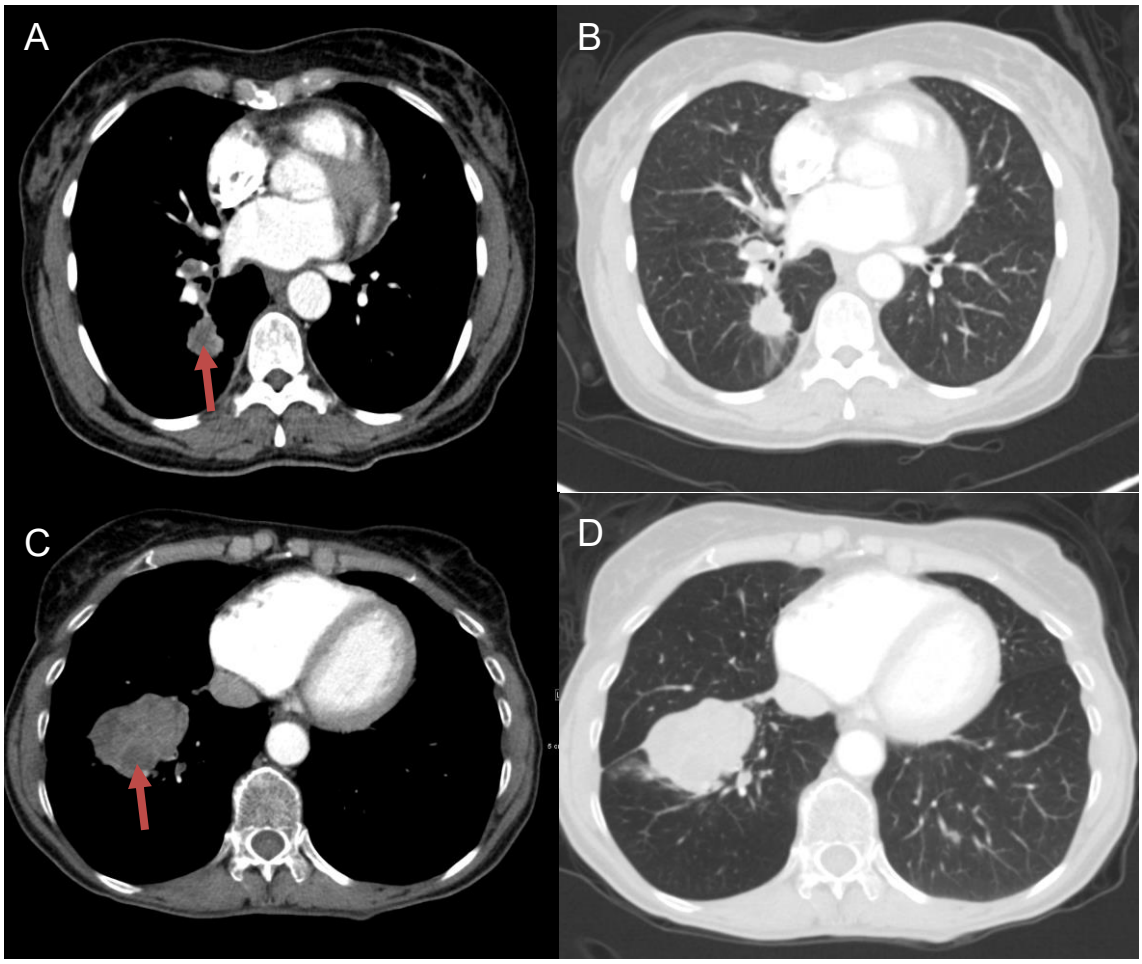

Abbildung 1 Kontrastmittelgestütze Computertomographie von Adeno- und Plattenepithelkarzinom

A+B: Darstellung eines Adenokarzinoms im Unterlappen des rechten Lungenflügels im Weichteil- sowie im Lungenfenster (T2); C+D: Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms am Lappenspalt des rechten Lungenflügels im Weichteil- und im Lungenfenster (T4). Bei beiden Tumorentitäten lässt sich eine inhomogene, teils nekrotische Struktur des Tumors erkennen (jeweils roter Pfeil).

Im Bereich der Nuklearmedizin hat sich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als nicht-invasives Schnittbildverfahren zur Darstellung und Messung biologischer und biochemischer Prozesse etabliert (Abbildung 2). Die PET ist ein funktionelles bildgebendes Verfahren, das mittels entsprechender Radiopharmaka (radioaktiv markierte Moleküle, so genannte Tracer) die Darstellung von Geweben mit bestimmten molekularen Merkmalen im gesamten Körper ermöglicht. Hierbei wird dem Patienten der Tracer intravenös injiziert und der radioaktive Zerfall nach einer bestimmten Uptake-Zeit mittels eines Rings aus PET-Detektoren um den Patienten erfasst und örtlich zugeordnet. Für die Diagnostik des Bronchialkarzinoms wird das Glucoseanalogon 2-F-18-Fluor-2-desoxy-D-glucose ^{18}F-FDG verwendet. ^{18}F-FDG wird entsprechend der Höhe des Glucosestoffwechsels von Zellen über den GLUT-1-Rezeptor aufgenommen[12]. Hier kann es jedoch – im Gegensatz zur Glucose – nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert in den Zellen (sog. metabolic trapping). Tumorzellen weisen in der Regel einen erhöhten Glucosestoffwechsel auf, was sich in einem in Relation zum physiologischen Parenchym gesteigerten fokalen Uptake von ^{18}F-FDG im PET-Scan darstellt. Die Quantifizierung des Traceruptakes erfolgt mittels des Standardized Uptake Value (SUV), der die Traceranreicherung in einem bestimmten Zielvolumen unter Berücksichtigung von injizierter Tracerdosis, Patientengewicht und Halbwertszeit des Nuklids angibt. Die ^{18}F-FDG-PET bietet somit den zusätzlichen Vorteil einer quantitativen Analyse der Stoffwechselaktivität eines Tumors und ermöglicht dadurch im Gegensatz zur CT die spezifischere Zuordnung eines unklaren Lungenrundherds. Limitiert ist die PET durch die relativ geringe, technisch bedingte Ortsauflösung (1,83 mm)[13] sowie die fehlende (anatomische) Zuordnung der funktionellen Bildinformation, was konsekutiv die Spezifität der Untersuchung verringert. Des Weiteren werden nekrotisch zerfallene Anteile eines malignen Tumors nicht detektiert, da hier keine Tracerakkumulation erfolgt. Die PET wird daher in der Regel mit einer CT in einem Hybridgerät kombiniert, wodurch die hohe Sensitivität und molekulare Information der PET mit der hohen anatomischen Auflösung der CT kombiniert werden kann. Studien konnten zeigen, dass die kombinierte FDG-PET/CT-Untersuchung der separaten Akquise von FDG-PET- und CT-Bildern bei der Beurteilung des Tumor- und Lymphkno-

tenstatus beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) überlegen war[14–16]. Metaanalysen konnten systematisch aufzeigen, dass die ^{18}F-FDG-PET/CT eine Sensitivität von ca. 90 % und eine Spezifität von ca. 78 % bei der Diagnose des NSCLC bieten kann[17–19]. Maligne Herde mit über 1 cm Durchmesser werden sogar mit einer Sensitivität von ca. 96 % erfasst[17].

Bei der Dignitätsbeurteilung von Lungenherden mittels FDG-PET bestehen Limitationen, welche die Sensitivität und Spezifität dieser Methode begrenzen. Falsch negative Befunde von Lungenrundherden treten vor allem bei kleinen Rundherden (Größe von 6–7 mm) auf, da hier die räumliche Auflösungsgrenze der PET liegt. Für maligne Lungenrundherde unter 10 mm sinkt die Sensitivität der FDG-PET-Untersuchung deutlich, deshalb ist die PET bei kleinen, solitären Lungenrundherden nicht indiziert[20].

Nachdem in den 1990er-Jahren die Mehrzeilen-Spiral-CT eingeführt wurde, konnten selbst kleinste Lungenrundherde mit hoher Sensitivität erkannt werden. Es wurde in multiplen Studien gezeigt, dass Frühkarzinome hierdurch deutlich besser erkannt werden. In der Folge wurden in den USA und Europa randomisierte kontrollierte Studien zum Screening durchgeführt, hier konnte vor allem der National Lung Screening Trial (NLST) zeigen, dass für Risikopatienten eine jährliche low dose-Computertomographie der Lunge die relative Lungenkrebssterblichkeit signifikant um ca. 20 % (absolute Reduktion ca. 1,3 %) senken konnte[21,22]. Nichtsdestotrotz sind die europäischen Fachgesellschaften zurückhaltend mit Empfehlungen zum flächendeckenden Screening mittels CT und haben dieses (noch) nicht standardmäßig empfohlen.

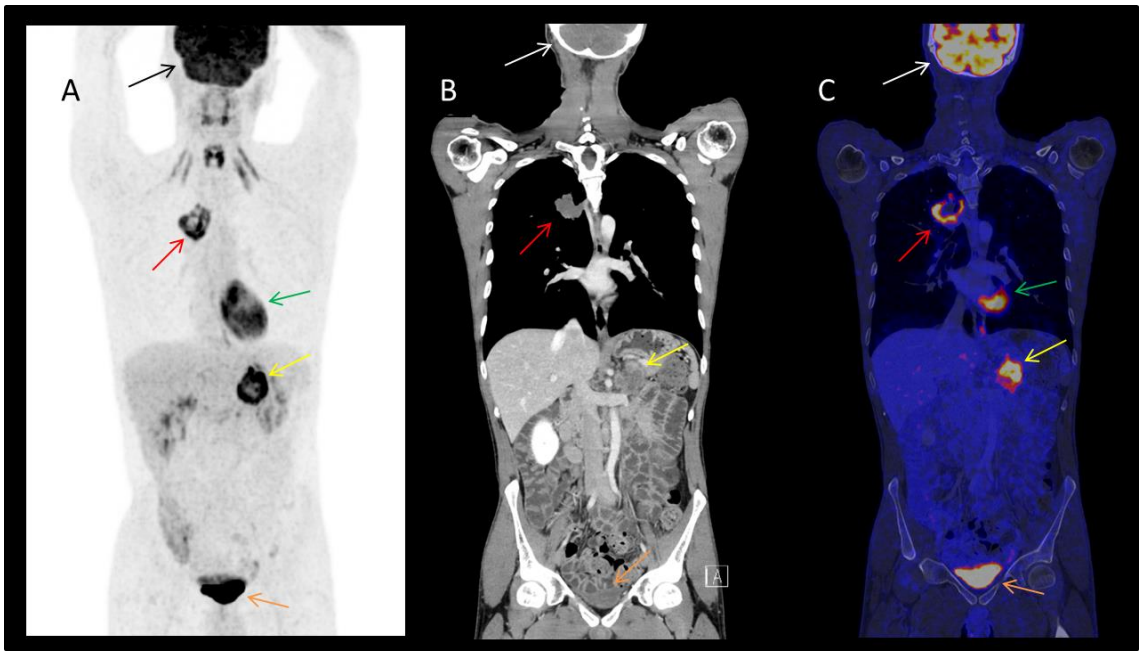

Abbildung 2 Beispiel eines Bronchialkarzinoms im PET/CT

A: Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) eines PET in der coronaren Ansicht; B: Kontrastmittel-gestütztes CT im coronaren Schnitt; C: Coronares Fusionsbild eines PET/CT; roter Pfeil: Der Primärtumor im rechten Oberlappen mit Nebennierenmetastase links (gelber Pfeil); physiologische Traceranreicherung des Herzens (grüner Pfeil), des Gehirns (schwarzer bzw. weißer Pfeil) sowie der Harnblase (oranger Pfeil).

1.1.3 Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms

Sowohl zur Therapieplanung als auch zur prognostischen Einschätzung sollte bei jedem Patienten nach der histologischen Sicherung eines Bronchialkarzinoms eine Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation (T = Lokale Ausdehnung des Primärtumors, N = Lymphknotenbefall, M = Metastasen) erfolgen. Die aktuellste derzeit gültige 8. TMN-Klassifikation[25] wurde das letzte Mal zum Jahresbeginn 2017 überarbeitet.

Die TMN-Klassifikation basiert auf der Auswertung von ca. 100.000 Patienten unter der Konsensentscheidung einiger Expertengruppen. Das Grading der Tumore klassifiziert grundsätzlich drei verschiedenen Gruppen, welche mit der Prognose korrelieren: G1 (gut differenziert): prädominant lepidisch; G2 (mäßig differenziert): prädominant azinär oder papillär; G3 (schlecht differenziert):

prädominant solide oder mikropapillär[26]. Diese Einteilung erfolgt jedoch lediglich histopathologisch. Eine radiologisch oder nuklearmedizinisch basierte Einordnung des Gradings oder des histologischen Subtyps ist bisher nicht möglich.
Von besonderer Bedeutung beim T-Staging ist, die Operabilität zu beurteilen. Beim N-Staging, also der Beurteilung des metastatischen Befalls lokoregionärer Lymphknoten, ist die CT limitiert, denn es gibt keine sicheren morphologischen Kriterien für einen malignen Befall. Die Lymphknotengröße (welche anhand des Kurzachsendurchmessers erfasst wird) wird als Hilfe herangezogen, jedoch gibt es keine sicheren Grenzwerte, die eine Malignität festlegen[23]. Es gibt neben einer metastatischen Infiltration zahlreiche Kofaktoren wie entzündliche oder kardiale Begleiterkrankungen, die mit einer Vergrößerung von hilären und mediastinalen Lymphknoten einhergehen. Demgegenüber können auch kleine Lymphknoten bereits Zellnester von malignen Zellen enthalten. Mit einem Schwellenwert von 10 mm in der kurzen Achse wird eine Spezifität und Sensitivität von jeweils ca. 62 % beschrieben[24].

Das PET/CT ist der CT neben dem verbesserten N- und M-Staging insbesondere auch bei der Unterscheidung zwischen Tumor und (Tumor-) Atelektase überlegen. Jedoch wurde in bisherigen Studien auch beschrieben, dass eine solche Atelektase eine gewisse FDG-Aufnahme besitzen kann, die jedoch wiederrum niedriger als bei Tumorgewebe ist[27]. Einschränkungen der PET/CT sind, dass das Tumorvolumen ca. 13–17 % kleiner eingeschätzt wird als in der CT und aufgrund von Artefakten oft keine eindeutige Aussage bezüglich der Thoraxwandinfiltration getroffen werden kann[28]. Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Tumore mit einem Durchmesser von > 7 mm analysiert, um Aufnahme-bedingte Fehler zu unterbinden.

1.1.4 CT und PET-basierte Malignitätskriterien beim Bronchialkarzinom

Klassischerweise werden mittels Computertomographie visuelle Bildparameter vom Radiologen analysiert. Beispiele hierfür sind die Berandung der Läsion, die

Form, die Dichte, der Anteil der Nekrose oder die Inhomogenität[29]. Allerdings kann mittels der reinen Betrachtung zumeist keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen eines Karzinoms getroffen werden. In der FDG-PET/CT-Untersuchung inkludiert der Reader in seine Beurteilung der Bilddaten sowohl die CT-Parameter, als auch die Aufnahme und Verteilung des PET-Tracers (FDG). Letzterer gibt Aufschluss über die Stoffwechselaktivität der Tumorläsion. Bösartige Tumore haben in der Regel einen höheren Traceruptake als gutartige[30].

1.2 Die Texturanalyse

Die Texturanalyse (TA) umfasst die computergestützte Extraktion und Analyse von beliebigen Bilddaten. In der Medizin kann hiermit eine objektive Auswertung der räumlichen Verteilung und Häufigkeit der Grauwerte in einem CT-Bild oder der Traceraufnahme in einem PET-Bild Voxel-basiert in einem bestimmten Bildabschnitt in unterschiedlicher Komplexität erfolgen. Man erhofft sich für die bildgebende Diagnostik einen Nutzen durch die Objektivierung von vormals subjektiver Bildinterpretation sowie die Analyse nicht ausgewerteter Bildinformation. Die Texturanalyse ermöglicht eine weiterführende Bilddatenauswertung, mit dem Ziel, die Bildinformationen als Ganzes zu erfassen.

Die TA bezieht sich auf ein definiertes Zielgebiet, z.B. eine Tumorläsion (region of interest (ROI) bzw. volume of interest (VOI), Abbildung 4 und Abbildung 6). Auf diese Weise sollen Texturcharakteristika erfasst und quantifiziert werden, die dem menschlichen Auge nicht in gleicher Weise zugänglich sind.

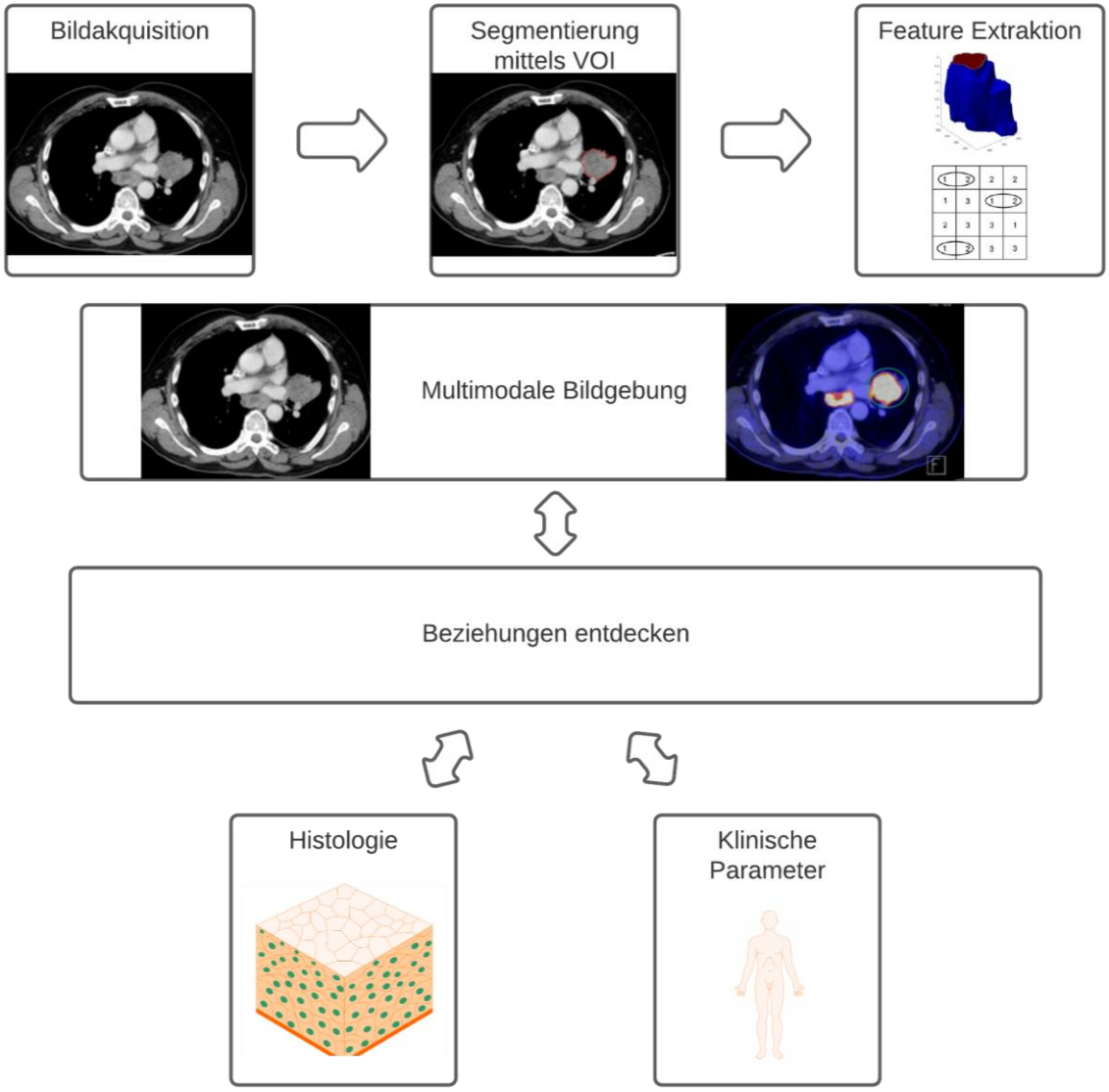

Abbildung 3 Prozess der radiologischen Bilddateien im Rahmen der Radiomics

Mittels VOI wird der gesamte Tumor segmentiert und daraus multiple Features extrahiert. Dann werden aus verschiedenen Bildgebungsmodalitäten die Bildinformationen entnommen und mit Histologie und klinischen Parametern korreliert.

