

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Die prädiktive Wertigkeit der prätherapeutischen Analyse von Homogenitätsparametern im PET-CT bei Melanom Patienten im Stadium IV vor Therapie mit Ipilimumab bzw. Vemurafemib

Daniela-Isabella Maria Eleonore Elisabeth
Heilmaier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Markus Essler
2. Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Die Dissertation wurde am 04.04.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.12.2022 angenommen.

Inhalt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. <i>Das Maligne Melanom</i>	4
1.1.1. Epidemiologie	4
1.1.2. Diagnostik	5
1.1.3. Therapieleitlinien	5
1.2. <i>Zielgerichtete Therapie</i>	7
1.2.1. Vemurafenib und Wirkweise	7
1.2.2. Ipilimumab und Wirkweise	8
1.2.3. Ansprechraten unter Vemurafenib- beziehungsweise Ipilimumab-Therapie	10
1.3. <i>Tumoransprechen WHO-Kriterien, RECIST und PERCIST</i>	10
1.4. <i>Das PET-CT</i>	13
1.4.1. Allgemein	13
1.4.2. Funktionsweise des FDG-PETs	14
1.4.2.1. Skizzierter Aufbau eines PET-Gerätes	14
1.4.2.2. Theoretischer Ansatz	14
1.4.2.3. Radionuklide	15
1.4.2.4. Biologische und physikalische Abläufe	15
1.4.2.5. Weitere Verarbeitung der g-Quanten, Bildrekonstruktion	17
1.4.3. Auflösungsvermögen	19
1.4.4. Erfassung von Läsionen	20
1.4.5. Homogenitätsparameter	20
1.4.6. Tumorheterogenität	22
2. Ziel dieser Arbeit	23
3. Material und Methoden	23
3.1. <i>Patientenkollektiv</i>	23
3.2. <i>Bildgebung</i>	24
3.3. <i>Bildanalyse</i>	25
3.4. <i>Ansprechverhalten der Metastasen unter Therapie</i>	30
3.4.1. Allgemein	30
3.4.2. Einzelne Läsionen	30
3.5. <i>Matlab</i>	31
3.6. <i>Statistische Analyse</i>	32
3.6.1. Theoretische Überlegungen/Vorbemerkungen	32
3.6.1.1. Receiver Operating Characteristics (ROC)	32
3.6.1.2. Cut-Off Analyse bei ROC	32
3.6.1.3. Diskriminanzanalyse	34
3.6.1.4. Korrelation nach Pearson	35
3.6.1.5. Regressionsanalyse	35
3.6.1.6. Time To Progression	36
3.7. <i>Vorbemerkungen zur Auswertung</i>	36
4. Ergebnisse	37
4.1. <i>Vemurafenib</i>	37
4.1.1. Überlebensraten und Entwicklung der Metastasen	37

4.1.2. Texturelle Parameter	37
4.2. <i>Ipilimumab</i>	43
4.2.1. Überlebensraten und Entwicklung der Metastasen	43
4.2.2. Texturale Parameter	44
5. Diskussion	50
5.1. <i>Ansprechverhalten</i>	51
5.1.1. Ergebnisse Therapie	51
5.1.2. Ergebnisse Texturelle Parameter	52
5.2. <i>Nähere Betrachtung dieser Ergebnisse, Schlussfolgerungen</i>	54
5.2.1. Kurzzeitergebnisse der Therapie	54
5.2.2. Langzeitergebnisse der Therapie	54
5.2.3. Texturelle Parameter, Schlussfolgerungen	55
5.2.3.1. Vorbemerkungen	55
5.2.3.2. Homogenitätsparameter und ihre prognostische Wertigkeit	56
5.2.3.3. Visuelle Homogenität im Vergleich zu Texturalen Homogenitätsparametern	59
5.2.3.4. Vergleich mit anderen Parametern	59
5.2.3.5. Zusammenfassung	60
5.3. <i>Kritische Betrachtung</i>	60
5.3.1. Limitierungen durch die PET Technik selbst	61
5.3.2. Limitierungen durch die jeweiligen Untersuchungsbedingungen	61
5.3.3. Das Volumenproblem	63
5.3.4. Limitierungen durch die Therapien selbst (Ipilimumab und Vemurafenib)	65
5.3.5. Limitierungen durch den Studienansatz	67
6. Zusammenfassung	69
7. Ausblick	70
8. Abkürzungsverzeichnis	72
9. Anhang: Formeln nach Mediso	74
10. Abbildungsverzeichnis	75
11. Literaturverzeichnis	76

1. Einleitung

1.1. Das Maligne Melanom

1.1.1. Epidemiologie

Das Maligne Melanom weist unter allen Hauttumoren das aggressivste Wachstum und die höchsten Metastasierungsraten auf. Die Inzidenzen steigen seit Jahren in vielen Ländern an (Marks, 2000). In Deutschland liegt das Maligne Melanom auf Platz fünf unter den häufigsten Krebsarten, jährlich erkranken etwa 25 von 100.000 Personen (Kaatsch, 2015).

Auch Daten des Robert Koch-Instituts Berlin für Deutschland zeigen seit geraumer Zeit eine rasche Zunahme der Fälle. Der jährliche Anstieg beträgt durchschnittlich 6,1% bei Männern und 2,8% bei Frauen. Keine andere Tumoridentität verzeichnet einen solch schnellen Zuwachs an Neuerkrankungen (Kaatsch, 2015).