Bei multimodalen Untersuchungen, wie dem PET/CT, können für jede einzelne Serie Texturfeatures extrahiert und die Ergebnisse bei nachfolgenden Auswertungsschritten kombiniert werden.

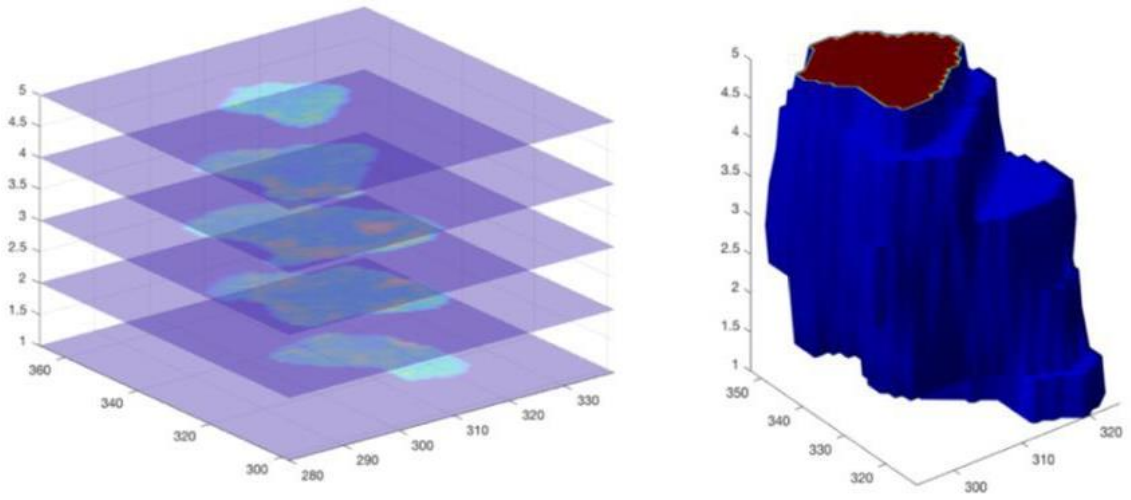

Abbildung 4 Segmentierung des Primarius in der CT

Beispielhaftes Erstellen einer VOI mittels axialer Segmentierung eines Tumors in den einzelnen Schichten, auf den Achsen sind die Voxelkoordinaten dargestellt; links sind die HU-Einheiten unterschiedlich farbig markiert und rechts ist die Maske mit dem Tumor extrahiert (mit freundlicher Genehmigung von Dr. T. Hepp).

Analysiert werden beispielsweise die statistische Verteilung und räumliche Beziehung der Graustufen der einzelnen Bildpunkte (Voxel) zueinander[31]. Diese so berechneten Werte werden als sog. Features bezeichnet. Um diese Features zu bestimmen, werden verschiedene Berechnungsmodelle verwendet[32]. Die am häufigsten verwendeten Modelle basieren auf der Berechnung statistischer Kenngrößen[33].

Ein großer Vorteil der Texturanalyse ist es, dass sie retrospektiv auf die standardisierte Bildgebung im klinischen Alltag angewandt werden kann. Dabei stellt die Anwendung von Texturanalyse keinen Mehraufwand oder gar eine erhöhte Strahlenbelastung für den Patienten dar. Insgesamt erhofft man sich durch Texturanalyse die Aussagekraft der bereits etablierten Bildgebungsverfahren zu steigern.

In Abhängigkeit von der statistischen Komplexität der Analyse unterscheidet man bei der Featureextraktion Methoden erster, zweiter und höherer Ordnung.

1.2.1 Features Erster Ordnung

Features erster Ordnung analysieren die Häufigkeitsverteilung verschiedener Graustufen innerhalb einer ROI bzw. VOI. Nicht berücksichtigt werden Voxel außerhalb des gewünschten Bereichs. Die räumliche Beziehung zwischen den einzelnen Voxeln wird nicht berücksichtigt. Beispiele für Features erster Ordnung sind die statistischen Kenngrößen der Grauwertverteilung wie beispielsweise Mittelwert, Varianz, Schiefe und Energie.

1.2.2 Features Zweiter Ordnung

Die Statistiken zweiter Ordnung berücksichtigen zusätzlich zur Häufigkeit der Grauwerte deren räumliche Beziehung. So werden aus dem Rohbild zunächst Statistiken berechnet, welche die räumliche Beziehung von Grauwerten im Zielgebiet quantifizieren.
So misst z.B. die Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens verschiedener Graustufen-Paare innerhalb der ROI. Ein weiterer Ansatz, die Run-Length Matrix, ermittelt, wie oft Voxel derselben Graustufe im Bild nebeneinander vorkommen. Aus den so ermittelten Statistiken werden wiederum verschiedene Kenngrößen abgeleitet, die dann als Features zweiter Ordnung bezeichnet werden.

Exemplarische Beispiele für Statistiken erster, zweiter und höherer Ordnung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Übersicht Texturfeatures

Ordnung	Skala	Metrik	Textur-Features
I	Global	Intensity Histogram	Mean (Mittelwert) Variance (Varianz) Skewness (Schiefe)
II	Lokal	Gray-Level Co-Occurence Matrix	Correlation (Korrelation) Entropy (Entropie)
III	Regional	Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix	Coarseness (Rauheit) Complexity (Komplexität) Texture Strength (Texturstärke)

Beispiele für Features erster, zweiter und höherer Ordnung

1.2.3 Komplexe Features

Über die genannten statistischen Verfahren hinaus existieren weiterführende, komplexe mathematische Methoden der Featureextraktion. Ein gängiges Vorgehen ist hierbei, durch Anwendung von Filtertransformationen die Rohdaten in Zielbilder zu überführen, die bestimmte Charakteristika wie beispielweise Kanten (Sobel-Filter) oder periodische Strukturen (Fouriertransformation) betonen. Anschließend können statistische Verfahren erster und zweiter Ordnung genutzt werden, um Features für die gefilterten Bilder zu erzeugen.

1.2.4 Beispielhafte Erklärung einzelner Features

Entropy (1. Ordnung): Die Entropie ist ein Maß für die Ordnung der Grauwertverteilung (alle Grauwerte kommen gleichmäßig vor). Eine hohe Entropie tritt dabei bei der gleichmäßigen Zufallsverteilung der Grauwerte (Rauschen) auf. Größere Cluster von Grauwerten, die zu einer Ordnung der Bildstruktur beitragen, führen hingegen zu einer Verminderung der Entropie.

Energy (1. Ordnung): Die Energie ist ein Maß für die Homogenität. Diese ist dann besonders ausgeprägt, wenn viele Voxel in einer Umgebung einen ähnlichen Grauwert besitzen.

Homogeneity (1. Ordnung): Ein hoher Wert der Homogeneity zeigt sich bei sich wiederholenden Strukturen im erfassten Bild.

1.2.5 Nachbearbeitung der Features

Um eine Texturanalyse durchzuführen, wird eine Nachbearbeitungssoftware benötigt, welche meist kommerziell erworben wird. Diese Software wird üblicherweise retrospektiv auf die Daten angewendet und kann eindimensional (z.B. Areal am größten Durchmesser) oder volumetrisch verwendet werden, um die Tumorheterogenität zu erfassen[31]. Üblicherweise wird nach der Erfassung der Läsion ein Filter zwischengeschaltet; dieser ist in den meisten Fällen entweder ein Laplace'scher oder ein Gauß'scher Bandfilter. Diese Filter werden zur Reduktion von Bildrauschen und zur schärferen Darstellung von Kanten angewendet[34]. Somit werden kleinere Unregelmäßigkeiten oder Artefakte ausgeglichen. Studien konnten zeigen, dass trotz dieser Filter eine relativ robuste Texturanalyse an den Bildern durchgeführt werden kann[35–37].

1.3 Tumore in der Texturanalyse

Tumore sind sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene heterogen, was zum Beispiel die Zelldichte, aber auch die Angiogenese und die Nekrose betrifft[34]. Diese Heterogenität spielt für die Prognose als auch für die Therapieauswahl eine große Rolle. Da diese Heterogenität subjektiv nur schwer quantitativ erfasst und beurteilt werden kann und die Biopsie meist nur einen kleinen Teil des Tumors repräsentiert, ist die Texturanalyse als möglicher Biomarker in den Fokus gekommen[38]. Insbesondere bei Kolorektaltumoren, HNO-Tumoren, Ösophagustumoren, Nierenzellkarzinomen, aber auch bei Lungenkarzinomen wurden vielversprechende Ansätze gefunden, damit die Ansprechrate oder die

Prognose vorherzusagen[39–43]. Hierfür spielt insbesondere die Heterogenität eines Tumors eine wichtige Rolle[67]. Diese lässt sich jedoch nur schwer mittels der reinen Bildbetrachtung quantifizieren, sodass dies ein wichtiges Anwendungsgebiet der Texturanalyse ist.

Die Texturanalyse kann jedoch nicht nur für onkologische Fragestellungen verwendet werden, sondern auch diffuse Veränderungen wie eine Leberfibrose oder ein Lungenemphysem können quantifiziert und beurteilt werden[44,45].

1.4 Bronchialkarzinome in der Texturanalyse

Es existieren einige Publikationen zur Anwendung der Texturanalyse bei Bronchialkarzinomen. Bianconi F et al. konnten beispielsweise in der Auswertung von 81 Patienten mit histologisch gesichertem Bronchialkarzinom im PET/CT statistisch signifikante Unterschiede zwischen Plattenepithelkarzinomen und den zusammengefassten übrigen Subtypen des Bronchialkarzinoms zeigen[46]. Das Plattenepithelkarzinom zeigte in der Auswertung von verschiedenen Texturfeatures eine stärkere Variabilität und eine geringere sog. Uniformity in der ^{18}F-FDG-PET als die anderen Subtypen. Demgegenüber zeigten die Adenokarzinome eine signifikant geringere Variabilität sowie eine höhere Uniformity als die anderen Subtypen.
Auch wurde bereits versucht, das Patientenüberleben mittels Texturanalyse von CT-Daten-sätzen vorherzusagen und es konnte gezeigt werden, dass beispielsweise die Entropy mit dem Patientenüberleben korreliert[39]. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Heterogenität eines (malignen) Tumors (heterogene Verteilung der Zelldichte, Nekrose und Angiogenese) bezüglich Tumorprogression und Tumoraggressivität eine wichtige Rolle spielt. Hierfür ist das Feature Entropy, welches durch eine hohe Irregularität der Pixel in einem Tumor definiert ist, ein guter Marker. Nichtsdestotrotz wurde auch dieses Feature kontrovers diskutiert: Mehrere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der Entropy und dem Patientenüberleben nachweisen[39,41–43].

In der Literatur wurden außerdem bei der Analyse von Rundherden in der CT die Features Entropy und Energy als gute Unterscheidungsmarker zwischen malignen und benignen Läsionen diskutiert[47]. So war die Entropy bei Tumorläsionen deutlich höher als bei Nicht-Tumor-Läsionen und die Energy war im Vergleich deutlich erniedrigt.

Eine Analyse von Liu H et al. untersuchte ebenfalls das Feature Entropy in Kombination mit vielen weiteren Features in der CT zur Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. In dieser Studie mit 87 Patienten war es nicht möglich, anhand einzelner Features eine sichere Unterscheidung zwischen den beiden Tumorhistologien zu finden[48].

Ahn S et al. analysierten multiple Features in der kontrastmittelangehobenen CT und fanden in einer Studie mit 98 Patienten ein signifikant schlechteres 3-Jahres-Überleben bei Patienten, in denen die Entropy über der gesetzten Referenzschwelle war[49]. Allerdings konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Homogeneity und dem 3-Jahres-Überleben gefunden werden[49].

Insgesamt lässt sich das Feature Energy als kontrovers diskutiertes Feature festhalten, welches weitere Untersuchungen benötigt. In der vorliegenden Studie soll somit versucht werden, sowohl die Entropy, die Homogeneity (als definitionsgemäßer Gegenspieler der Entropy) als auch das Feature Energy bezüglich ihrer Rolle als Biomarker zu bewerten.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Texturanalyse ist ein vielversprechendes und in der Wissenschaft aktuell häufig diskutiertes Forschungsthema in der Radiologie und Nuklearmedizin. Im Gegensatz zu neuen Aufnahmetechniken ist die TA lediglich eine Möglichkeit zur Informationsextraktion auf Bildebene und ist daher auf bestehende Bildgebungsverfahren anwendbar. Das Ziel ist eine Weiterentwicklung der Bildinterpretation durch Objektivierung, Quantifizierung und Extraktion bisher nicht genutzter Bildinformation. Die TA ist insbesondere für die onkologische Bildgebung von großem Interesse, da die Prognose und Therapie wesentlich von der Diagnostik abhängen. Bildgebende Verfahren als auch die Histopathologie sind durch den Sampling Bias sowie die zum Teil fehlende Möglichkeit der Probeentnahme eines Tumors limitiert. Durch die erfolgreiche Implementierung der TA in die radiologisch-nuklearmedizinische Routine könnte sich ein wesentlicher klinischer Nutzen durch die Vorhersage des histopathologischen Subtyps oder der Einschätzung des zu erwartenden Gesamtüberlebens ergeben. Die könnte die personalisierte Onkologie bei Therapieentscheidungen zukünftig unterstützen.

Die vorliegende Studie hat zwei Ziele:
Erstens soll die Wertigkeit von ausgesuchten Texturfeatures (Entropy, Homogeneity und Energy) aus der CT- und ^{18}F-FDG-PET-Scans anhand eines am Universitätsklinikum Tübingen untersuchten Patientenkollektivs mit Primärstaging eines histologisch gesicherten Bronchialkarzinoms überprüft werden. Eine Frage ist, ob die quantitativen Parameter mittels TA sensitiver als die üblichen qualitativen Parameter in Bezug auf klinische Endpunkte sind. Die oben ausgewählten Texturfeatures werden in der Literatur als korrelierend mit dem histologischen Subtyp, Differenzierungsgrad und dem Gesamtüberleben beschrieben.
Zweitens sollen der Einfluss der CT-Kontrastmittelphase sowie der Segmentierungstechnik auf die Ergebnisse der TA in diesem Kollektiv untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkohorte und histologische Klassifikation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, am Universitätsklinkum Tübingen durchgeführte Patienten-Studie, welche durch die lokale Ethikkommission genehmigt wurde (165/2019BO2). Es wurde die lokale Datenbank nach Patienten mit folgenden Kriterien durchsucht (Abbildung 5):

Einschlusskriterien

1. Erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem, primärem Bronchialkarzinom
2. Vorliegende kontrastangehobene Ganzkörper-^{18}F-FDG-PET/CT zum Staging im Zeitraum von 2014–2017

Ausschlusskriterien

1. Keine ^{18}F-FDG-PET-Positivität des Tumors
2. Tumordurchmesser < 7 mm und/oder subsolider Tumor in der CT

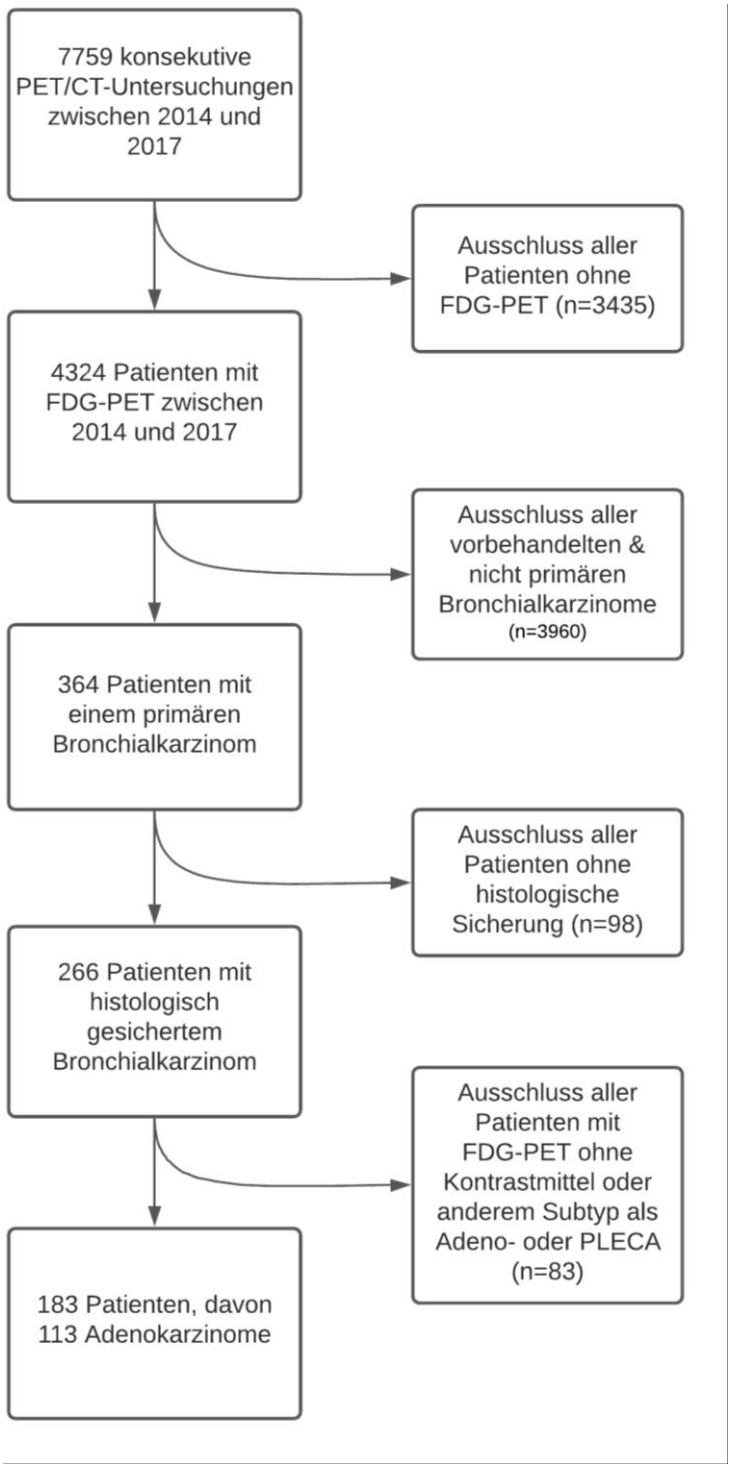

Abbildung 5 Flowchart zur Patientenauswahl

Von den 7759 konsekutiven FDG-PET/CT-Untersuchungen zwischen 2014 und 2017 wurden anhand verschiedener Kriterien insgesamt 183 Patienten in diese Studie eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 183 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen.