Man macht hierfür neben der verbesserten Vorsorge - und die damit verbundene erhöhte Diagnoserate - auch den Klimawandel, den damit verbundenen Rückgang der Ozonschicht, die erhöhte UV-Exposition sowie veränderte Lebensgewohnheiten in den letzten 50-60 Jahren mit verantwortlich (Baldermann et Lorenz, 2019).

Weitere Untersuchungen bestätigen diesen Trend. So zeigen Hochrechnungen von Katalinic sowie Baldermann und Lorenz (Katalinic, 2018a; Baldermann & Lorenz, 2019) - unter Verwendung von Daten aus dem Krebsregister von Schleswig-Holstein von 2018 -, dass 2015 in Deutschland 35.495 Menschen am Malignen Melanom neu erkrankt sind. Diese Zahl ist um 10% höher als die Inzidenzrate von 2013. Damit hat sich diese Rate von 2000 bis 2015 verdreifacht (Baldermann & Lorenz, 2019).

Derzeit ist kein Abflachen der Neuerkrankungskurve in Sicht, es ist in den nächsten 20-30 Jahren vielmehr mit einer weiteren Verdopplung der Zahlen zu rechnen (Kaatsch, 2015).

Die Thematik ist von weltweiter Relevanz. So berichtet das Deutsche Krebsregister von 2018 für Australien und Neuseeland sogar von 50-60 neuen Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

Auch die Mortalität ist über die letzten vier Jahrzehnte stetig gestiegen. Für die Jahre 1999 bis 2012 werden für Gesamtdeutschland ansteigende Sterberaten von 2,6 auf 4,1 Fälle bei Männern und von 2,3 auf 3,0 Fälle bei Frauen bezogen auf 100.000 Einwohnern berichtet. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020; Ferlay et al., 2015).

1.1.2. Diagnostik

Für die klinische Verdachtsdiagnose Malignes Melanom reicht allein schon die Inspektion der Haut mit bloßem Auge und eine anschließende Begutachtung mit dem Dermatoskop aus. Die Anwendung der ABCDE-Regel (Kriterien: **A**symmetrie, unregelmäßige **B**egrenzung, Vielfarbigkeit/**C**olor, **D**urchmesser über 5mm, **E**rhabenheit/**E**volution) und das Prüfen auf Ugly-Duckling-Zeichen sollten am Anfang einer Untersuchung stehen. Immer verdächtig erscheint ein Nävus, der sich deutlich in Form oder Farbe von benachbarten Nävi unterscheidet (Plewig et al., 2012). Eine histo-pathologische Untersuchung sollte sich zur Diagnosesicherung nach Resektion der verdächtigen Läsion anschließen. Für das Tumor-Staging werden weitere Untersuchungen wie Tumormarker, Sonographie, Schnittbildgebung und Röntgenthorax in Abhängigkeit von der Primärtumorgröße und -dicke durchgeführt.

Unter Zuhilfenahme dieser Diagnostik kann man auch die Stadien-Einteilung nach den Kriterien der AJCC (American Joint Committee of Cancer) vornehmen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020).

Diese Einteilung basiert auf und erfolgt nach dem **TNM**-System. **T** steht hierbei für die Ausbreitung des Primärtumors, **N** für die Anzahl der befallenen Lymphknoten und **M** für eventuell vorhandene Fernmetastasen.

Es werden 4 Stadien (I-IV) - teils mit Untergruppen - spezifiziert und nach Tumorgröße beziehungsweise Tumordicke, eventueller Kombination mit Ulzera, Lymphknoten-Metastasen und Fernmetastasen unterschieden.

Den prognostisch relevantesten Faktor beschreibt die Tumordicke nach Breslow. Für ihre Bestimmung misst der Pathologe die Ausdehnung des Melanoms vom Stratum granulosum der Epidermis bis zur letzten Tumorzelle in tieferen Hautschichten in Millimetern (Balch et al., 2009).

Je nach Ausdehnung des Primärtumors sowie der klinischen Situation des Patienten sollte die weitere Diagnostik angepasst werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit Patienten im Tumorstadium IV, das erreicht ist, wenn - nach AJCC-Kriterien - Fernmetastasen vorliegen und/oder mindestens vier Lymphknoten-/Satelliten-Metastasen diagnostiziert werden. Hierbei ist die Größe des Primärtumors nicht entscheidend.

1.1.3. Therapieleitlinien

Wenn die genaue Diagnose sowie eine Stadien-Einteilung vorliegen, geht es darum, die bestmögliche Therapie für den jeweiligen Patienten zu finden.

Das regelmäßig aktualisierte Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft & AWMF definiert für die jeweiligen Tumorstadien genaue Therapievorgaben. Sie reichen

vom kurativen Therapieansatz mit primärer, vollständiger Exzision des Tumors über adjuvante Radiotherapie, unterstützende Interferontherapie bis hin zu anderen medikamentösen adjuvanten Therapien im Stadium IV.

Nach Indikationsstellung für eine Systemtherapie sollte eine Genanalyse des Tumors erfolgen, um mögliche Mutationen zu erkennen. Das weitere therapeutische Vorgehen sollte dann leitliniengemäß je nach Gen-Status geplant werden.

Liegt eine Mutation im BRAF-Gen vor, so wird die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor, z.B. Vemurafenib, empfohlen, meistens in Kombination mit einem MEK-Inhibitor (MAP-Kinase-Inhibitor). Falls eine Mutation im c-Kit-Gen nachgewiesen werden kann, sollte die Gabe eines c-Kit-Inhibitors in Erwägung gezogen werden. Siehe hierzu auch Abbildung 1.

Bei Patienten mit inoperablen Metastasen sollte eine Therapie mit einem Immunmodulator wie Ipilimumab geprüft werden.