Folgende patientenbezogene Daten wurden erfasst:

1. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
2. Geschlecht des Patienten
3. cTMN-Stadium (laut PET/CT)
4. Histologischer Befund mit Grading des Tumors
5. Art der histologischen Sicherung (Biopsie oder vollständige Entfernung des Tumors durch OP)
6. Lokalisation des Primarius
7. Tumorgröße
8. Letzter Patientenkontakt
9. Todesdatum

3.2 PET/CT-Untersuchung

Die PET/CT-Untersuchungen wurden alle standardisiert an einem Biograph mCT (Siemens Healthineers, Knoxville, TN) durchgeführt. Die Patienten waren für mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern und hatten einen Blut-Glucose-Spiegel von < 150 mg/dL zum Zeitpunkt der [18F]-FDG-Injektion. Die mittlere Tracer-Uptake-Zeit betrug in der Adenokarzinomgruppe 59,3 min ± 3,7 min nach Applikation von 314,8 MBq ± 15,4 MBq [18F]-FDG und in der Plattenepithelkarzinomgruppe 59,2 min ± 2,1 min nach Applikation von 317,2 MBq ± 12,3 MBq [18F]-FDG. Um die Bewegungsartefakte zu reduzieren, wurden die Untersuchungen in einer Vakuummatratze mit nach oben ausgestreckten Armen durchgeführt. Die CT-Bilder wurden nach Injektion einer gewichtsadaptierten Menge Ultravist 370 (Schering AG, Berlin, Deutschland) generiert: 1. CT des Thorax in Inspiration mit KM nach 35 Sekunden (3 mm Schichtdicke, Field of view (FOV) 512 × 512 Pixel), 2. In einer portalvenösen Kontrastmittelphase ca. 80 Sekunden nach Injektion, tomographische Bildrekonstruktion mittels Weichteilkernel B31f, Röhrenspannung 120 kV, Referenzdosis 250 mAs (CT_{PET}), bzw. 140 mAs

(CT_{Insp}). Insgesamt wurden zwischen 80–140 ml Ultravist 370 mit einer Flussrate von 1.0–2.5 ml/s verabreicht, gefolgt von einer 40 ml Natriumchlorid-Spülung. Die PET-Bilder wurden in Abhängigkeit der Körpergröße in 6 bis 8 Bettpositionen akquiriert (Akquirierungszeit 2 min pro Bettposition), wobei hier der Körper des Patienten von Schädel bis Mitte des Oberschenkels erfasst wurde. Als Rekonstruktionsalgorithmus wurde ein EM- (Expectation maximation) basiertes Verfahren verwendet (zwei Iterationen, 21 Subsets, Gauss'scher Filter 2.0 mm, Matrixgröße 400 × 400, und Schichtdicke 2.0 mm). Alle PET/CT-Untersuchungen wurden interdisziplinär von erfahrenen Radiologen und Nuklearmedizinern beurteilt.

3.3 Segmentierung

Die als primäre Bronchialkarzinome gesicherten Raumforderungen der Lunge wurden in der FDG-PET, der GK-CT (CT_{PET}; in Exspiration) sowie in der CT in Inspiration (CT_{INSP}) segmentiert.

Die Segmentation des Tumors im PET erfolgte, wie in der Literatur von Bashir et al. beschrieben[54,55], mittels automatischer 3D-ROI einer 40 %-igen Isokontur von SUV_{max} (Abbildung 7).

In den CT-Bildern wurden die Tumore manuell dreidimensional im axialen Weichteilfenster mittels Syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) segmentiert (Abbildung 6). Um eine TA der PET-positiven Tumoranteile in der CT zu ermöglichen, wurde die Isokontur der PET auch in einer weiteren Auswertung in der CT genutzt, wie von Kirienko M et al.[56] in der Literatur vorbeschrieben.

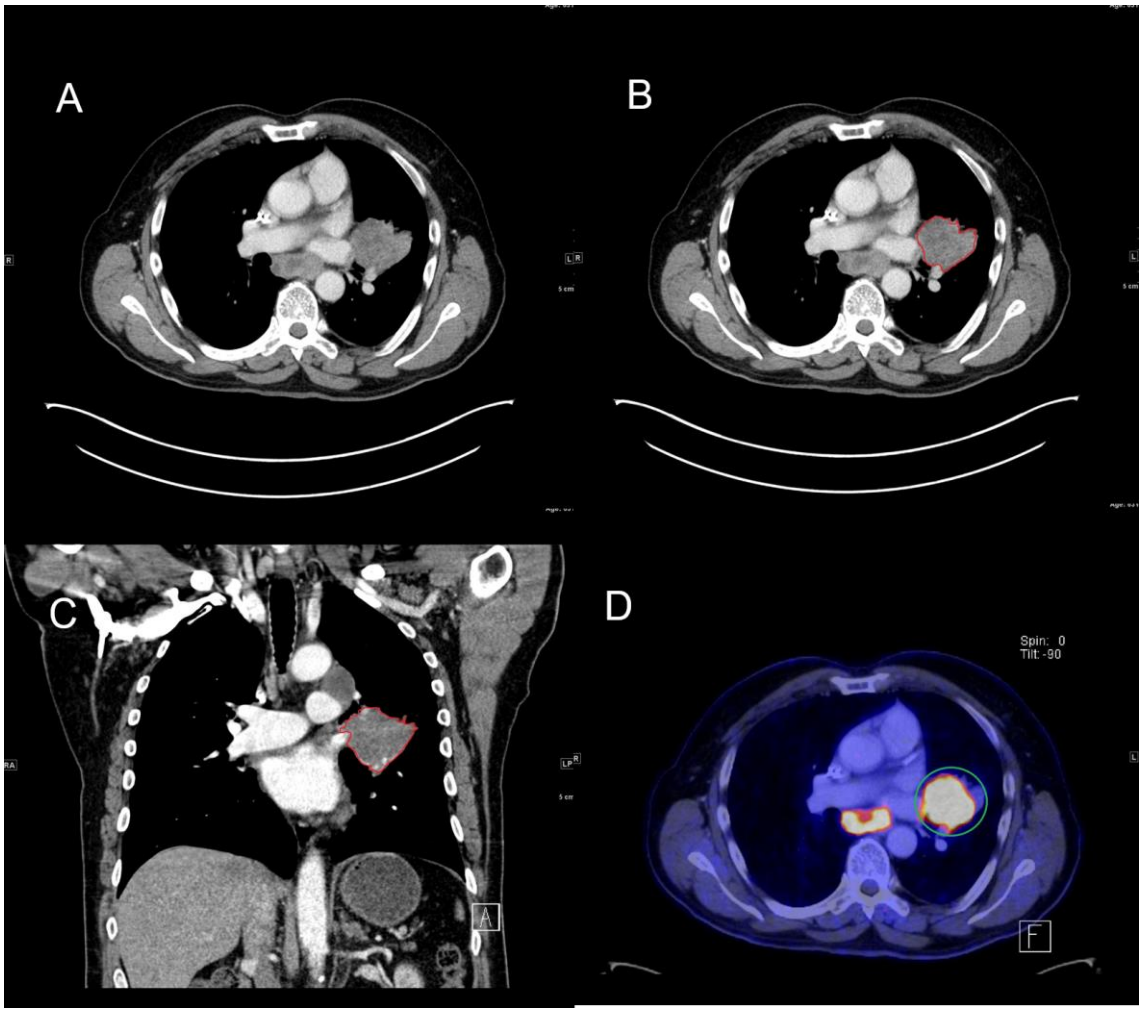

Abbildung 6: Segmentierung eines Tumors (Bronchialkarzinom)

Beispiel einer Segmentierung eines Primarius: A: Kontrastmittelangehobenes CT des Thorax mit dem Primarius links zentral; B: Axiale Segmentierung des Tumors; C: Coronare Segmentierung des Tumors; D: Segmentierung des Tumors im PET/CT

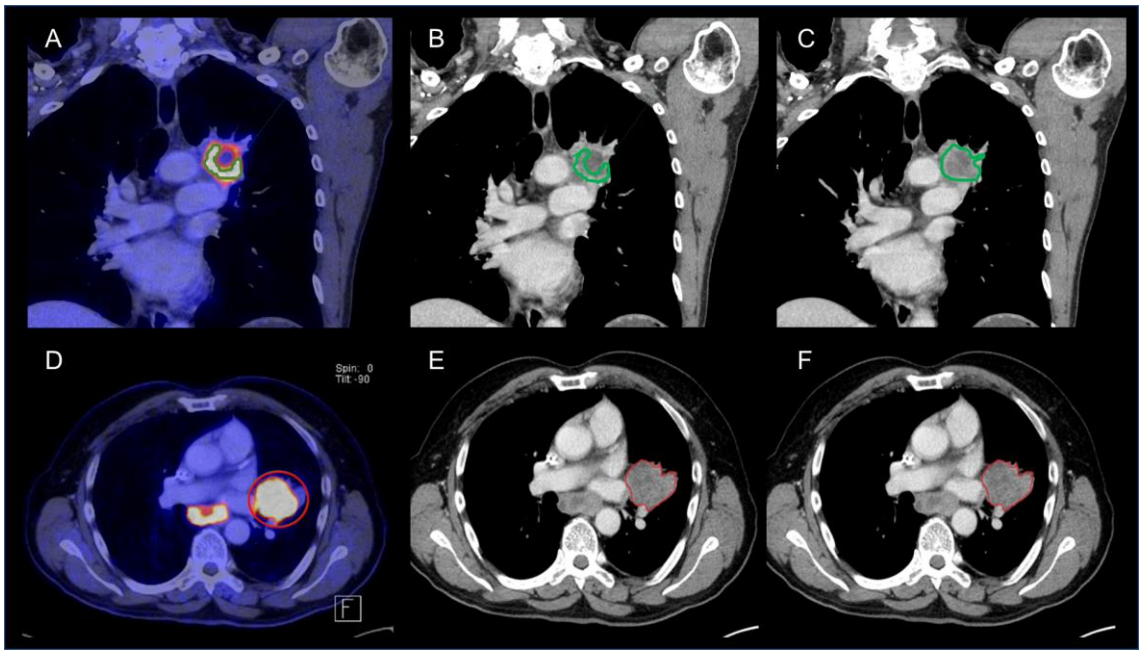

Abbildung 7 Segmentierung des Bronchialkarzinoms

Beispiel einer Segmentierung eines Primarius im PET mittels 40 %-iger Isokontur (A) sowie Kopie der ROI auf den Tumor im CT_{PET} (B), die zentrale Tumornekrose wird nicht miterfasst. Segmentierung des zentral nekrotischen Tumors im CT (C). Segmentierung eines vollständig stoffwechselaktiven Tumors im PET (D), im CT_{PET} (E) sowie im CT_{INSP} (F).

3.4 Texturanalyse

Zur Berechnung der einzelnen Texturfeatures wurde die kommerzielle Software Matlab (Mathworks, Natick, USA) und die sog. ImFEATbox verwendet (https://github.com/annikaliebgott/ImFEATbox)[57]. Diese Toolbox beinhaltet eine große Sammlung an Algorithmen, um Texturfeatures zu berechnen. Vorteil dieser Toolbox ist, dass sie für verschiedene Bildgebungsmodalitäten sowie viele Speicherformate anwendbar ist. Somit ist der Anwender sowohl frei in seiner Entscheidung, auf welche Art die exportierten Daten gespeichert werden sollen als auch hinsichtlich des Output-Formats. Auch können die gesamte Bildinformation oder einzelne ROIs bzw. VOIs analysiert werden. Dies ist besonders relevant für die Analyse einzelner Zielgebiete wie beispielsweise eines Tumors.

Um die Texturparameter verschiedener histologischer Typen des Bronchialkarzinoms vergleichen zu können, wurden die Patienten in eine Gruppe mit einem primären Adenokarzinom und in eine Gruppe mit Plattenepithelkarzinomen aufgeteilt. Da die verschiedenen Subtypen von Bronchialkarzinomen auf einer histologischen Unterteilung basieren, bieten diese auch in der Texturanalyse verschiedene Daten.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mittels IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Es wurde unter der Annahme, dass die Patientendaten nicht normalverteilt sind, ein Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen der Gruppe Adenokarzinom und der Gruppe Plattenepithelkarzinom verwendet. Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.
Zuerst wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich seiner Unterschiede untersucht, wobei allgemeine Patientenparameter wie beispielsweise das Alter oder das Gewicht verglichen wurden.
Danach wurde das Patientenoutcome der beiden Testgruppen untersucht, hierfür wurden Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Dafür wurde die Datenbank des Comprehensive Cancer Center Tübingen nach Todesdaten bzw. dem Datum des letzten Patientenkontakts durchsucht und in einer Tabelle zusammengefasst.
Anschließend erfolgte die Korrelation zwischen den untersuchten Features Entropy, Homogeneity und Energy mit dem histologischen Befund der Tumore, hierfür wurden Mann-Whitney-U-Tests und Spearman-Tests verwendet.
Für die Korrelation der einzelnen Texturfeatures in den unterschiedlichen Bildgebungsmethoden mit dem Grading der Tumore sowie dem Gesamtüberleben wurden ebenfalls Mann-Whitney-U-Tests und Spearman-Tests verwendet.
Für den Vergleich zwischen den Ergebnissen des CT_{PET} und des CT_{INSP}-Datensatzes wurde zunächst eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Um die Problematik multipler Tests zu berücksichtigen, wurde die Falscherkennungsrate (FDR) mittels Benjamini Hochberg Korrektur auf 10 % begrenzt.

Für die Erstellung einer logistischen Regression wurden die Variablen (bzw. Features) z-transformiert. Für die statistische Signifikanz der einzelnen Regressionskoeffizienten wurde ein Wald-Test durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den eingeschlossenen 183 Patienten hatten 61,7 % (n = 113) ein primäres Adenokarzinom und 38,3 % (n = 70) ein primäres Plattenepithelkarzinom. Das mittlere Alter unterschied sich signifikant zwischen den beiden Testgruppen (Adenokarzinomgruppe: 65,1 ± 9,2 Jahre vs. 68,6 ± 8,3 Jahre, $p < 0,001$). Die überwiegende Anzahl der Personen in beiden Gruppen war männlich (Adenokarzinomgruppe: 57,5 %, Plattenepithelkarzinomgruppe: 80 %) und hatte einen normalgewichtigen bis leicht übergewichtigen Body-Mass-Index (BMI).

Die histologische Sicherung des Tumors wurde in beiden Gruppen überwiegend durch die Probeentnahme mittels Biopsie (Adenokarzinomgruppe: 84,1 %, Plattenepithelkarzinomgruppe 81,4 %) und weniger durch Resektion des Primarius (Adenokarzinomgruppe: 15,0 %, Plattenepithelkarzinomgruppe: 27,1 %) durchgeführt. In beiden Gruppen waren die meisten Bronchialkarzinome in den Oberlappen lokalisiert (Adenokarzinomgruppe: 32,7 %, Plattenepithelkarzinomgruppe: 22,9 %). Hinsichtlich des Gradings ergaben sich sowohl für die Adenokarzinomgruppe als auch für die Plattenepithelkarzinomgruppe ein heterogenes Bild (Adenokarzinom: je 47,8 % G2 und G3 und 3,5 % G1; in 0,9 % der Patienten (n = 1) wurde das Grading nicht bestimmt; Plattenepithelkarzinomgruppe: 50,0 % G3, 45,7 % G2 und 2,9% G1; in 1,4 % der Patienten (n = 1) wurde das Grading nicht bestimmt).

Das Patientenkollektiv ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Parameter	Adenokarzinom (n = 113)	Plattenepthel-karzinom (n = 70)
Mittleres Alter [Jahre]	65,2 ± 9,2	68,7 ± 8,3
Geschlecht		
• **männlich**	65	56
• **weiblich**	48	14
Mittlere Patientengröße [m]	1,7 ± 0,1	1,73 ± 0,1
Mittleres Patientengewicht [kg]	73,2 ± 15,0	78,5 ± 15,6
Mittlerer BMI [kg/m²]	24,9 ± 4,9	26,1 ± 4,4
Histologische Sicherung		
• **Biopsie**	95	51
• **OP**	17	19
• **Pleurapunktat**	1	0
Häufigste Tumorlokalisation	Rechter Oberlappen (n = 37)	Linker Oberlappen (n = 16)
Grading		
• **G1**	4	2
• **G2**	54	32
• **G3**	54	35
• **Unknown**	1	1
Staging		
• **T1**	11	7
• **T2**	28	17
• **T3**	21	13
• **T4**	26	14
• **Tx**	27	18

m = Meter; kg = Kilogramm; BMI = Body-Mass-Index; Tx = T-Stadium nicht bekannt; Mittelwert ± Standardabweichung

4.2 Auswertung des Patientenoutcomes

Zwischen den beiden Testgruppen (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt werden. So lag das mediane Patientenüberleben in der Adenokarzinomgruppe bei 17,1 Monaten (Range 0,6–67,1 Monate) und in der Plattenepithelkarzinomgruppe bei 18,1 Monaten (Range 0,2–67,2 Monate, p = 0,771, Abbildung 8). Das mediane Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs lag bei 17,2 Monaten (Range 0,2–67,2).

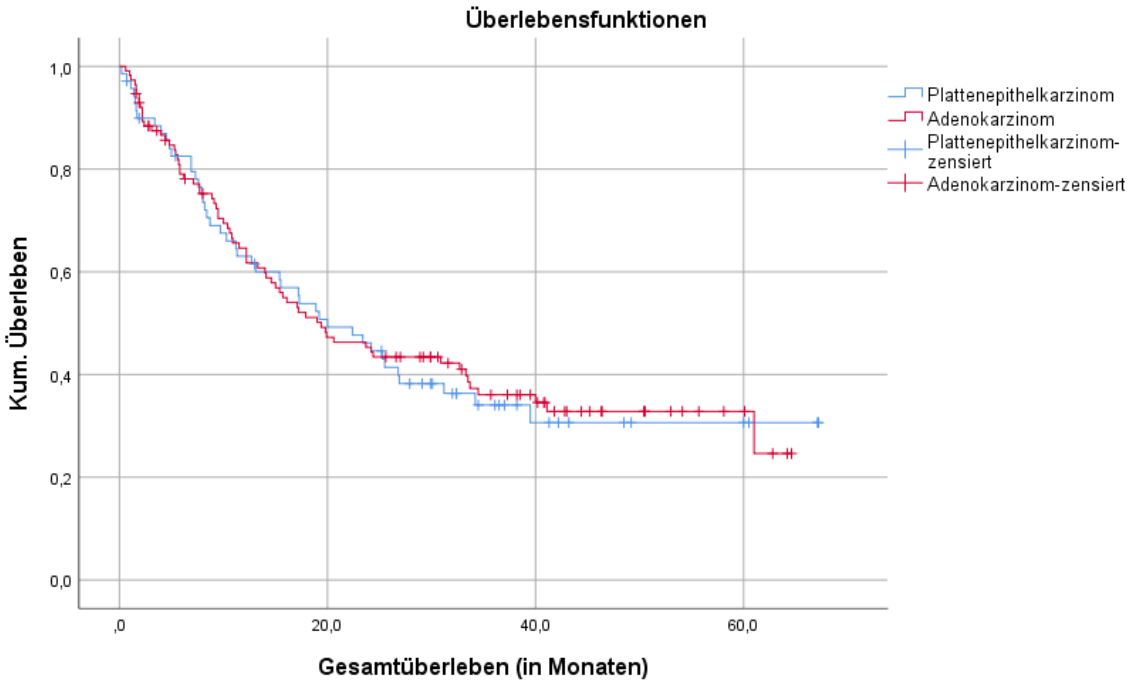

Abbildung 8 Vergleich mittleres Patientenüberleben

Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich der beiden Patientengruppen (Adenokarzinom in rot, vs. Plattenepithelkarzinom in blau, p = 0,771)

Das Gesamtüberleben aller Patienten zeigte sich abhängig vom Grading des Primärtumors (Abbildung 9): Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten mit einem G2-Tumor betrug 16,4 Monate (Range 1,0–62,8) und bei Patienten mit

einem G3-Tumor 19,0 Monate (Range 0,2–67,2) und unterschied sich nicht signifikant untereinander (p = 0,636).
Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs an G1-Tumoren (n = 6) wurden diese als nicht repräsentativ eingestuft (medianes Gesamtüberleben 7,7 Monate, Range 0,7–41,8).

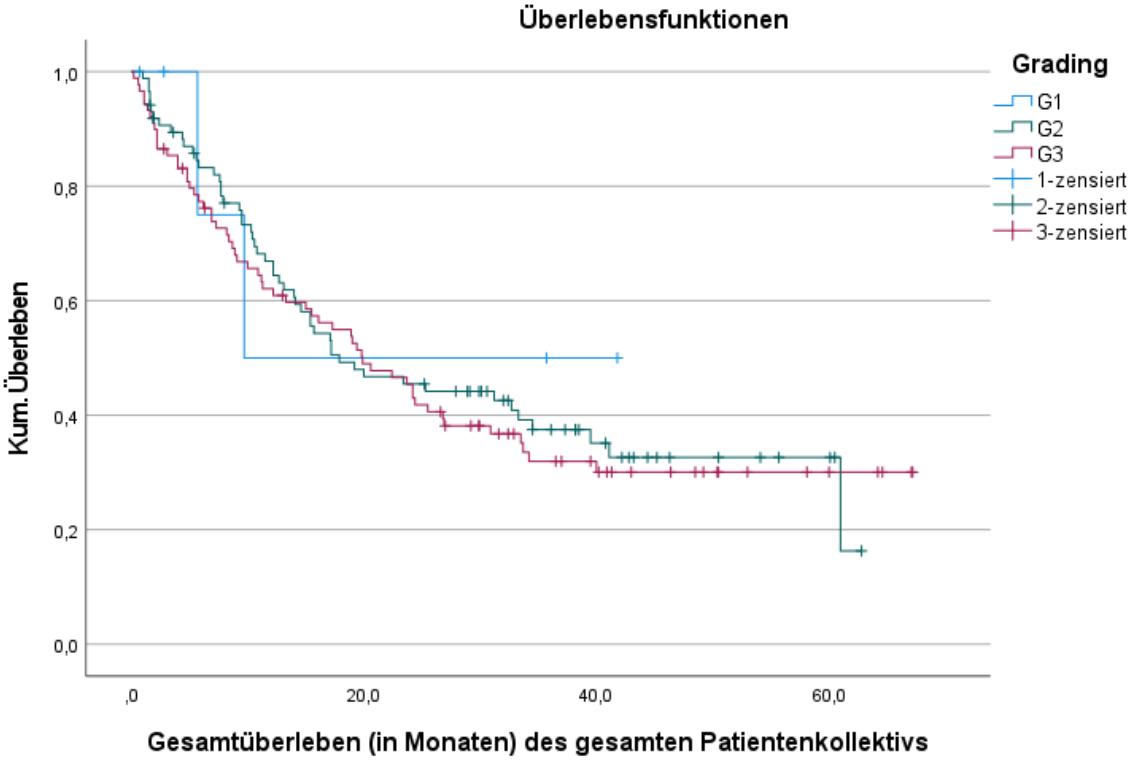

Abbildung 9 Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading

Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich der verschiedenen Gradings im gesamten Patientenkollektiv, CAVE: im Patientenkollektiv sind nur n = 6 G1-Tumore vorhanden.

Das Gesamtüberleben in der jeweiligen Testgruppe zeigte sich nicht abhängig vom Grading der Tumore (Abbildung 10); so lag in der Plattenepithelkarzinomgruppe das mittlere Gesamtüberleben mit G2-Tumoren bei 21,7 ± 15,1 Monaten und bei G3-Tumoren bei 22,3 ± 19,1 Monaten (p = 0,890) (Abbildung 10).

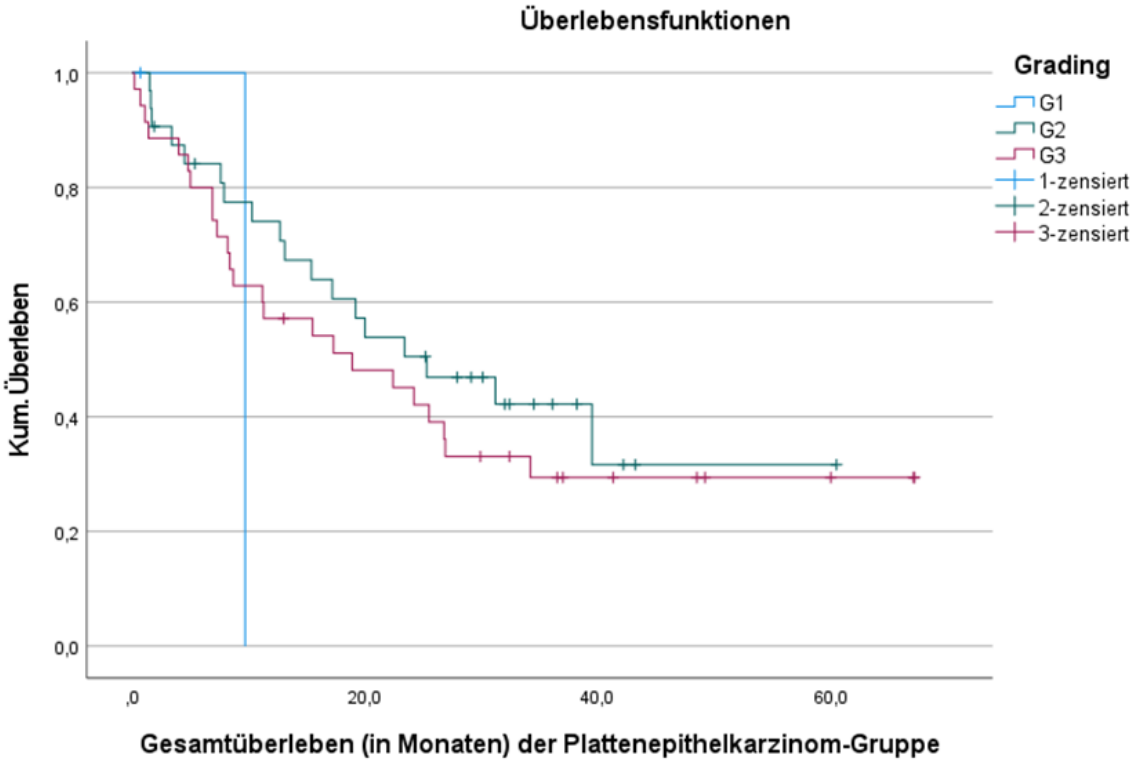

Abbildung 10 Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading in der Plattenepithelkarzinom-Gruppe

(Kaplan-Meier-Kurve, CAVE: im Patientenkollektiv sind nur n = 6 G1-Tumore vorhanden.)

In der Adenokarzinomgruppe lag das mittlere Gesamtüberleben bei G2-Tumoren bei 22,2 ± 18,6 Monaten und bei G3-Tumoren bei 22,0 ± 18,1 Monaten (p = 0,964) (Abbildung *11*).

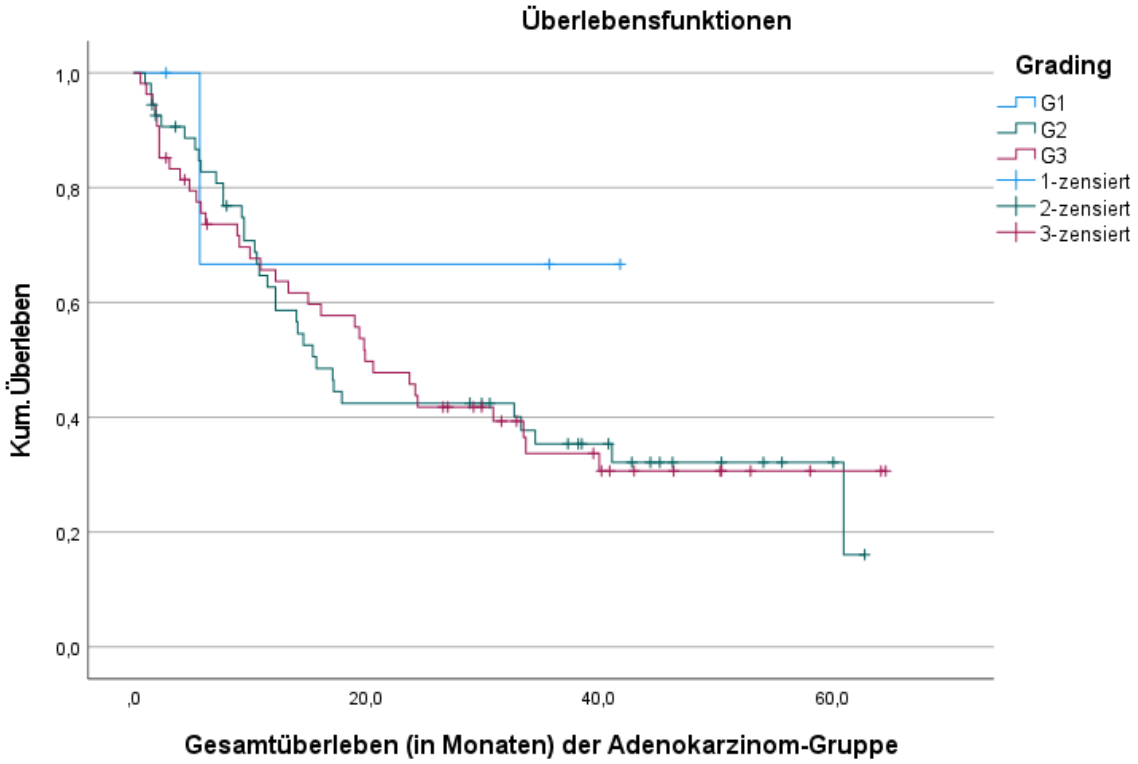

Abbildung 11 *Vergleich des Gesamtüberlebens nach Grading in der Adenokarzinom-Gruppe (Kaplan-Meier-Kurve), CAVE: im Patientenkollektiv sind nur n = 6 G1-Tumor vorhanden.*

4.3 Auswertung der Texturanalyse

Die Daten ausgewählter Tumor-Texturfeatures (Entropy, Homogeneity, Energy) für die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten ist in Tabelle 3 dargestellt. Verglichen werden die Features der beiden Testgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test. Um die Problematik multipler Tests zu berücksichtigen, wurde die FDR mittels Benjamini-Hochberg-Korrektur auf 10 % begrenzt (Tabelle 3).

Tabelle 3 Auswertung der Texturfeatures

Features	Adenokarzinom (n = 113)	Plattenepithel-karzinom (n = 70)	p	p (korr.)
CT_{PET}				
Entropy	9,78 ± 0,401	9,88 ± 0,345	0,048	0,054
Homogeneity	0,267 ± 0,047	0,269 ± 0,041	0,054	0,054
Energy	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,041	0,054
PET				
Entropy	8,85 ± 0,799	9,10 ± 0,661	0,003	0,009
Homogeneity	0,412 ± 0,079	0,389 ± 0,066	0,106	0,106
Energy	0,005 ± 0,005	0,003 ± 0,002	0,026	0,039
CT_{INSP}				
Entropy	8,05 ± 0,676	7,98 ± 0,667	0,691	0,690
Homogeneity	0,424 ± 0,053	0,428 ± 0,055	0,413	0,690
Energy (10^{-3})	0,008 ± 0,004	0,009 ± 0,003	0,607	0,690

CT_{PET} = CT Thorax in Exspiration und portalvenöser Kontrastmittelphase; CT_{INSP} = CT Thorax in Inspiration und arterieller Kontrastmittelphase; Mittelwert ± Standardabweichung; korrigierter p-Wert mittels Benjamini-Hochberg-Korrektur (10 %)

4.3.1 Korrelation der Texturfeatures Entropy, Homogeneity und Energy mit dem Tumortyp, Tumorgrading und dem Patientenüberleben

Hinsichtlich der Texturfeatures Entropy, Homogeneity und Energy zeigten sich weder im Gesamtkollektiv noch bei den Untergruppen Plattenepithel- und Adenokarzinom signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gradings (Tabelle 4–9).

Tabelle 4 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	-0,100	0,182	0,948
Entropy PET	0,008	0,913	0,948
Entropy CT_{PET}	0,040	0,592	0,948
Homogeneity CT_{INSP}	0,041	0,581	0,948
Homogeneity PET	-0,005	0,948	0,948
Homogeneity CT_{PET}	0,025	0,736	0,948
Energy CT_{INSP}	0,064	0,394	0,948
Energy PET	0,020	0,785	0,948
Energy CT_{PET}	-0,075	0,361	0,948

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

Tabelle 5 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures in der Plattenepithelkarzinomgruppe

Plattenepithelkarzinom	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	-0,120	0,325	0,909
Entropy PET	0,045	0,713	0,933
Entropy CT_{PET}	-0,010	0,933	0,933
Homogeneity CT_{INSP}	0,107	0,382	0,909
Homogeneity PET	-0,061	0,617	0,933
Homogeneity CT_{PET}	0,022	0,861	0,933
Energy CT_{INSP}	0,102	0,404	0,909
Energy PET	-0,117	0,336	0,909
Energy CT_{PET}	0,027	0,825	0,933

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

Tabelle 6 Korrelation Grading mit den jeweiligen Texturfeatures in der Adenokarzinomgruppe

Adenokarzinom	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	-0,087	0,364	0,951
Entropy PET	-0,016	0,863	0,971
Entropy CT_{PET}	0,055	0,563	0,951
Homogeneity CT_{INSP}	-0,093	0,977	0,977
Homogeneity PET	0,032	0,740	0,951
Homogeneity CT_{PET}	0,051	0,591	0,951
Energy CT_{INSP}	0,039	0,686	0,951
Energy PET	0,076	0,426	0,951
Energy CT_{PET}	-0,109	0,253	0,951

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

Tabelle 7 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	0,100	0,180	0,405
Entropy PET	0,127	0,086	0,387
Entropy CT_{PET}	0,016	0,830	0,830
Homogeneity CT_{INSP}	-0,111	0,135	0,405
Homogeneity PET	-0,160	**0,031**	0,279
Homogeneity CT_{PET}	-0,017	0,816	0,830
Energy CT_{INSP}	-0,032	0,668	0,830
Energy PET	-0,070	0,345	0,621
Energy CT_{PET}	-0,060	0,416	0,624

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

Tabelle 8 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures in der Plattenepithelkarzinomgruppe

Plattenepithelkarzinom	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	0,111	0,359	0,552
Entropy PET	0,102	0,399	0,552
Entropy CT_{PET}	-0,147	0,223	0,552
Homogeneity CT_{INSP}	-0,226	0,060	0,540
Homogeneity PET	-0,149	0,217	0,552
Homogeneity CT_{PET}	0,049	0,687	0,687
Energy CT_{INSP}	-0,084	0,491	0,552
Energy PET	-0,094	0,437	0,552
Energy CT_{PET}	0,128	0,291	0,552

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

Tabelle 9 Korrelation Gesamtüberleben mit den jeweiligen Texturfeatures in der Adenokarzinomgruppe

Adenokarzinom	r	p	p (korr.)
Entropy CT_{INSP}	0,093	0,329	0,592
Entropy PET	0,145	0,124	0,441
Entropy CT_{PET}	0,093	0,325	0,592
Homogeneity CT_{INSP}	-0,039	0,681	0,766
Homogeneity PET	-0,171	0,070	0,441
Homogeneity CT_{PET}	-0,052	0,588	0,756
Energy CT_{INSP}	0,000	0,996	0,996
Energy PET	-0,068	0,473	0,710
Energy CT_{PET}	-0,137	0,147	0,441

Angabe von Korrelationskoeffizient r und p-Wert, Korrektur für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren

4.4 Korrelationen der Texturfeatures Entropy, Homogeneity und Energy zwischen CT_{INSP} und PET bzw. CT_{PET} und PET sowie zwischen den CTs

Eine weitere Fragestellung betraf Korrelationen zwischen den Features innerhalb einer Modalität oder zwischen den verschiedenen Modalitäten. Hier zeigten sich nach Benjamini-Hochberg-Korrektur mehrere statistisch signifikante Korrelationen ($p < 0,001$) (Abbildung 12):

Zwischen den Features Energy und Entropy im CT_{INSP}, PET und CT_{PET} zeigten sich starke negative Korrelationen ($r = -0,846$, $r = -0,806$ bzw. $r = -0,938$).