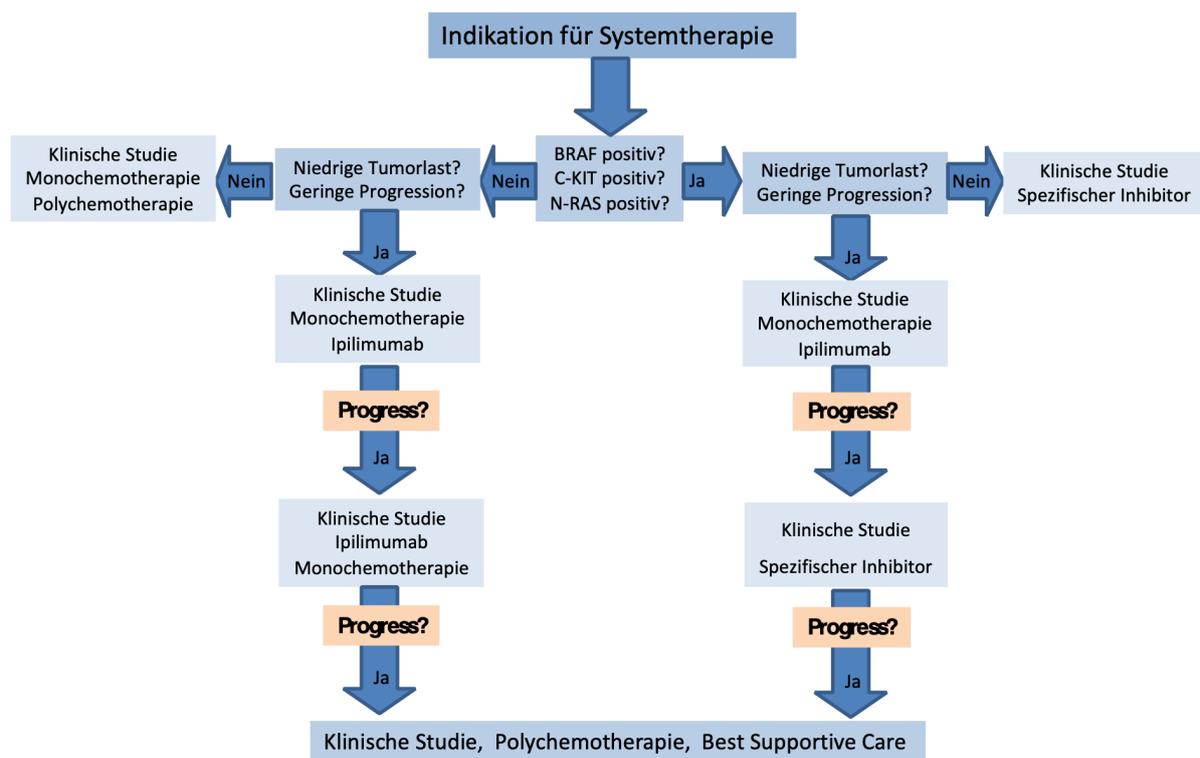


Abbildung 1: Leitliniengemäßer Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III (nach Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020)

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv stammt aus dem Jahre 2012. Die hier untersuchten therapeutischen Ansätze basieren auf den damaligen Stand der Wissenschaft (Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2012 bis 2014).

Damit finden neuere therapeutische Ansätze, wie die Verwendung von PD-1-Inhibitoren (Topalian et al., 2012), keine Berücksichtigung. In aktuellen Studien zeigen sich diese PD-1-

Inhibitoren, wie z.B. Pembrolizumab oder Nivolumab, bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignen Melanom der herkömmlichen Therapie mit Ipilimumab überlegen (Schachter et al., 2017).

1.2. Zielgerichtete Therapie

1.2.1. Vemurafenib und Wirkweise

Über die letzten Jahre kamen immer mehr neue, immunmodulierende Medikamente auf den Markt, die die Überlebensraten von Melanom-Patienten signifikant zu verbessern helfen (Rogiers et al., 2019).

Eines dieser Medikamente ist Vemurafenib, dessen therapeutischer Ansatz im Folgenden kurz beschrieben werden soll.

Wachstum, Überleben und Kommunikation der Körperzellen erfolgen über verschiedene Signalkaskaden. Eines dieser Systeme ist das Ras-Netzwerk. Es arbeitet über zwei unterschiedliche Wege. Für die Tumorgenese weitaus am häufigsten verantwortlich erweist sich eine Mutation im MAPK Signalweg (Davies et al., 2002).

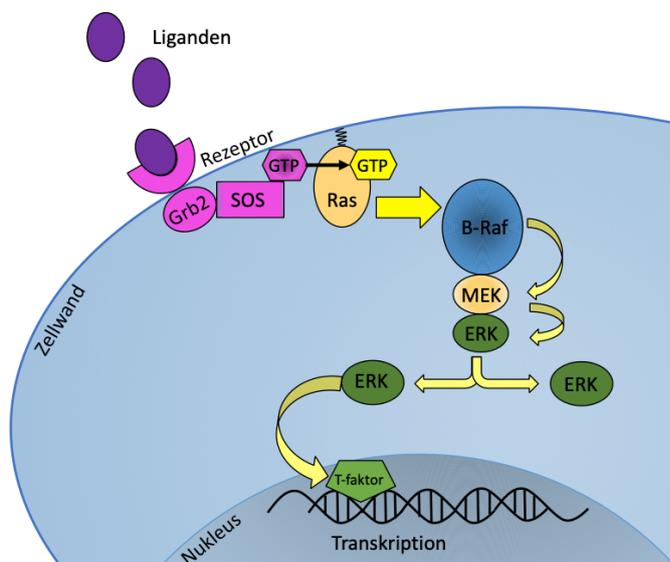


Abbildung 2: Physiologischer Ablauf des MAP-Signalwegs (nach Puxeddu et al., 2008)

In über 90% der Melanome findet sich eine Mutation dieser Signalkaskade (Hocker et al., 2008). Am häufigsten im MAPK Signalweg - in 40-60 % der Fälle - wiederum zeigt sich eine Mutation im BRAF-Gen. Etwa 80 % dieser Mutationen beschränken sich auf ein einziges Codon, das V600E (Long et al., 2011). Dabei handelt es sich um einen Austausch der Aminosäure Valin (V) gegen Glutamat (E) an der 600sten Stelle des Gens. Diese winzige Veränderung ist verantwortlich für die überdurchschnittliche Aktivierung der Kinase B-Raf, dem Gen-

produkt des BRAF-Gens. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Phosphorylierung in nachfolgenden Stufen der MAPK-Kaskade. Die erhöhte Aktivität dieses Signalwegs führt über Regulierung bestimmter Gene zu einer verstärkten, unkontrollierten Proliferation der Zelle. Damit lässt sich BRAF als Proto-Onkogen bezeichnen und ist für einen Teil der malignen Eigenschaften der Melanom-Zellen verantwortlich (Davies et al., 2002).

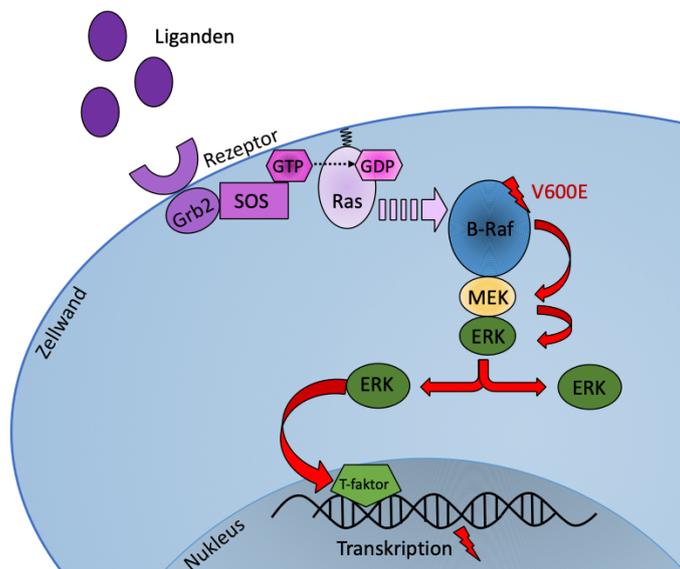


Abbildung 3: Regulation des MAPK-Signalwegs bei vorliegender V600E-Mutation. Rot markiert ist die nicht-physiologische Aktivierung ab B-Raf (nach Puxeddu et al., 2008)

Es sollte allerdings angemerkt werden, dass auch 80 % der normalen melanozytären Nävi positiv auf die B-Raf V600E-Mutation sind. Somit muss bei vorliegender Melanom-Erkrankung von einer Kumulation von Gendefekten oder einer zusätzlichen Beeinträchtigung verschiedener Signalwege untereinander ausgegangen werden (Plewig et al., 2012).

Vemurafenib greift als selektiver B-Raf-Kinase-Inhibitor in das Raf-Netzwerk ein. Durch die spezifische Hemmung dieses veränderten Proteins wird in den Tumorzellen die darauffolgende Signalkaskade unterbrochen und somit die Proliferation der entarteten Zellen eingedämmt (Flaherty et al., 2010).

Vemurafenib ist als Medikament zur Hemmung von B-Raf mit der Mutation V600E seit 2012 in Deutschland unter dem Handelsnamen Zelboraf® (Vemurafenib, Fa. Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) zugelassen.

1.2.2. Ipilimumab und Wirkweise

Zur Zeit der unserer Datenerhebung ebenso neu war das Produkt Ipilimumab, ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper. Es handelt sich hier um einen sogenannten Checkpoint-Inhibitor, der die T-Zell-Antwort hinsichtlich der Tumorbekämpfung verstärkt (Camacho, 2015) und

seine Wirkung gegen CTLA-4, ein Antigen auf aktivierten Lymphozyten (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4), entfaltet. Ipilimumab gehört zur Familie der Immunglobuline und hemmt die weitere Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen (Brunet et al., 1987).

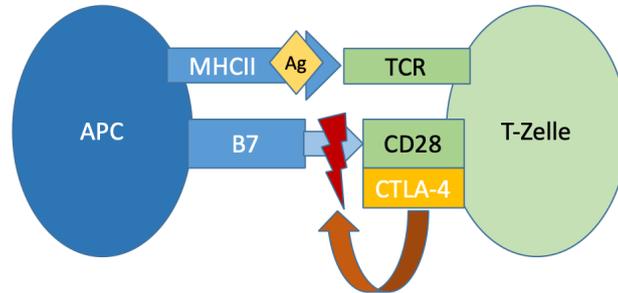


Abbildung 4: Aktivierung einer T-Zelle durch Antigen-präsentierende Zelle (APC) und automatische Hemmung der Aktivierung durch CTLA-4 (nach Patel & Woodman, 2011)