Ebenso zeigte sich zwischen den Features Homogeneity und Entropy sowohl in CT_{INSP}, PET und CT_{PET} eine negative Korrelation ($r = -0,792$, $r = -0,806$ bzw. $r = -0,257$).

Zwischen Energy im PET und Homogeneity im CT_{PET} zeigte sich eine mäßig schwache, negative Korrelation ($r = -0,289$).

Zusätzlich gab es eine mäßig positive Korrelation zwischen der Entropy im PET und der Homogeneity im CT_{PET} ($r = 0,434$) bzw. der Energy im CT_{PET} ($r = 0,335$). Abschließend zeigte sich eine mäßige, negative Korrelation zwischen der Homogeneity im PET und im CT_{PET} ($r = -0,289$).

Darüber hinaus konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden ($p > 0,067$).

Zwischen CT_{INSP} vs. CT_{PET} ergaben sich für die einzelnen Features folgende Korrelationen: Entropy $r = 0,083$, $p = 0,265$. Homogeneity $r = 0,021$, $p = 0,775$. Energy $r = 0,009$, $p = 0,902$.

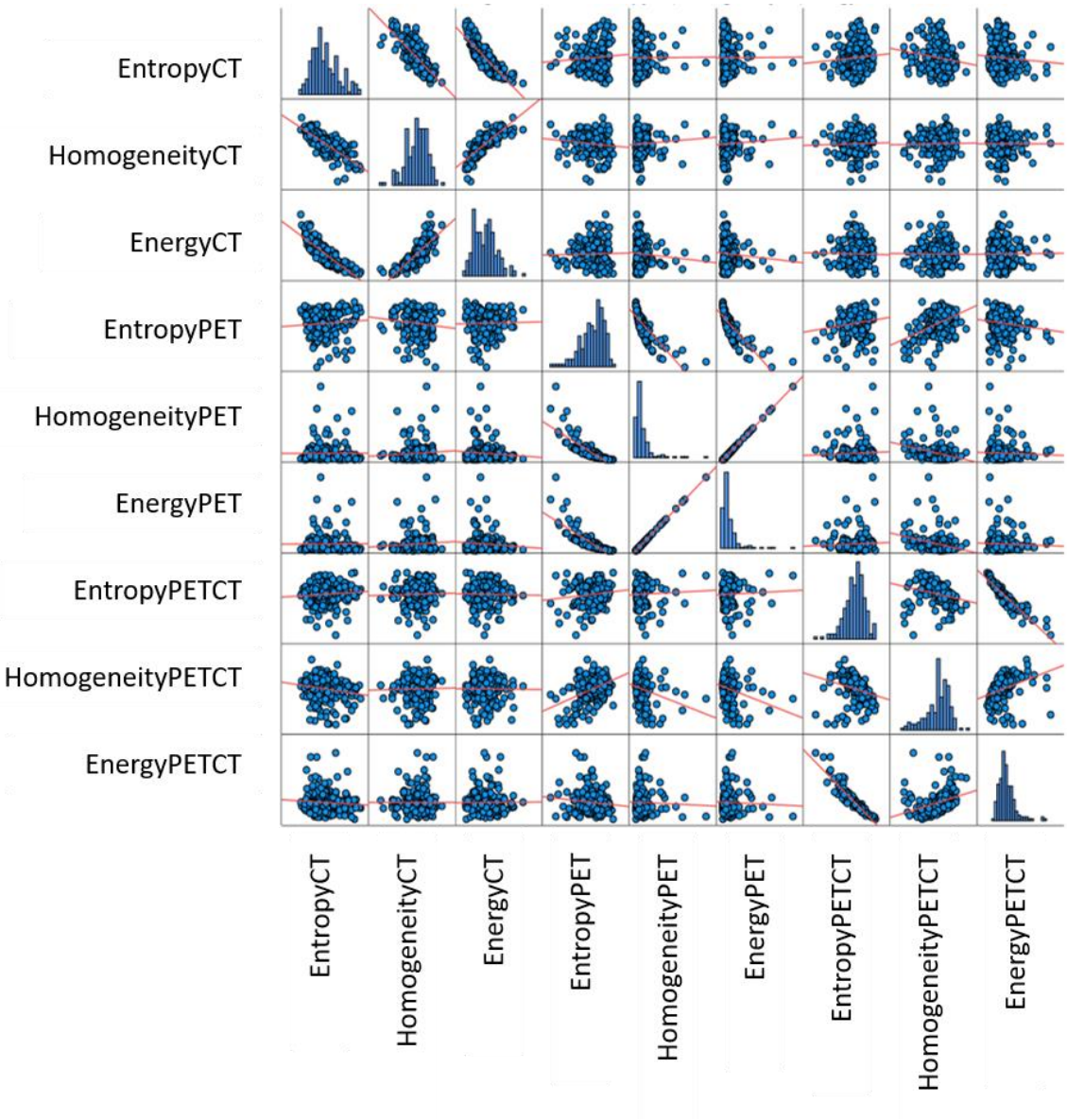

Abbildung 12 Korrelation der getesteten Features untereinander in den verschiedenen Modalitäten im Gesamtkollektiv

Korrelations-Matrix der Features Entropy, Homogeneity und Energy im CT_{INSP} („CT“), PET und CT_{PET} („PETCT”). Der Vollständigkeit halber wurden alle drei Features in allen 3 Bildgebungsmodalitäten zur besseren Vergleichbarkeit miteinander korreliert.

4.5 Logistische Regression

Bei der Auswertung der logistischen Regression mittels Wald-Test ergeben sich für die ausgewerteten Features keine Signifikanz. Somit ergeben sich keine statistisch signifikanten, starken Abhängigkeiten zwischen den Features Entropy, Homogeneity und Energy und den histologischen Dignitäten.

4.5.1 Multiple logistische Regression für CT_{INSP}-basierte Features in Abhängigkeit von der Histologie

Im Gesamtmodell ergaben sich mittels Omnibustest der Modellkoeffizenten keine Signifikanz (p = 0,891), somit ergaben sich keine Abhängigkeiten zwischen den Features. Für das Nagelkerke R-Quadrat ergab sich ein Wert von 0,005. Die Regressionskoeffizienten des Modells sind in Tabelle 10 zusammengefasst, die Abbildungen 13–15 bilden die logistischen Regressionen ab.

Tabelle 10 Logistische Regression im CT_{INSP}

	Regressionskoeffizient B mit Standardfehler	**p**	**Exp(B)**
Entropy CT_{INSP}	-0,179 ± 0,302	0,552	0,836
Homogeneity CT_{INSP}	0,037 ± 0,286	0,896	1,038
Energy CT_{INSP}	-0,243 ± 0,326	0,456	0,784
Konstante	0,481 ± 0,152	0,002	1,617

Angabe von Regressionskoeffizient B mit Standardfehler sowie dem p-Wert und der Odds Ratio

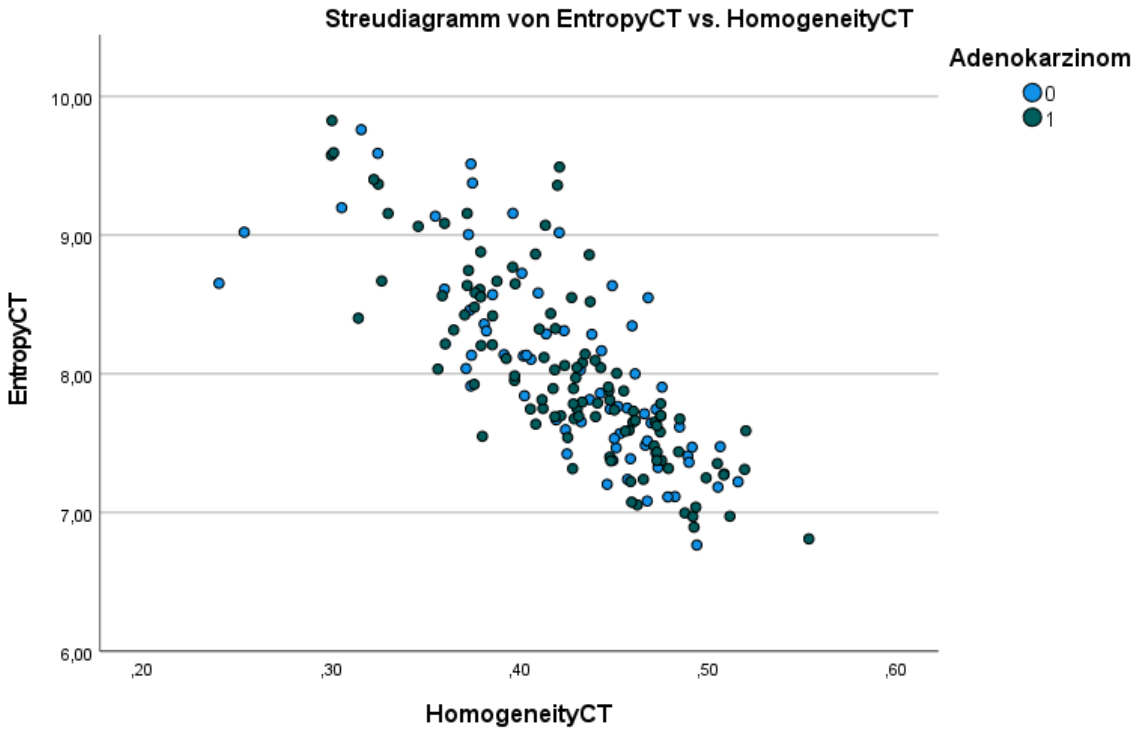

Abbildung 13 Logistische *Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im* CT_{INSP}*. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

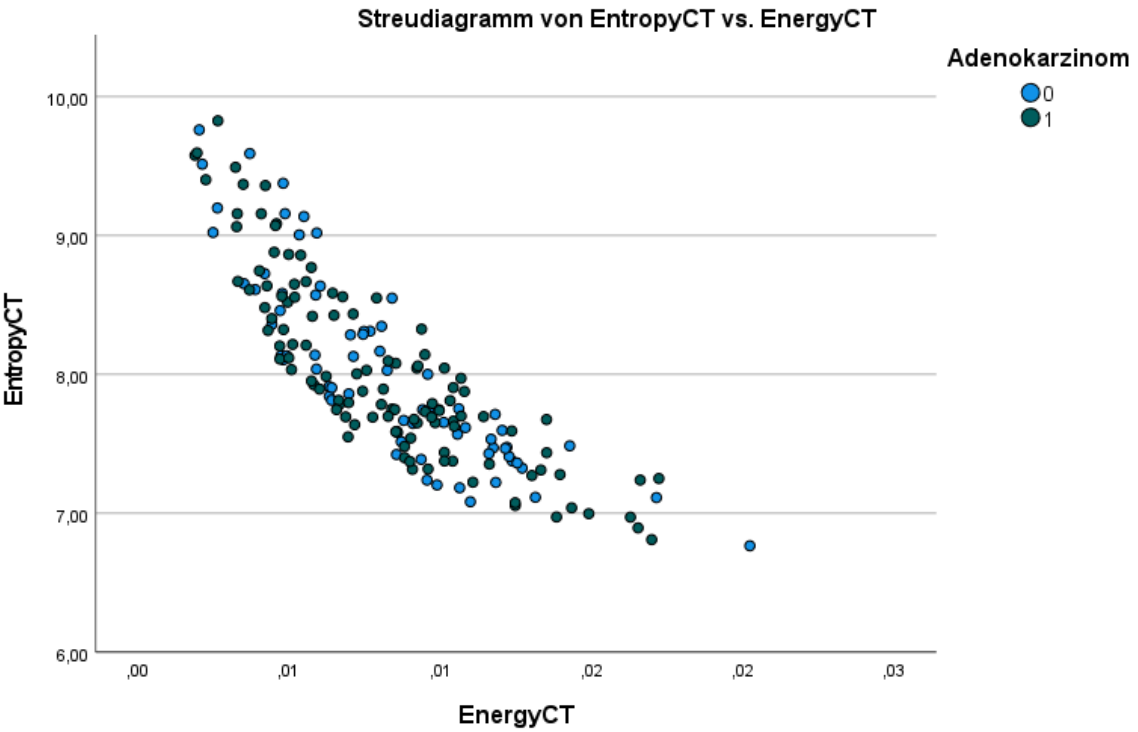

Abbildung 14 *Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im* CT_{INSP}*. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

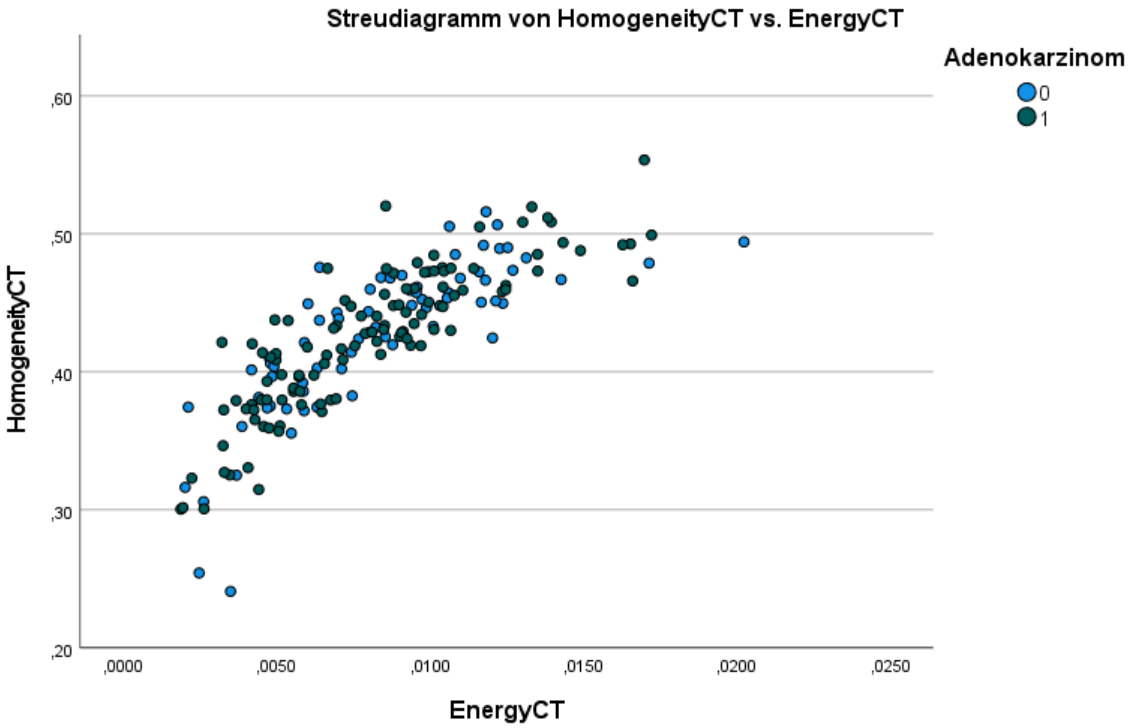

Abbildung 15 *Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im CT_{INSP}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

4.5.2 Multiple logistische Regression für PET-basierte Features in Abhängigkeit von der Histologie

Im Gesamtmodell ergab sich mittels Omnibustest der Modellkoeffizenten keine Signifikanz (p = 0,342). Für das Nagelkerke R-Quadrat ergab sich ein Wert von 0,025. Die Regressionskoeffizienten des Modells sind in Tabelle 11 zusammengefasst, die Abbildungen 16–18 bilden die logistischen Regressionen ab.

Tabelle 11 Logistische Regression im PET

	Regressionskoeffizient B mit Standardfehler	p	Exp(B)
Entropy PET	0,034 ± 0,379	0,929	1,034
Homogeneity PET	0,104 ± 0,358	0,770	1,110
Energy PET	0,262 ± 0,360	0,466	1,300
Konstante	0,495 ± 0,155	0,001	1,640

Angabe von Regressionskoeffizient B mit Standardfehler sowie dem p-Wert und der Odds Ratio

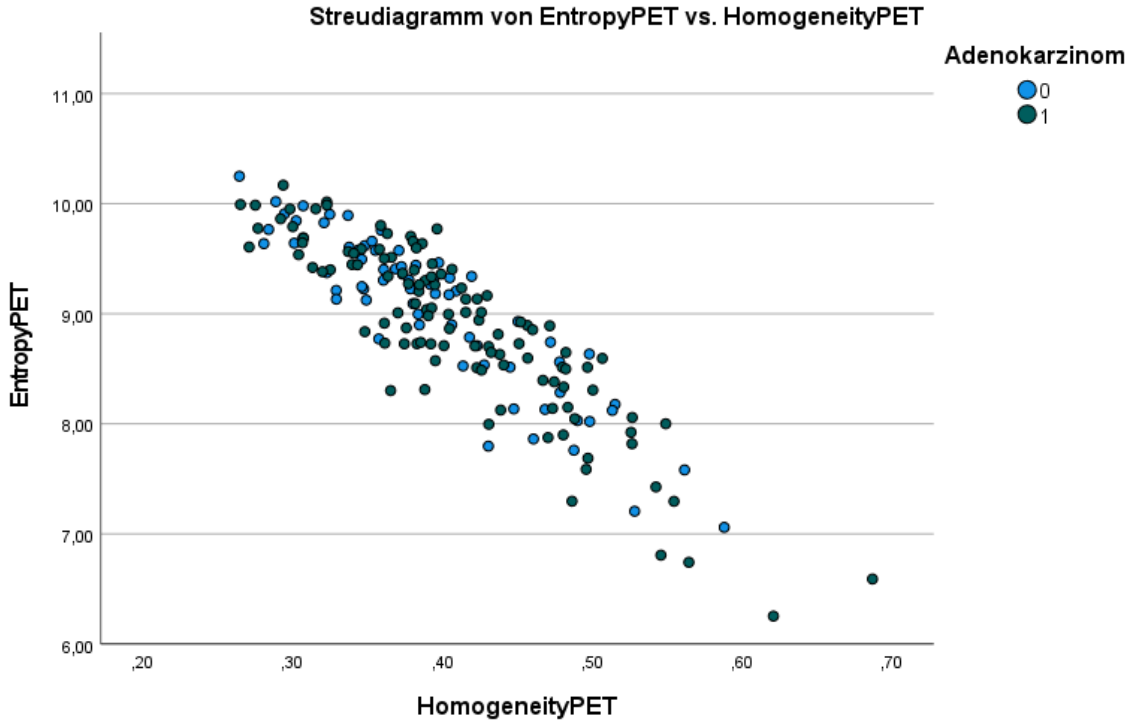

Abbildung 16 *Logistische Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

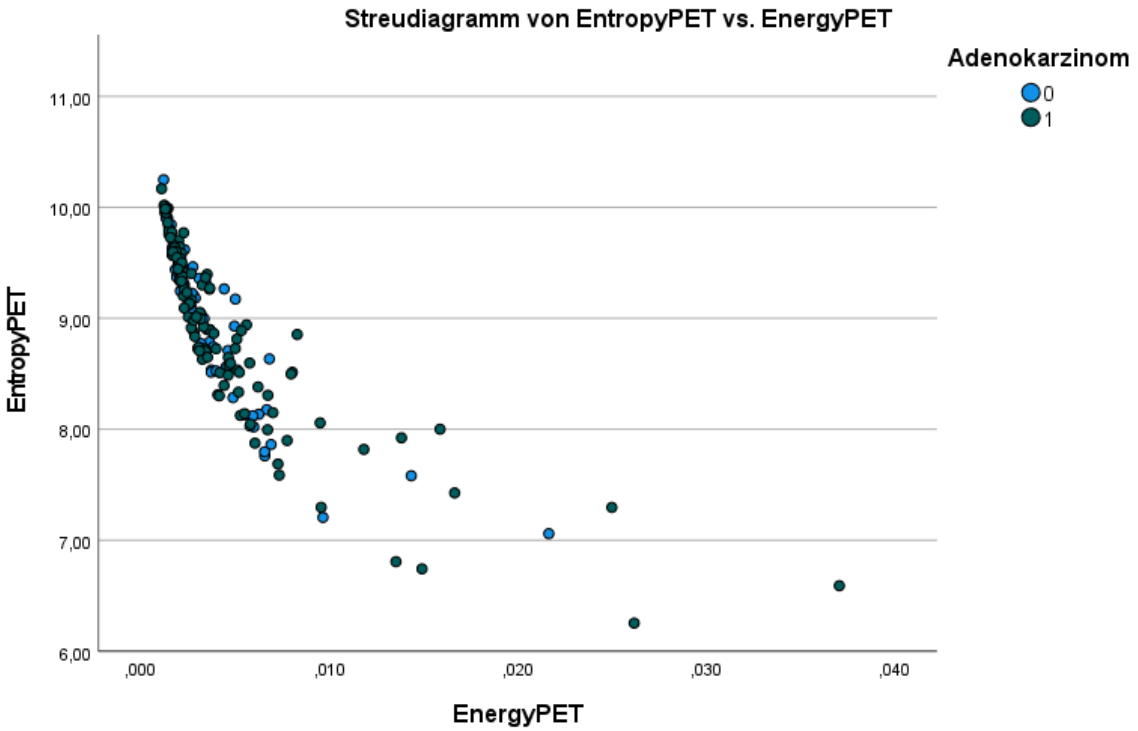

Abbildung 17 *Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

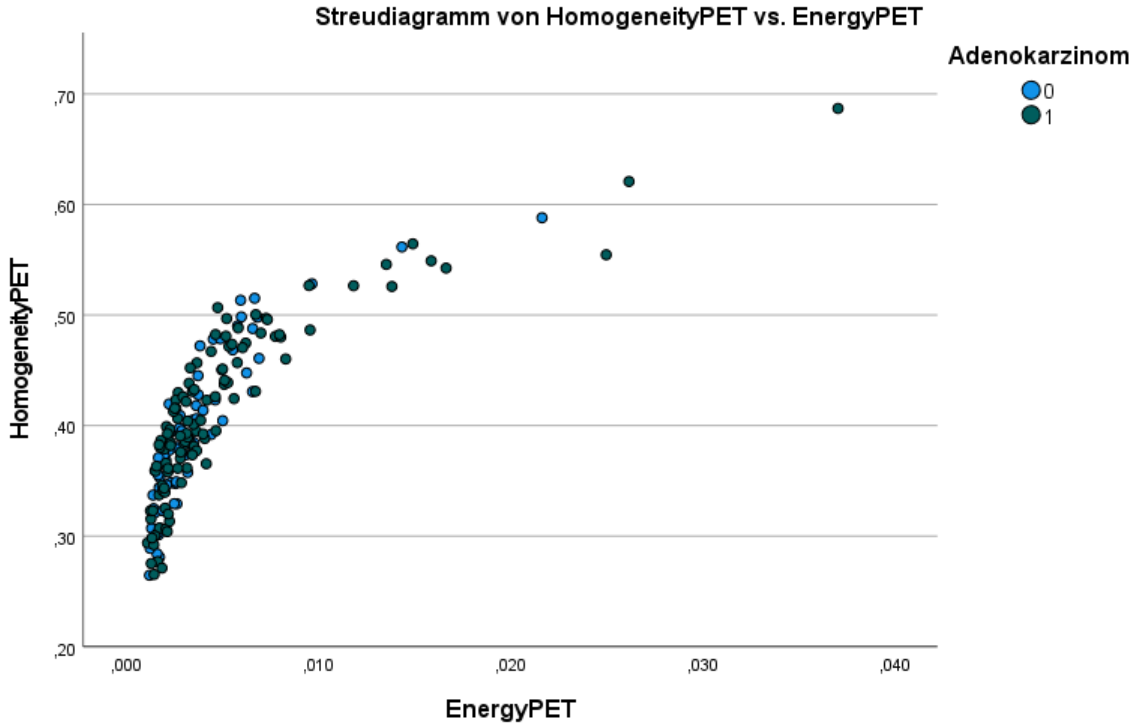

Abbildung 18 *Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im PET. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

4.5.3 Multiple logistische Regression für CT_{PET}-basierte Features in Abhängigkeit von der Histologie

Im Gesamtmodell ergab sich mittels Omnibustest der Modellkoeffizenten keine Signifikanz (p = 0,023). Für das Nagelkerke R-Quadrat ergab sich ein Wert von 0,069. Die Regressionskoeffizienten des Modells sind in Tabelle 12 zusammengefasst, die Abbildungen 19–21 bilden die logistischen Regressionen ab.

Tabelle 12 Logistische Regression im CT_{PET}

	Regressionskoeffizient B mit Standardfehler	**p**	**Exp(B)**
Entropy CT_{PET}	-0,105 ± 0,528	0,842	0,900
Homogeneity CT_{PET}	-0,113 ± 0,188	0,547	0,893
Energy CT_{PET}	0,483 ± 0,604	0,424	1,621
Konstante	0,525 ± 0,160	0,001	1,690

Angabe von Regressionskoeffizient B mit Standardfehler sowie dem p-Wert und der Odds Ratio

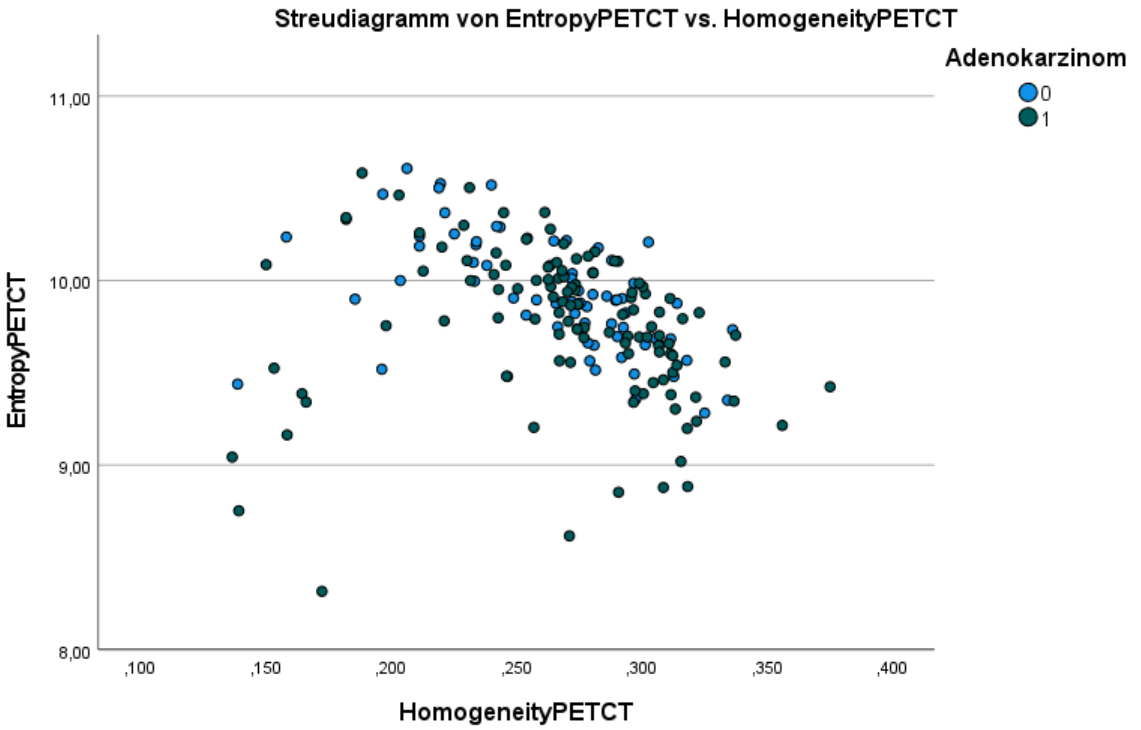

Abbildung 19 *Logistische Regression mit den Features Entropy und Homogeneity im CT_{PET}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

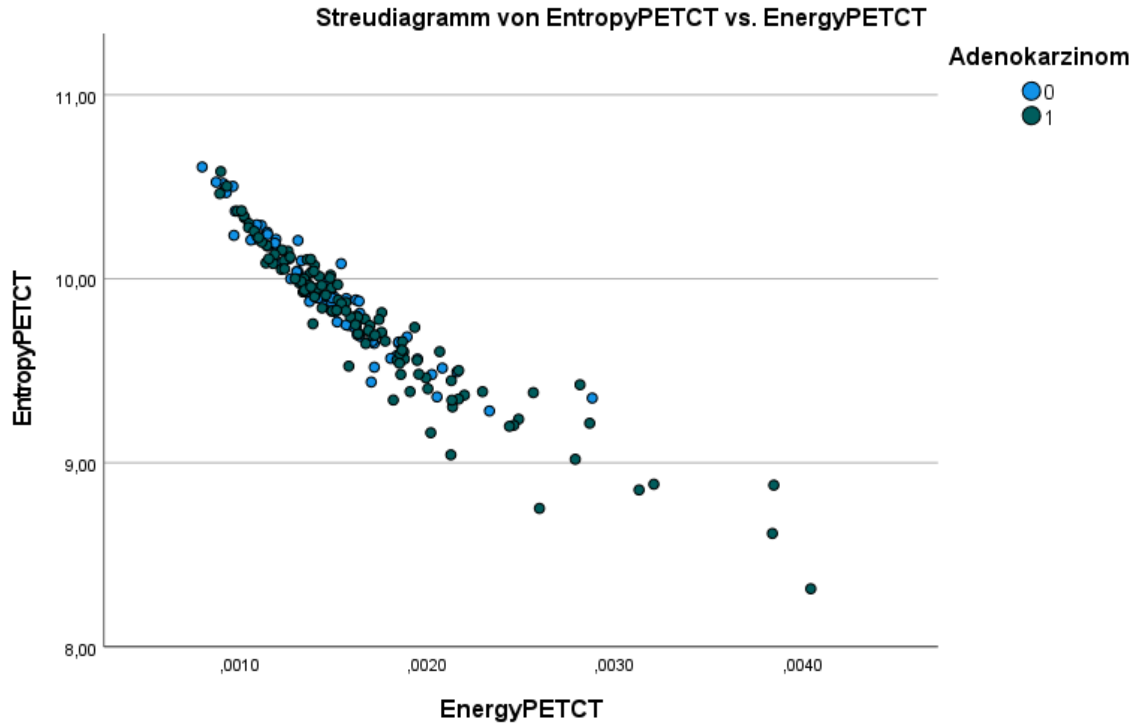

Abbildung 20 *Logistische Regression mit den Features Entropy und Energy im CT_{PET}. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

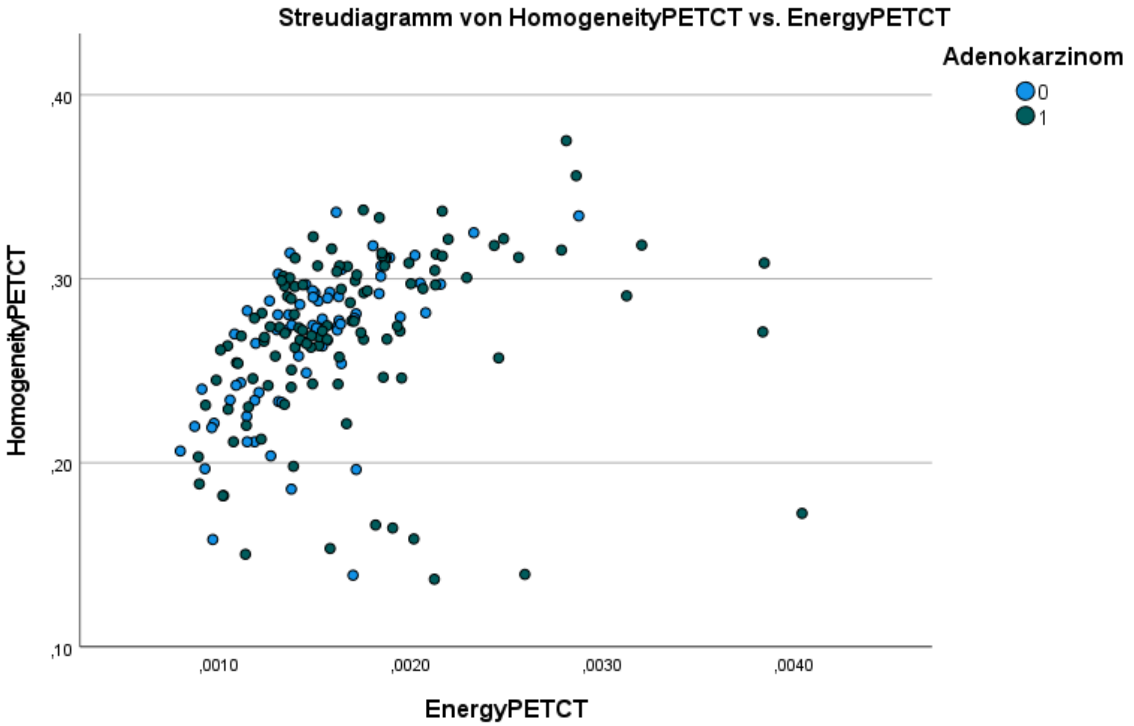

Abbildung 21 *Logistische Regression mit den Features Homogeneity und Energy im* CT_{PET}*. Hierbei steht definitionsgemäß 0 für Plattenepithelkarzinom und 1 für Adenokarzinom.*

5. Diskussion

Eine Vielzahl von Studien deutet darauf hin, dass durch den Einsatz von CT- und PET-basierter Texturanalyse die Genauigkeit der bildgebungsgestützen Vorhersage histopathologischer Merkmale von Bronchialkarzinomen verbessert werden kann. Dabei werden quantitative Kenngrößen für die Heterogenität des Gewebes bei der Bewertung von Tumoren berücksichtigt. Diese teils auch qualitativ visuell zugänglichen Charakteristika sind in standardisierten Befundungsschemata, wie beispielsweise den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), derzeit nicht oder nur in Einzelfällen abgebildet. Die Objektivierung radiologischer Befundkriterien erfährt in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung im klinischen Alltag. So haben sich bereits standardisierte Reponse-Kriterien wie beispielsweise PI-RADS (Prostatakarzinom) oder BI-RADS (Mammakarzinom) in der Routine etabliert. Der Einsatz von Radiomics (Portmanteau aus „Radiology“ und “Genomics“) einschließlich Texturanalyse soll zukünftig eine über diese Reporting-Verfahren hinausgehende, quantitative Charakterisierung von Läsionen ermöglichen. Weiter können Textureigenschaften auch lokal erfasst werden und erlauben somit eine differenzierte Analyse von Subvolumina einer Läsion. Insbesondere bei Patienten, die einer Biopsie, beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten, nicht zugänglich sind, soll eine robuste Texturanalyse Anhaltspunkte für einen histologischen Ursprung liefern.

In der Literatur wird der erfolgreiche Einsatz von Texturfeatures für eine Vielzahl von Anwendungen in der onkologischen Bildgebung beschrieben[58,59]. Insgesamt unterscheiden sich die diesbezüglichen publizierten Studien jedoch stark. So liegen selbst bei Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung oft keine einheitlichen Datenakquisitions- und Auswertungsstandards vor. Insbesondere sind die ausgewerteten Features oder die Bildakquisitionsprotokolle von Studie zu Studie unterschiedlich[60]. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien bezüglich der Bedeutung einzelner Features sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Diesem Punkt entgegenzuwirken ist das Ziel multipler Organisationen bzw. Konsortien wie beispielsweise der Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI)[61].

Des Weiteren sind statistische Typ-I-Fehler bei der Analyse von multiplen Texturfeatures in einem einzelnen Datensatz häufig (76 %, Range 34–99 %)[62]. Um diese Art von Fehler zu vermeiden, muss sowohl ein Test- als auch ein Validierungsdatensatz bei der Analyse von Texturfeatures analysiert werden.
Die in der vorliegenden Studie ausgewählten Features sowie die Art der Berechnung und Bildrekonstruktion entsprechen einer standardisierten Vorgehensweise am Universitätsklinikum Tübingen. Die Akquisition der CT-Bilder sowohl in Inspiration als auch in Exspiration (im Rahmen des PET/CT) entsprechen einer reproduzierbaren standardisierten Methode. Die ausgewählten Texturfeatures wurden in der Literatur als weiterführend diskutiert und sind aufgrund der Simplizität für Außenstehende nachvollziehbar.

5.1 Korrelationen der Features

Einige der in dieser Studie dargestellten Ergebnisse sind hinsichtlich der Definition der ausgewählten Features erwartungsgemäß ausgefallen, wie z.B. die Korrelationen der Features innerhalb einer Modalität (z.B. CT_{Energy}–$CT_{Entropy}$). Die Entropy ist definitionsgemäß das Gegenteil der Homogeneity und somit ist eine statistisch signifikante Korrelation anzunehmen, welche sich in den Ergebnissen dieser Studie widerspiegelt. Ebenso verhalten sich beispielsweise die Energy zur Entropy, welche ebenfalls zueinander eine starke negative Korrelation aufweisen.