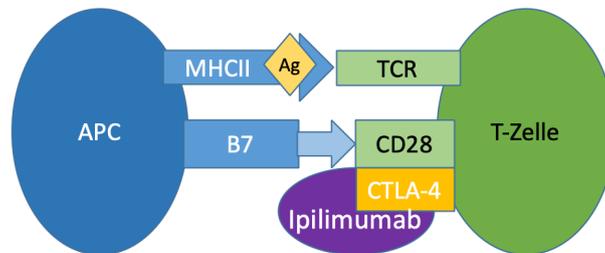


Abbildung 5: Aktivierung einer T-Zelle durch Antigen-präsentierende Zelle (APC) unter Einfluss von Ipilimumab (nach Patel & Woodman, 2011)

Normalerweise läuft die Aktivierung von T-Zellen über zwei Wege:

1. Antigenbindung an MHCII-Komplex der APC-Zelle => Sensibilisierung der T-Zelle über T-Zell Rezeptor (TCR).
2. Ko-Stimulation über Oberflächenmolekül B7 und CD28.

Zur Aktivierung von T-Zellen müssen beide Signalwege ungestört ablaufen. Da gleichzeitig als körpereigene Gegenregulation die Hemmung des zweiten Signalweges über CTLA-4 am CD28-Rezeptor erfolgt, wird die T-Zell-Aktivierung moderiert.

Ipilimumab wiederum verhindert die Hemmung über CTLA-4 und ermöglicht so eine gesteigerte Immunantwort gegen die Krebszellen. Deren Wachstum kann - so der theoretische Ansatz - eingedämmt und das Überleben der Patienten verlängert werden (Hodi et al., 2010).

Ipilimumab ist in Deutschland seit 2011 unter dem Handelsnamen Yervoy® (Firma Bristol-Myers Squibb, München, Deutschland) zugelassen.

1.2.3. Ansprechraten unter Vemurafenib- beziehungsweise Ipilimumab-Therapie

Trotz dieser zielgerichteten Therapieansätzen zeigen Patienten unter Vemurafenib nur eine initiale Ansprechrate von 48% (Chapman et al., 2011), bei nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen (Ma et al., 2014).

Ähnlich verhält es sich mit Ipilimumab. Hier finden sich am Anfang der Therapie Ansprechraten von ca. 60% (Hodi et al., 2010).

Zudem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass diese Therapieoptionen kostenintensiv sind und dadurch das Gesundheitssystem belasten (Krensel et al., 2019).

Für beide Medikamente zeigen sich über die Zeit zudem ein jeweils erheblicher Rückgang der Ansprechraten und eine damit verbundene progressive Verschlechterung der Erkrankungen. Die Überlebenszeiten der Patienten reduzieren sich bei Vemurafenib von 84% nach 6 Monaten auf etwas über 40% nach 10,1 Monaten. Das progressionsfreie Überleben wird im Durchschnitt mit 5,3 Monaten angegeben (Chapman et al., 2011).

Die mediane Überlebenszeit für Patienten unter Ipilimumab Therapie beträgt 10,1 Monate. Sukzessive verringern sich die Überlebensraten der Patienten von 45,6% nach 12 Monaten auf 33,2% nach 18 Monaten beziehungsweise 23,5% nach 24 Monaten (Hodi et al., 2010).

Ziel für jeglichen Therapieansatz sollte es stets sein, durch eine bessere, weil gezieltere, Patientenauswahl diejenigen Patienten zu finden, die von einer solchen Therapie am meisten profitieren. So sollen zudem auch mit der Therapie einhergehende Nebenwirkungen minimiert und unnötige Kosten vermieden werden.

Es werden daher Kriterien gesucht, um einen Therapieerfolg unter einer bestimmten Therapie möglichst genau vorhersagen zu können.

1.3. Tumoransprechen WHO-Kriterien, RECIST und PERCIST

Zur Begleitung von Tumorpatienten, zum Erfassen der Effektivität therapeutischer Maßnahmen und zur eventuellen Therapieanpassung bzw. -optimierung ist es nötig, vergleichbare Beurteilungskriterien einzuführen.

Bereits in den 80er Jahren wurden dazu die ersten Standardisierungsversuche unternommen und Kriterien durch die WHO (Weltgesundheitsorganisation) festgelegt. Dabei erfolgt die Objektivierung des Ansprechens anhand von radiologischen Bildern, klinischer Untersuchung, biochemischen Parametern und/oder chirurgisch-pathologischer Re-Evaluation. Unterschieden wurden beim Ansprechen auf Behandlung vier Kategorien (Miller et al., 1981).

Mit einer Zunahme der Therapie- und Diagnosemöglichkeiten - letztere insbesondere durch die immer häufigere Verwendung von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) - bestand aber schon bald der Bedarf für eine vereinfachte Evaluation des Ansprechens von Tumorgewebe (Park et al., 2003).

Daraufhin wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe das System RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) entwickelt und im Jahre 2000 vorgestellt. Entscheidende Neuerungen waren vor allem die nun eindimensionale Abmessung der Läsionen in ihrer größten Ausdehnung und die erstmalige Festlegung, welche Mindestgröße eine Metastase vorweisen sollte, um eine sinnvolle Nachverfolgung zu ermöglichen.

Diese Kriterien wurden weiter überarbeitet und verfeinert.