Zwischen den einzelnen Bildgebungsmodalitäten (intermodal) konnten ebenfalls einige statistisch signifikante Korrelationen gefunden werden, welche durch die jeweilige Definition der Features hergeleitet werden können. So zeigten die Energy und die Entropy nicht nur innerhalb der jeweiligen Bildgebung separat eine stark negative Korrelation, sondern auch zwischen den verschiedenen Modalitäten. Ebenso verhalten sich die Entropy und die Homogeneity in den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten zueinander. Hieraus lässt sich also möglicherweise schlussfolgern, dass sich für den Fall einer gewissen Inhomogenität

einer Läsion in der CT in der Regel auch eine Inhomogenität in der PET wiederfindet.

5.2 Gesamtüberleben und Grading

In dieser Studie zeigte sich ein ähnliches medianes Patienten-Gesamtüberleben zwischen den beiden Testgruppen (Adenokarzinom: 17,1 Monate, Plattenepithelkarzinom: 18,1 Monate). In der Literatur wird hingegen unabhängig vom klinischen Stadium ein besseres Gesamtüberleben für Patienten mit einem Adenokarzinom angegeben[63]. Dies kann am ehesten dadurch erklärt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv einen hohen Anteil (ca. 42 %) an hämatogen metastasierte Tumorstadien (M1) und eine überwiegende Anzahl an G2- oder G3-Tumoren (ca. 95,6 %) beinhaltete.
Das Ergebnis, dass in dieser Studie die G3-Tumoren das längste mediane Gesamtüberleben aufweisen, lässt sich mutmaßlich auf die kleine Anzahl der Tumore mit einem niedrigen Grading zurückführen. Dies ist widersprüchlich zur bestehenden Literatur, welche ein signifikant längeres Überleben für G1- verglichen mit G2- oder G3-Bronchialkarzinomen angibt[64]. Jedoch ergibt sich, ebenso wie in der Literatur vorbeschrieben, kein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben zwischen der Adenokarzinom- und der Plattenepithelkarzinomgruppe für die G2- bzw. G3-Tumore[64]. Die Therapie, als entscheidender Faktor hinsichtlich des Überlebens, unterscheidet sich bei beiden Tumorhistologien nicht anhand des Gradings, jedoch gibt es beim Adenokarzinom im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom ca. 30 % zielgerichtete Therapieoptionen, welche das Therapiespektrum erweitern[65].

5.3 Korrelation Features mit histologischem Tumortyp

Bei der Auswertung der Texturfeatures hinsichtlich einer Unterscheidung der histologischen Genese der Tumore ergab sich nach Korrektur des multiplen Testproblems ein statistisch signifikanter Unterschied für die Entropy und die Energy im PET. Insbesondere für das Feature Entropy ist dies in der Literatur

vorbeschrieben[46,66–68]. Bianconi F et al. fanden bei den Plattenepithelkarzinomen in einer Studie mit 81 Patienten mit Therapie-naivem NSCLC ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Entropy im PET verglichen mit den anderen histologischen Subtypen[46]. Dies unterstreicht die Aussage einer größeren Heterogenität innerhalb der Plattenepithelkarzinome, was auch mit einer oftmals vorhandenen Nekrosezone einhergehen kann.

In einer PET-Studie von van Gomez Lopez et al. mit 38 Patienten mit NSCLC (24 Plattenepithelkarzinome und 14 Adenokarzinome) konnte gezeigt werden, dass die Energy bei den Adenokarzinomen niedriger war als bei den Plattenepithelkarzinomen ($p = 0,027$) und dass sich die Homogeneity umgekehrt verhält ($p = 0,047$)[69]. In der vorliegenden Studie konnte dies nur teilweise bestätigt werden, da zwar die Homogeneity im PET bei Adenokarzinomen höher ist, die Energy im PET bei den Adenokarzinomen in dieser Studie jedoch ebenfalls statistisch signifikant höher ist. Die Unterschiede können möglicherweise mit unterschiedlichen Segmentierungs- und Rekonstruktionstechniken erklärt werden. So wurden in der vorliegenden Studie auch Tumore mit einer geringeren Stoffwechselaktivität in das jeweilige später analysierte VOI inkludiert (bei van Gomez Lopez et al. erst ab einem SUV > 2,5). Außerdem wurde bei dieser Arbeit eine Schichtdicke von 2 mm im Gegensatz zu 3,8 mm verwendet und abweichend zu van Gomez Lopez et al. zusätzlich intravenöses Kontrastmittel beim PET/CT verabreicht.

In Bezug auf die Modalität CT lassen sich in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede der Texturfeatures zwischen den beiden Testgruppen ableiten. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bisher sehr unterschiedlich beurteilt, jedoch gibt es auch keine eindeutig negativ publizierten Daten. Beispielsweise fanden Bianconi F et al.[46] in einer Studie mit 81 Patienten zwar statistisch signifikante Unterschiede zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen im PET/CT, allerdings wurden auch hier überwiegend Unterschiede im PET gefunden. Die einzig statistisch signifikante Unterscheidung in der CT allein war das Volumen der Tumore, was in der genannten Studie bei Plattenepithelkarzinomen größer war als bei den Adenokarzinomen.

Liu H et al.[48] untersuchten in einer Studie mit 87 Patienten im CT ebenfalls die Differenzierbarkeit zwischen den histologischen Subtypen und konnten gleichermaßen keine sichere Unterscheidung anhand einzelner Features finden.
Somit reiht sich diese Studie in die bestehende Literatur ein, in der keine statistisch belegbaren CT-bildmorphologischen Unterschiede zwischen den Tumorhistologien zu bestehen scheinen.

5.4 Korrelation Gesamtüberleben und Features

Bezüglich der Korrelation zwischen Patientenüberleben und den in dieser Studie analysierten Texturfeatures gibt es einzelne Literaturquellen, die einen Zusammenhang darzustellen versuchen. Diese getestete Korrelation kann damit zusammenhängen, dass die Heterogenität eines Tumors bezüglich Verteilung der Zelldichte, Nekrose und Angiogenese im Hinblick auf die Tumorprogression und Tumoraggressivität eine wichtige Rolle spielt. Hierfür ist das Feature Entropy, welches durch eine hohe Irregularität der Pixel in einem Tumor definiert ist, ein guter Marker. Insgesamt wurde dieses Feature jedoch kontrovers diskutiert:
In einer Studie mit 122 NSCLC-Patienten von Win et al.[70] wurde gezeigt, dass die Tumorheterogenität und somit entsprechend die Entropy sowohl in den PET- als auch in den CT-Bildern als Marker für ein längeres Überleben gesehen werden kann ($p < 0{,}003$). Einerseits wurde hier zwar auch anhand einer SUV-basierten Isokontur im PET das entsprechende Tumorvolumen segmentiert, andererseits erfolgte die Auswertung der CT-Texturparameter anhand einer nativen CT. Positiv zu werten in der genannten Studie ist jedoch die Art der Texturanalyse mit einem Trainings- und Bestätigungskollektiv.
Grove et al.[71] kamen bei der Analyse zweier CT-Features (Entropy und Convexity) bei 108 Patienten zu dem Schluss, dass zumindest in Adenokarzinomen zwar in der statistisch korrigierten Auswertung keine signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten, jedoch in der deskriptiven Auswertung Tendenzen eines unterschiedlichen Patientengesamtüberleben nachgewiesen werden konnten. Zwar wurden auch hier die Texturfeatures anhand zweier Patientenkollektive analysiert, allerdings unterschieden diese sich, insbesondere was das

Tumorstadium anbelangt, deutlich. Somit besteht die Möglichkeit von zusätzlichen statistischen Auffälligkeiten.
Ahn S et al.[49] analysierten multiple Features in der kontrastmittelangehobenen CT und beschrieben in einer Studie mit 98 Patienten ein signifikant schlechteres 3-Jahres-Überleben in Patienten, bei denen die Entropy über der gesetzten Referenzschwelle war. Allerdings konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Homogeneity, als Gegenpart der Entropy, und dem 3-Jahres-Überleben gefunden werden[49]. Im Gegensatz zu den bisher genannten Studien wurde hier kein Trainings- und Validierungsdatensatz verwendet und zusätzlich wurde die Tumorsegmentierung allein manuell von einem einzelnen Reader durchgeführt. Dies sind mögliche Kritikpunkte, die ein reproduzierbares Vorgehen deutlich einschränken.
Es existieren multiple weitere Studien, die zumindest einen Zusammenhang zwischen der Heterogenität eines Tumors und dem Gesamtüberleben dazustellen versuchten[37,49].

Bezogen auf die Auswertung von PET-Datensätzen wurde von Chalkidou A et al.[62] ein Zusammenhang zwischen der zunehmenden Heterogenität eines Tumors mit einer schlechten Prognose vorbeschrieben. Nappi A et al. fanden ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben bei NSCLC-Patienten mit einem niedrigerem SUV_{max} des Primarius, was jedoch nicht Ziel dieser Studie war[72].

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Patientenüberleben und dem Feature Entropy als Marker für die Tumorheterogenität und seinem negativen Gegenpart, der Homogeneity. Jedoch wurden in keiner der analysierten Bildgebungsmodalitäten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Gesamtüberleben und den genannten Texturfeatures nachgewiesen. Es fand sich lediglich eine schwache negative Korrelation des Gesamtüberlebens mit dem Feature Homogeneity im PET. Diese war jedoch statistisch nicht signifikant. Hierfür kann es mehrere Gründe geben.

Eine mögliche Erklärung sind die unterschiedlichen Segmentierungs- und Bildakquisitionsmethoden zwischen den einzelnen Studien. Zwar sind die Entropy als auch die Homogeneity weniger abhängig von der Art der Segmentierung als andere Features[73], jedoch muss dieses Argument als Erklärung für die Nicht-Korrelation der ausgewerteten Features mit dem Patientenüberleben in dieser Studie in Betracht gezogen werden. Limitationen der meisten genannten Studien sind die begrenzte Patientenanzahl sowie die nicht eindeutig vergleichbaren Patientenkollektive aus Trainings- und Validierungskohorten. Hierfür sind große, prospektive, statistisch valide Untersuchungen notwendig, für die jedoch noch nicht einheitlich reproduzierbare Standards gefunden werden konnten.

Insgesamt lässt sich ein gemischtes Ergebnis festhalten: Das Feature Energy, als kontrovers diskutiertes Feature, liefert im FDG-PET einen vielversprechenden Ansatz bei der Unterscheidung von Tumorhistologien, welches weiterer Untersuchung bedarf. In der CT-TA lassen sich bei den in dieser Studie getesteten Features keine signifikanten Unterschiede erkennen. Auch ist eine mögliche Schlussfolgerung, dass die stoffwechselaktiven Anteile möglicherweise zur Diskriminierung der Tumorentitäten geeigneter sind als die morphologischen Kriterien. Dass die Korrelationen der CT_{PET} mit dem histologischen Subtyp an der Signifikanzgrenze sind, hat möglicherweise mit dem zusätzlich zum alleinigen PET miterfassten Lungenanteilen zu tun.

5.5 Limitationen dieser Studie sowie Einfluss der Kontrastmittelphase und der Segmentierungstechnik auf die Ergebnisse der TA

Limitationen der Texturanalyse im Allgemeinen sind vor allem die uneinheitliche Anwendung bzw. uneinheitliche Datenakquirierung: Die Genauigkeit und Präzision der Texturanalyse hängt bei der klinischen Auswertung maßgeblich von den Untersuchungsprotokollen und Akquisitionsparametern ab. Hier spielen insbesondere die Art des Scanners, Rekonstruktionsparameter sowie nicht beeinflussbare Parameter wie Einschränkungen der Bildqualität durch Bewegungsartefakte eine maßgebliche Rolle. Es ist davon auszugehen, dass alle Arten von

Texturanalysen von diesen Parametern beeinflusst werden und die errechneten Texturfeatures somit stark von der Untersuchung abhängig sind[74]. Eine durchgeführte Studie von Veenland et al.[75] konnte bei verschiedenen Arten der Texturanalyse zeigen, dass insbesondere das Bildrauschen einen signifikanten Einfluss auf die analysierten Parameter hat.

Auch in dieser Studie hat sich gezeigt, dass sowohl die unterschiedliche Segmentierungsart, die unterschiedliche Kontrastmittelphase als auch die unterschiedliche Atemlage im CT (CT_{PET} vs. CT_{INSP}) die Ergebnisse grundlegend beeinflussen. Dies macht die Tumorsegmentierung mit zum umstrittensten Teil der Radiomics.
Im Fall von Bronchialkarzinomen ist insbesondere die häufig unscharfe Grenze der Tumore eine der größten Herausforderungen, da der Tumor einerseits nekrotische Anteile besitzen kann, welche nicht stoffwechselaktiv sind und damit im PET nicht miterfasst werden. Andererseits lässt sich in der CT oft schwer zwischen tumorbedingter Atelektase und dem eigentlichen Tumor unterscheiden. Eben diese Problematik anzugehen war eines der Ziele dieser Arbeit. Da sich jedoch die einzelnen Features, bei einerseits miterfassten nekrotischen, nicht stoffwechselaktiven Anteilen (im CT) und andererseits nur stoffwechselaktiven, (soliden) Anteilen, deutlich unterscheiden, lässt sich eine grundlegende Rolle der Segmentierung unterstreichen.
Dies lässt die Frage aufkommen, inwieweit Verlass auf die automatische oder auf die manuelle Segmentierung ist. Mutmaßlich lässt sich eine reproduzierbare Segmentierung nur mittels computergestützter Detektion der Läsion mit anschließender manueller Korrektur erreichen.
Auch die Variabilität von Texturfeatures in PET-Bildern hängt maßgeblich von der Art der Bildakquise und Rekonstruktionsparametern ab, wie Galavis et al.[51] in einer Robustheitsstudie zeigen konnten. Allerdings zeigten hier Features niedrigerer Ordnung (z.B. Entropy, Energy) eine geringere Abhängigkeit von Rekonstruktionsparametern und Bildakquisitionsmethoden als Features höherer Ordnung. Hinzuzufügen ist jedoch auch hier sowohl eine große Intraobserver- als auch eine große Interobserverdiskrepanz. Weitere Untersuchungen müssen

zeigen, ob Texturfeatures auch von weiteren variablen Parametern im klinischen Alltag, wie beispielsweise der Zeit nach Tracer- oder Kontrastmittel-Injektion, abhängen[76].
Weitere Probleme der Segmentierung sind in dieser Studie, dass die VOI der stoffwechselaktiven Anteile des PETs auf die in Exspiration aufgenommenen CT-Bilder kopiert wurden. Dies ist in der Literatur als mögliches Verfahren beschrieben[70]. Dieses Vorgehen kann aber zu einem Überlagerungsfehler führen, da nekrotische Tumoranteile im Exspirations-CT nicht oder nur partiell erfasst wurden. Die zur Behebung dieser Einschränkung durchgeführte Analyse der in Inspiration aufgenommenen Thorax-CT-Bilder, welche die manuell, inklusive der Nekrosezone, segmentierten Tumore beinhaltet, ist jedoch standardmäßig in arterieller und nicht in portalvenöser Kontrastmittelphase durchgeführt, was wieder zu einer uneinheitlichen Auswertung führen kann.
Die Festlegung einer standardisierten Vorgehensweise ist hierbei einer der entscheidenden Schritte zu einer einheitlichen und robusten Analyse.
Weitere Limitationen dieser Studie sind der retrospektive Charakter und die begrenzte Fallzahl.

Für die Zukunft lässt die Weiterentwicklung der Artificial Intelligence weitere Ansatzpunkte zu[77]. So können möglicherweise die Detektion und Segmentierung der Läsionen automatisch und sicher reproduzierbar erfolgen. Anschließend können diese Läsionen anhand von trainierten Algorithmen analysiert werden. Allerdings fehlen auch hier weiterhin Standards und valide Daten, die diese Art von Analyse unterstützen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Texturfeatures in der eingesetzten Form keine Differenzierung des histologischen Subtyps erlauben und einen nur eingeschränkten prädiktiven Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Bronchialkarzinom haben. Die deutlichen Unterschiede zwischen den beiden CT-Datensätzen (In- und Exspiration) unterstreichen die Notwendigkeit einer Standardisierung der Untersuchungsprotokolle, Bildnachbearbeitung sowie der Segmentierung von Tumoren.

Der Einsatz künstlicher Intelligenz könnte als Weiterentwicklung der quantitativen Bildgebung und Radiomics bestehende Probleme in diesem Bereich zukünftig lösen.

6. Ausblick

Auch wenn noch viele Hürden zu nehmen sind, kann die Texturanalyse in Zukunft möglicherweise zu einer objektiven und vollständigen, nicht invasiven Analyse von Tumorgewebe heranreifen. Radiologen könnten aus den CT- und PET-Untersuchungen deutlich mehr Informationen gewinnen als bisher.

Dafür wären in der Zukunft evidenzbasierte Richtlinien von der Bildakquirierung bis zur Auswertung einer Läsion notwendig. Insbesondere hinsichtlich Kontrastmittelphase, Atemlage und Strahlendosismenge bei der Datenakquise sind einheitliche Standards notwendig, jedoch müssen auch bei der (reproduzierbaren) Texturanalyse Parameter geschaffen werden, die allgemeingültig angewendet werden können. Für eine Definition dieser allgemeingültigen Parameter sollten in Zukunft große, multizentrische Studien durchgeführt und analysiert werden.

7. Zusammenfassung

7.1 Einleitung

Die Texturanalyse als Teilgebiet der Radiomics in der medizinischen Bildgebung beschreibt die computergestützte Extraktion von Bilddaten zur objektiven Auswertung der räumlichen Heterogenität der Grauwertverteilung z.B. eines Tumors in der Computertomographie (CT) oder Positronen-Emissionstomographie (PET). So sollen Texturcharakteristiken quantitativ erfasst werden, die dem menschlichen Auge nicht zugänglich sind und möglicherweise Hinweise auf die Histologie eines Tumors oder das klinische Outcome von Patienten liefern könnten.

7.2 Ziel

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Wertigkeit von ausgesuchten, in der Literatur vorbeschriebenen Texturfeatures von Bronchialkarzinomen in der CT und ^{18}F-Fluorodeoxyglucose-PET (^{18}F-FDG-PET) hinsichtlich der Prädiktion des histologischen Subtyps und des Gesamtüberlebens an einem Kollektiv des Universitätsklinikums Tübingen zu untersuchen.
Des Weiteren wurde der Einfluss der Kontrastmittelphase und der Segmentierungstechnik auf die Ergebnisse der Texturanalyse in der CT untersucht.