Heute hat man nicht nur die Möglichkeit, die anatomische Ausdehnung eines Tumors zu betrachten. Mit dem flächendeckenden Einsatz von PET (Positronen-Emissions-Tomographie)/CT-Scannern sowie besser auflösenden CTs und MRTs lag schon bald die Überlegung nahe, weitere Kriterien zur Präzisierung festzulegen. Die Stoffwechselaktivität sowie veränderte Intensität und Kontraststärken innerhalb einer Läsion scheinen auch Aufschluss über das Ansprechverhalten auf bestimmte Therapien zu geben. Vor allem das PET-CT mit ¹⁸F-FDG (Fluordesoxyglucose) hilft schnell herauszufinden, ob Tumorgewebe auf eine bestimmte Therapie reagiert. Um eine möglichst exakte Standardisierung zu ermöglichen, wurde 2009 das System PERCIST (PET Response Criteria In Solid Tumors) vorgestellt.

Die PERCIST-Kriterien beziehen sich auf den sogenannten **SUV** (**S**tandardized **U**ptake **V**alue). Dieser SUV-Wert beschreibt, wie sich die Aufnahme radioaktiver Glukose in einem bestimmten Bereich im Vergleich zu der im gesamten Körper aufgenommenen radioaktiven Glukose verhält. Zur besseren Verarbeitung der gewonnenen Daten hat sich in der Klinik eine semiquantitative Auswertung der Glukose-Aufnahme durchgesetzt. Dabei wird der Quotient zwischen einer regionalen Aktivitätskonzentration (in Becquerel pro Milliliter) und der gesamten injizierten Aktivitätsmenge gebildet. Würde man nur die Aktivität einzelner Läsionen messen, ließen sich die gewonnenen Daten nicht mit anderen Untersuchungen vergleichen. Zu sehr hängt die Aktivität von verschiedenen Faktoren ab, wie der gesamt applizierten Strahlendosis, dem Zeitpunkt der Aufnahme und dem Verteilungsvolumen und damit auch der jeweiligen Körper-Masse (Krause et al., 2007).

Der SUV zeigt also die Tracer-Aufnahme in einer bestimmten Region des Körpers ins Verhältnis zum Körpergewicht gesetzt. Wird die fettfreie Körpermasse, also der LBM (Lean Body Mass), als Bezugsgröße gewählt, spricht man vom **SUL**, dem **S**tandardized **U**ptake **V**alue **N**ormalized **T**o **L**ean **B**ody **M**ass (Wahl et al., 2009).

Der **SUV** (**S**tandardized **U**ptake **V**alue) in g/ml (Bar-Shalom et al., 2000) berechnet sich nach

$$SUV = \frac{\text{LokaleAktivität} \left(\frac{MBq}{ml} \right)}{\text{ApplizierteAktivität}(MBq) / (\text{Körpergewicht}(kg) \times 1000)}$$

Formel 1: Berechnung des SUVs (nach Barrington, 2005)

Wäre rein theoretisch die gesamte Aktivität im Körper gleich verteilt, so ergäbe sich überall ein SUV von 1. Werte über 1 entsprächen dann einer erhöhten, Werte unter 1 einer verminderten Glukoseaufnahme.

Diese Quantifizierungsmethode hat den entscheidenden Vorteil, dass sie relativ leicht durchzuführen ist und nur eine kurze Scan-Zeit erfordert (Weber et al., 1999). Entscheidend für die Qualität der Ergebnisse ist, dass der Zeitpunkt des Scans während eines bestimmten Zeitfensters stattfindet, und zwar dann, wenn die emittierte Strahlung ihr Plateau erreicht hat (Hamberg et al., 1994). Es muss zudem das Ziel sein, den Aufnahmezeitpunkt immer möglichst im gleichen Abstand zur Tracer-Injektion zu wählen.

Neben dieser möglichen Fehlerquelle spielt auch der Blutglukose-Wert des Patienten während der Untersuchung eine Rolle und sollte zuvor bestimmt werden (Hoekstra et al., 2000).

Schließlich scheint das Körpergewicht des Patienten die Werte zu beeinflussen, obwohl man versucht, durch die Berechnung über die LBM diese Fehler möglichst gering zu halten (Sugawara et al., 1999).

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen und die Qualität einer Aufnahme zu objektivieren, wurde zudem die Bestimmung der „Background Activity“ (Hintergrundaktivität) eingeführt. Hierzu wird ein drei Zentimeter großer Bereich im rechten Leberlappen vermessen und als Referenz-Wert für weitere Messungen bestimmt. Um den Therapieverlauf beurteilen zu können, wird das VOI (Volume Of Interest) ausgewählt (1 Milliliter), das den höchsten SUL_{peak} aufweist. Dieser wird in den zeitlich folgenden Aufnahmen nachgehalten. Hierbei muss der SUL_{peak} in der folgenden Aufnahme nicht zwingend der gleichen Läsion zugeordnet sein, es geht vielmehr um den maximalen Wert, der in einer Aufnahme erreicht wird (O et al., 2016). Wir haben unsere Auswertungen hinsichtlich eines Therapie-Ansprechens in Anlehnung an die PERCIST-Kriterien unter Bezug auf die jeweils bestimmten SUV-Werte durchgeführt.

In nachfolgender Tabelle werden die Definitionen für das Ansprechen nach PERCIST zusammengefasst:

Complete Response	SUL_{peak} aller Läsionen ist auf Hintergrundaktivität (Leber) zurückgegangen
Partial Metabolic Response	$\geq 30\%$ Abnahme des SUL_{peak} oder absolute SUL_{peak} Abnahme um 0,8 Units
Progressive Disease (PD)	$\geq 30\%$ Zunahme des SUL_{peak} oder absolute Zunahme um 0,8 Units oder Auftauchen von neuen Läsionen

Tabelle 1: Ansprechkriterien nach PERCIST (nach O et al., 2016)

1.4. Das PET-CT

1.4.1. Allgemein

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlaubt die qualitative und quantitative Bestimmung von Stoffwechselforgängen in vivo. Dazu wird dem Patienten eine radioaktiv markierte Substanz (Tracer) verabreicht, die je nach Art dieses Tracers einen bestimmten Stoffwechselforgang im Körper begleitet und sich in bestimmten Strukturen anreichert. Die Verteilung des Tracers kann anhand seiner gemessenen Aktivität bestimmt werden.