7.3 Material und Methoden

Von insgesamt 7759 Patienten, welche zwischen 2014 und 2017 am Universitätsklinikum Tübingen nach klinischer Indikation mittels ^{18}F-FDG-PET/CT untersucht wurden, wurden 183 Patienten nach folgenden Kriterien in die Studienauswertung eingeschlossen: (1) Alter über 18 Jahre, (2) Erstdiagnose eines histologisch gesicherten Bronchialkarzinoms sowie (3) das Vorliegen einer kontrastangehobenen Ganzkörper-^{18}F-FDG-PET/CT-Untersuchung, welche eine CT-Tho-

rax in Inspiration sowie eine Ganzkörper-CT in portalvenöser Kontrastmittelphase beinhaltet. Für die Auswertung wurde ein positives Votum der Ethikkommission eingeholt. Erfasst wurden folgende Daten: Alter, Geschlecht, cTMN-Stadium, histologischer Befund mit Grading des Tumors, Lokalisation des Primarius, letzter Patientenkontakt sowie das Todesdatum. Die Bronchialkarzinome wurden in insgesamt drei Bilddatensätzen segmentiert und weiter analysiert: (I) in der ^{18}F-FDG-PET, (II) in der CT-Thorax in Inspiration (CT_{INSP}) und (III) der CT-Ganzkörper (CT_{PET}). Für den PET-Datensatz wurde hierfür eine 3D 40 %-ige Isokontur (Volume of interest, VOI) verwendet, wodurch die stoffwechselaktiven Tumoranteile erfasst werden. Diese VOI wurde anschließend auf die CT_{PET} kopiert, um diese stoffwechselaktiven Tumoranteile in der CT zu analysieren. In der CT_{INSP} wurden die Tumore anhand der anatomischen Begrenzung der CT manuell segmentiert. Folgende Texturfeatures der Tumore wurden aus den drei Datensätzen mittels der Software ImFEATbox in Matlab (The Mathworks Inc, Natick, USA) berechnet: Entropy, Homogeneity und Energy.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, NY, USA). Zum Vergleich allgemeiner Patienten- und Krankheitsparameter wurde ein Mann-Whitney-U-Test zwischen den Gruppen (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) durchgeführt. Die Korrelation zwischen den Features und dem histologischen Subtyp der Tumore wurde mittels Spearman-Test untersucht. Zur Berücksichtigung der multiplen Tests wurde die FDR mittels Benjamini-Hochberg-Korrektur auf 10 % begrenzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ gesetzt.

Die statistische Signifikanz der einzelnen Regressionskoeffizienten wurde mittels Wald-Test durchgeführt.

Unterschiede der einzelnen Texturfeatures in den drei Bildgebungsmethoden, unter Berücksichtigung des Tumorgradings und des Gesamtüberlebens, wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.

7.4 Ergebnisse

Von den eingeschlossenen 183 Patienten (42,5 % Frauen) hatten 61,7 % (n = 113) ein primäres Adenokarzinom und 38,3 % (n = 70) ein primäres Plattenepithelkarzinom. Das mittlere Alter unterschied sich signifikant zwischen den beiden Testgruppen (Adenokarzinomgruppe: 65,1 ± 9,2 Jahre vs. 68,6 ± 8,3 Jahre, $p < 0,001$).

Grading: Adenokarzinomgruppe: je 47,8 % G2 und G3; 3,5 % G1; Plattenepithelkarzinomgruppe: 50,0 % G3; 45,7 % G2 und 2,9 % G1; bei jeweils einer Person der beiden Gruppen wurde das Grading nicht bestimmt. Zwischen den beiden Testgruppen (Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom) bestand kein signifikannter Unterschied ($p > 0,05$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens (overall survival, OS): median OS_{Adeno} 17,1 Monate, Range 0,6–67,1 Monate vs. Median OS_{PLECA} 18,1 Monate, Range 0,2–67,2 Monate, $p = 0,771$. Bei der Auswertung der Texturanalyse zeigte sich nach Korrektur der Falscherkennungsrate ein statistisch signifikanter Unterschied der Entropy ($p = 0,009$) und der Energy ($p = 0,039$) zwischen den beiden Tumorhistologien Adeno- und Plattenepithelkarzinom in der PET. In Bezug auf die Gradingstufen sowie das Gesamtüberleben ergaben sich zwischen den beiden Tumorgruppen hinsichtlich der Texturfeatures Entropy, Homogeneity und Energy in der CT und der PET weder im Gesamtkollektiv noch bei den Plattenepithel- und Adenokarzinomen signifikante Unterschiede. Bei der Korrelation zwischen den Texturfeatures ergaben sich folgende Korrelationen: Homogeneity (CT_{PET}) mit Entropy (PET) $r = -0,289$. Homogeneity (CT_{PET}) bzw. Energy (CT_{PET}) mit Entropy (PET) $r = 0,434$ bzw. $r = 0,335$). Homogeneity (PET) mit Homogeneity (CT_{PET}) $r = -0,289$. Ansonsten ergaben sich hier keine signifikanten Korrelationen.

Für die CT_{INSP} und CT_{PET} konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Texturfeatures gefunden werden ($p > 0,265$).

7.5 Schlussfolgerung

In dem untersuchten Kollektiv unserer Studie konnten interessanterweise lediglich in der PET signifikante Unterschiede in den Texturfeatures der Adeno- und Plattenepithelkarzinome gefunden werden. Die untersuchten Texturfeatures der CT erlaubten keine Differenzierung zwischen den beiden Tumorgruppen. Weder die Texturfeatures der PET noch der CT korrelierten mit dem Tumorgrading oder dem Gesamtüberleben. Auch unterschieden sich die Features aus den beiden CT-Datensätzen (CT_{INSP} und CT_{PET}) deutlich, was die Rolle der Segmentierungs- und Aufnahmetechnik der ausgewählten Features verdeutlicht. Die Ergebnisse unserer Studie können damit die in der Literatur zum Teil vorbeschriebenen Korrelationen von Texturfeatures zu klinischen oder histologischen Daten nicht in der beschriebenen Ausprägung bestätigen.

Insgesamt variieren die bereits durchgeführten und publizierten Studien stark hinsichtlich der verwendeten Methoden zur Texturanalyse, der Auswahl der Features, der verwendeten Bilder und entsprechend auch der Ergebnisse. Es fehlt an prospektiven Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven zur Vereinheitlichung der Datenakquisition und Auswertungsstrategie. Der Fokus dieser Studie lag in der Untersuchung von lediglich drei, in der Literatur als relativ robust beschriebenen Texturfeatures (Entropy, Homogeneity und Energy), um den statistischen Fehler durch multiples Testen zu minimieren. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die Texturfeatures in der eingesetzten Form keine eindeutige Differenzierung des histologischen Subtyps erlauben und einen nur eingeschränkten prädiktiven Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Bronchialkarzinom haben. Die deutlichen Unterschiede zwischen den beiden CT-Datensätzen unterstreichen die Notwendigkeit einer Standardisierung der Untersuchungsprotokolle, Bildnachbearbeitung sowie der Segmentierungstechnik von Tumoren. Der Einsatz künstlicher Intelligenz könnte als Weiterentwicklung der quantitativen Bildgebung und Radiomics helfen, bestehende Probleme in diesem Bereich zukünftig zu lösen.

8. Literaturverzeichnis

1. Institut RK. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) Berlin*. 2016. doi:10.17886/rkipubl-2016-014
2. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer*. 2001. doi:10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::AID-IJC1139>3.0.CO;2-7
3. CARBONE PP, FROST JK, FEINSTEIN AR, HIGGINS JR. GA, SELAWRY OS. Lung Cancer: Perspectives and Prospects. *Annals of Internal Medicine*. 1970;73(6):1003-1024. doi:10.7326/0003-4819-73-6-1003
4. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-160S. doi:10.1378/chest.07-1358
5. Horeweg N, Nackaerts K, Oudkerk M, De Koning HJ. Low-dose computed tomography screening for lung cancer: Results of the first screening round. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2013. doi:10.2217/cer.13.57
6. Beek EJ van. Lung cancer screening: Computed tomography or chest radiographs? *World Journal of Radiology*. 2015. doi:10.4329/wjr.v7.i8.189
7. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2002. doi:10.1183/09031936.02.00280002
8. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA, McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *American Journal of Roentgenology*. 1994;163(2):301-306. doi:10.2214/ajr.163.2.8037019
9. Yu JQ, Yang ZG, Austin JHM, Guo YK, Zhang SF. Adenosquamous carcinoma of the lung: CT-pathological correlation. *Clinical Radiology*. 2005. doi:10.1016/j.crad.2004.08.014
10. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1994;14(2):428-429. doi:10.1148/radiographics.14.2.8190965
11. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007. doi:10.1148/radiol.2422052090
12. Lodish H, Berk A, Zipursky SL et al. GLUT-1. In: *Molecular Cell Biology. 4th Edition.* ; 2000:Section 15.3.
13. Moses WW. Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2011. doi:10.1016/j.nima.2010.11.092
14. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *New England Journal of Medicine*. 2003. doi:10.1056/NEJMoa022136
15. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.067
16. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*. 2005;128(4):2289-2297. doi:10.1378/chest.128.4.2289
17. Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic, quantitative review. *Lancet Oncology*. 2001. doi:10.1016/S1470-2045(01)00555-1
18. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron

emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2001. doi:10.1001/jama.285.7.914

19. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007. doi:10.1093/jnci/djm232
20. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004. doi:10.1016/j.lungcan.2004.01.009
21. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-253. doi:10.1148/radiol.10091808
22. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
23. Ganeshalingam S, Koh DM. Nodal staging. *Cancer Imaging*. 2009. doi:10.1102/1470-7330.2009.0017
24. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: A meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2006. doi:10.1016/j.ejcts.2005.10.002
25. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010
26. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
27. Gerbaudo VH, Julius B. Anatomo-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *European Journal of Radiology*. 2007;64(3):401-405. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.08.013
28. Lavrenkov K, Partridge M, Cook G, Brada M. Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2005. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.016
29. Purandare NC, Rangarajan V. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2015;25(2):109-120. doi:10.4103/0971-3026.155831
30. Ye Q, Wu J, Lu Y, et al. Improved discrimination between benign and malignant LDCT screening-detected lung nodules with dynamic over static 18F-FDG PET as a function of injected dose. *Physics in Medicine and Biology*. 2018. doi:10.1088/1361-6560/aad97f
31. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: Can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *European Journal of Radiology*. 2013. doi:10.1016/j.ejrad.2012.10.023
32. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D V., Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics*. 2017. doi:10.1148/rg.2017170056
33. Al-Kadi OS, Watson D. Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2008. doi:10.1109/TBME.2008.919735
34. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into Imaging*. 2012. doi:10.1007/s13244-012-0196-6
35. Ganeshan B, Miles KA, Young RCD, Chatwin CR. In Search of Biologic Correlates for Liver Texture on Portal-Phase CT. *Academic Radiology*. 2007. doi:10.1016/j.acra.2007.05.023
36. Ganeshan B, Burnand K, Young R, Chatwin C, Miles K. Dynamic contrast-enhanced texture analysis of the liver: Initial assessment in colorectal cancer. *Investigative Radiology*. 2011. doi:10.1097/RLI.0b013e3181f8e8a2
37. Ganeshan B, Miles KA, Young RCD, Chatwin CR. Texture analysis in non-contrast enhanced CT: Impact of malignancy on texture in apparently disease-free areas of the

liver. *European Journal of Radiology*. 2009. doi:10.1016/j.ejrad.2007.12.005
38. Haralick RM, Dinstein I, Shanmugam K. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*. 1973. doi:10.1109/TSMC.1973.4309314
39. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: A potential marker of survival. *European Radiology*. 2012. doi:10.1007/s00330-011-2319-8
40. Miles KA, Ganeshan B, Rodriguez-Justo M, et al. Multifunctional Imaging Signature for V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) Mutations in Colorectal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014. doi:10.2967/jnumed.113.120485
41. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of Primary Colorectal Cancer Heterogeneity by Using Whole-Tumor Texture Analysis: Contrast-enhanced CT Texture as a Biomarker of 5-year Survival. *Radiology*. 2013. doi:10.1148/radiol.12120254
42. Zhang H, Graham CM, Elci O, et al. Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: CT Texture and Histogram Analysis Allow Independent Prediction of Overall Survival in Patients Treated with Induction Chemotherapy. *Radiology*. 2013. doi:10.1148/radiol.13130110
43. Yip C, Landau D, Kozarski R, et al. Primary Esophageal Cancer: Heterogeneity as Potential Prognostic Biomarker in Patients Treated with Definitive Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2014. doi:10.1148/radiol.13122869
44. Park YS, Seo JB, Kim N, et al. Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed tomography: Comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. *Investigative Radiology*. 2008. doi:10.1097/RLI.0b013e31816901c7
45. Simpson AL, Adams LB, Allen PJ, et al. Texture analysis of preoperative CT images for prediction of postoperative hepatic insufficiency: A preliminary study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.027
46. Bianconi F, Palumbo I, Fravolini ML, et al. Texture Analysis on [(18)F]FDG PET/CT in Non-Small-Cell Lung Cancer: Correlations Between PET Features, CT Features, and Histological Types. *Molecular imaging and biology*. 2019;21(6):1200-1209. doi:10.1007/s11307-019-01336-3
47. Sun Q, Huang Y, Wang J, et al. Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening. *Clinical Radiology*. 2019. doi:10.1016/j.crad.2018.07.103
48. Liu H, Jing B, Han W, Long Z, Mo X, Li H. A Comparative Texture Analysis Based on NECT and CECT Images to Differentiate Lung Adenocarcinoma from Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Medical Systems*. 2019. doi:10.1007/s10916-019-1175-y
49. Ahn SY, Park CM, Park SJ, et al. Prognostic Value of Computed Tomography Texture Features in Non-Small Cell Lung Cancers Treated with Definitive Concomitant Chemoradiotherapy. *Investigative Radiology*. 2015. doi:10.1097/RLI.0000000000000174
50. He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Scientific Reports*. 2016. doi:10.1038/srep34921
51. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncologica*. 2010. doi:10.3109/0284186X.2010.498437
52. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Physics in Medicine and Biology*. 2016. doi:10.1088/0031-9155/61/13/R150
53. Lee G, Lee HY, Park H, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *European Journal of Radiology*. 2017. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.005
54. Bashir U, Siddique MM, McLean E, Goh V, Cook GJ. Imaging heterogeneity in lung cancer: Techniques, applications, and challenges. *American Journal of Roentgenology*. 2016. doi:10.2214/AJR.15.15864
55. Crandall JP, Fraum TJ, Lee M, Jiang L, Grigsby PW, Wahl RL. Repeatability of (18)F-FDG PET Radiomic Features in Cervical Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. October 2020. doi:10.2967/jnumed.120.247999

56. Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018:1-12.
57. Liebgott A, Kustner T, Strohmeier H, et al. ImFEATbox: a toolbox for extraction and analysis of medical image features. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2018;13(12):1881-1893. doi:10.1007/s11548-018-1859-7
58. Khorrami M, Khunger M, Zagouras A, et al. Combination of Peri- and Intratumoral Radiomic Features on Baseline CT Scans Predicts Response to Chemotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2019. doi:10.1148/ryai.2019180012
59. Xie Y, Wang Q, Cao B, et al. Textural features based enhanced contrast CT images predicts prognosis to concurrent chemoradiotherapy in stage III esophageal squamous cell cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. December 2019. doi:10.3233/CBM-190586
60. Thawani R, McLane M, Beig N, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;115:34-41. doi:10.1016/j.lungcan.2017.10.015
61. Scrivener M, de Jong EEC, van Timmeren JE, Pieters T, Ghaye B, Geets X. Radiomics applied to lung cancer: A review. *Translational Cancer Research*. 2016. doi:10.21037/tcr.2016.06.18
62. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: A systematic review. *PLoS ONE*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0124165
63. Wang B-Y, Huang J-Y, Chen H-C, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020;146(1):43-52. doi:10.1007/s00432-019-03079-8
64. Yasukawa M, Sawabata N, Kawaguchi T, et al. Histological Grade: Analysis of Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *In vivo (Athens, Greece)*. 2018;32(6):1505-1512. doi:10.21873/invivo.11407
65. Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Sonja Loges, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkuleit, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Dieter Ukena, Cornelius W BW. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html.
66. Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: State of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Scientific Reports*. 2017. doi:10.1038/s41598-017-00426-y
67. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: Relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014. doi:10.2967/jnumed.113.129858
68. Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-derived textural indices reflect tissue-specific uptake pattern in non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0145063
69. van Gómez López O, García Vicente AM, Honguero Martínez AF, et al. Heterogeneity in [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography of non-small cell lung carcinoma and its relationship to metabolic parameters and pathologic staging. *Molecular imaging*. 2014;13. doi:10.2310/7290.2014.00032
70. Win T, Miles KA, Janes SM, et al. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(13):3591-3599. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1307
71. Grove O, Berglund AE, Schabath MB, et al. Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0118261
72. Nappi A, Gallicchio R, Simeon V, et al. [F-18] FDG-PET/CT parameters as predictors of outcome in inoperable NSCLC patients. *Radiology and oncology*. 2015;49(4):320-326.

doi:10.1515/raon-2015-0043
73. Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: State of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Scientific Reports*. 2017. doi:10.1038/s41598-017-00426-y
74. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJR. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(1):133-140. doi:10.1007/s00259-012-2247-0
75. Veenland JF, Grashuis JL, Gelsema ES. Texture analysis in radiographs: the influence of modulation transfer function and noise on the discriminative ability of texture features. *Medical physics*. 1998;25(6):922-936. doi:10.1118/1.598271
76. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1999. doi:10.1007/s002590050355
77. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019. doi:10.3322/caac.21552

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Christina Pfannenberg und PD Dr. Ferdinand Seith durchgeführt.
Die Berechnung der Texturfeatures wurde dankenswerterweise von Dr. Thomas Küstner durchgeführt.
Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig.
Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.07.2021

10. Veröffentlichungen

Die Veröffentlichung der Daten dieser Studie sowie Folgestudien anhand der generierten Daten sind geplant. Bisher wurden keine Daten veröffentlicht.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen beiden Kollegen, PD Dr. Ferdinand Seith und Prof. Dr. Pfannenberg, für die stetige Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertationsschrift bedanken.

Des Weiteren gilt großer Dank Dr. Tobias Hepp, der mir stets zur Seite stand und insbesondere bei statistischen Fragen eine große Hilfe war.

Ich danke meiner Familie, Dr. med. Marion Estler, Dr. med. Eberhard Estler, demnächst Dr. med. Bent Estler und (bald Dr. med.) Eva Estler, dass ihr immer an mich glaubt und mich so gut es geht unterstützt!

Dr. med. Merle Brunnée, unbeschreiblich wie viele Nerven du mir gerettet hast, danke für deine Arbeit!

Ich danke allen Nanos ohne die ich nicht hier wäre.