Über Bildrekonstruktionsverfahren der Computer-Tomographie (CT) wird die dreidimensionale Aktivitätsverteilung im Körper errechnet und in Schichtbildern visualisiert (tomographisches Verfahren).

So können funktionelle Informationen über zu untersuchende Gewebestrukturen komplementär zu den Aussagen von morphologischen bildgebenden Verfahren erhalten werden. Das PET-CT ist damit die sensitivste Untersuchung zur Identifikation von Fernmetastasen des malignen Melanoms (Rohren et al., 2004; Xing et al., 2011).

Die FDG-PET-CT-Bildgebung kann dann auch direkten Einfluss auf die Therapieplanung haben. Durch die funktionelle Komponente kann genauer zwischen Metastasen und eventuell harmlosen Raumforderungen wie Atelektasen, Verwachsungen und Ähnlichem unterschieden werden. Damit ist die Indikationsstellung für eine chirurgische Therapie entscheidend abhängig von dem Ergebnis des PET-CTs (Schule et al., 2016).

Fernmetastasen können mit höchster Sensitivität und Spezifität durch die funktionelle Bildgebung detektiert und auch nachverfolgt werden. Nur bei der Kontrolle von lokalen Lymphknoten ist der Ultraschall dem PET-CT überlegen (Xing et al., 2011).

Ziel neuerer Untersuchungen ist nicht nur die Lokalisation von eventuellen Absiedlungen des Tumors, sondern es wird auch ein direkter, weiterer Informationsgewinn aus der Analyse der erhaltenen Bilder angestrebt. Auf die unterschiedlichen Aspekte dieser Entwicklung soll zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit eingegangen werden. Zunächst wird im Folgenden für ein besseres Verständnis die genaue Funktionsweise des FDG-PETs beschrieben.

1.4.2. Funktionsweise des FDG-PETs

1.4.2.1. Skizzierter Aufbau eines PET-Gerätes

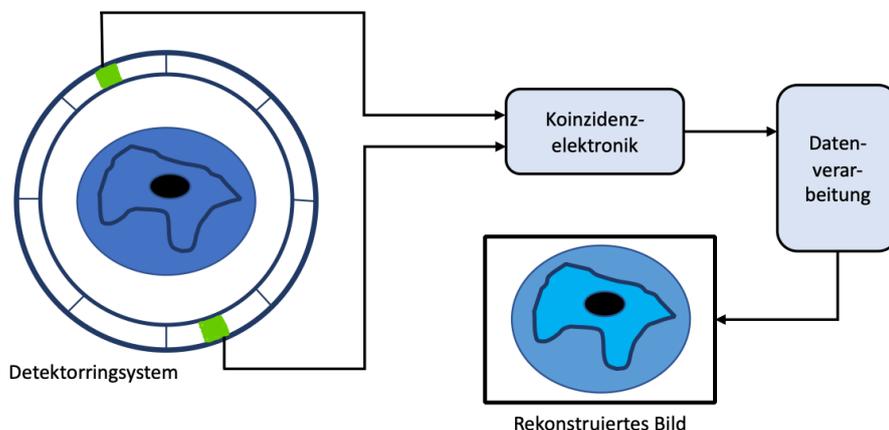


Abbildung 6: Prinzipieller Aufbau einer PET-Gerätes (Nach: Praktikum für Fortgeschrittene, Institut für Kernphysik TU Darmstadt)

1.4.2.2. Theoretischer Ansatz

Normale Körperzellen bauen unter Präsenz von Sauerstoff Glucose vollständig ab (aerobe Glykolyse) und gewinnen so Energie. Erst der vollständige Glucose-Abbau erlaubt die Maximalausbeute. Bei einem Mangel an Sauerstoff erfolgt die Glykolyse nur unvollständig und endet schon mit dem Abbauprodukt Milchsäure (anaerobe Glykolyse).

Im Gegensatz zu normalen Körperzellen bauen Tumorzellen zum überwiegenden Teil Glucose auch unter aeroben Bedingungen nicht gänzlich ab, sondern lassen diesen Abbau beim Produkt Milchsäure enden. Dieses Stoffwechselphänomen scheint eine zentrale Rolle für die Tumorzelle und ihr Wachstum zu haben (Courtney et al., 2015).

Die schlechtere Energieausbeute und der erhöhte Energiebedarf führen zur erhöhten Aufnahme von Glucose in die Tumorzelle und damit auch zu einem erhöhten Glucosespiegel in dieser Zelle. Diese übermäßige Glucose-Anreicherung in der Tumorzelle ist die Grundlage einer Theorie, die Otto Heinrich Warburg bereits im Jahr 1927 entwickelte. Auf ihr baut die Tumordiagnostik mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) auf (Warburg et al., 1927). Die PET wirkt als nukleares Bildgebungsverfahren, das die Aufnahme und den Metabolismus von Positronen emittierenden und an Glucose gebundenen Radionukliden misst.

1.4.2.3. Radionuklide

Hierbei ist Fluor-18 das am meisten verwendete Radionuklid. Es ist ein radioaktives Isotop des natürlichen Fluoratoms mit 19 Nucleonen und zerfällt unter Positronen-Emission mit einer Halbwertszeit von 109 Minuten (Wienhard et al., 1989).

Fluor-18 wird in einem Teilchenbeschleuniger (Cyclotron) hergestellt, indem Protonen beschleunigt werden und auf Sauerstoff-18 treffen. Sauerstoff-18 geht unter gleichzeitiger Freisetzung eines Neutrons in Fluor-18 über. Das instabile Fluor-18 wird an Desoxyglucose gebunden, es entsteht 2-¹⁸F-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose (FDG). Damit wird es für die Beteiligung an bestimmten physiologischen Prozessen des Körpers vorbereitet (Wienhard et al., 2013).

1.4.2.4. Biologische und physikalische Abläufe

Für die PET Untersuchung führt man dem Körper des Patienten intravenös FDG zu.

Die so gekennzeichnete Glukose wird wie ihr nicht radioaktiv markiertes Pendant über Glukose-Transporter-Proteine (GLUT) in Körperzellen aufgenommen und dort mit Hilfe des Enzyms Hexokinase phosphoryliert. Viele Typen maligner Zellen überexprimieren GLUT- Proteine. Da FDG, im Gegensatz zur natürlichen Glukose, nicht weiter verstoffwechselt werden kann, akkumuliert es im Zellinneren. Dieses Phänomen wird „Trapping“ genannt (Krause et al., 2007).

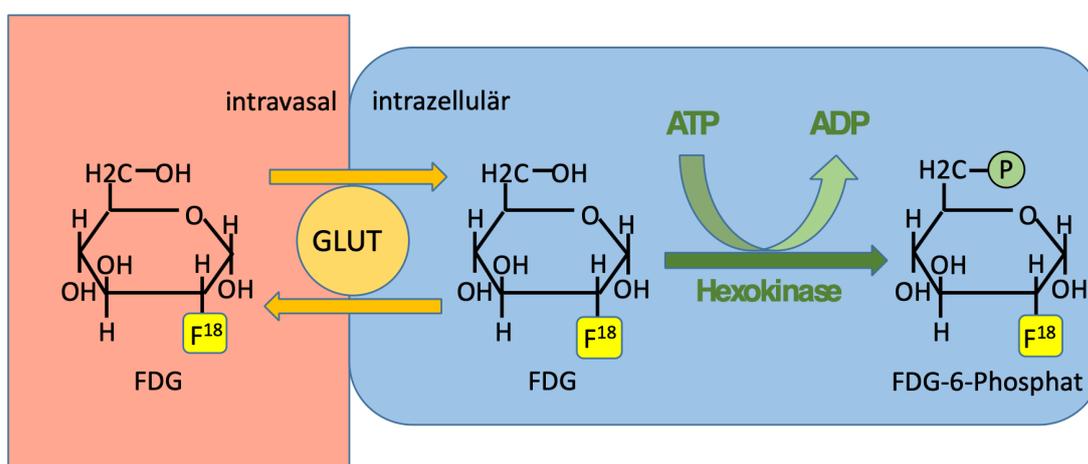


Abbildung 7: 2-Desoxy-2-Fluor-D-Glukose (FDG) wird in die Zelle aufgenommen und zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert (nach Kelloff et al., 2005)

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie wird die Verteilung des FDG im menschlichen Körper bestimmt. Da Tumorzellen mehr markierte Glukose aufnehmen, geben sie beim radioaktiven Zerfall auch mehr Strahlenenergie ab. So können Tumor-Läsionen detektiert werden.

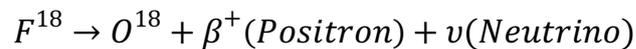
Der Vorgang im Detail: Ein Proton im Kern des instabilen Isotop Fluor-18-Glucose-Komplexes zerfällt spontan in ein Neutron und ein Positron, letzteres wird zusammen mit einem Neutrino emittiert.

Die physikalische Aktion folgt hier der allgemeinen Logik des β^+ -Zerfalls. Hierbei reduziert sich die Kernladung Z um 1, die Massenzahl A bleibt konstant. Es gilt allgemein folgende Formel:



Formel 1: β^+ -Zerfall

Im konkreten Fall des PET wird das instabile Fluor-18 durch die Freisetzung des Positrons zurück zu Sauerstoff-18 gewandelt. Zusätzlich entsteht ein Neutrino:



Formel 3: β^+ -Zerfall von F^{18}

Beim β^+ -Zerfall handelt es sich um einen Drei-Teilchen-Zerfall, die Positronen besitzen ein kontinuierliches Energiespektrum. Während das Neutrino die umgebende Materie praktisch ohne Wechselwirkung verlässt, verliert das emittierte Positron (e^+) auf seinem Weg durch das umliegende Gewebe stetig an Energie bis es vollständig abgebremst wird und mit einem Elektron aus der äußeren Hülle einer umliegenden Gewebszelle kollidiert.

Dies ist ein Prozess, bei dem ein Elementar- sowie ein Antiteilchen sich neutralisieren beziehungsweise in andere Teilchen umwandeln. Man nennt dies Paarvernichtung oder Annihilation.

Diese Annihilation (Materie-Antimaterie-Reaktion) setzt wiederum - dem Gesetz der Energieerhaltung folgend - zwei γ -Quanten, also Photonen, von jeweils 511keV frei.

Befindet sich keine zusätzliche kinetische Energie im Elektron-Positron-System wird bei der Zerstrahlung dessen gesamte Ruhemasse von 1022 keV/c² gemäß der Einstein'schen Relation in elektromagnetische Strahlung umgewandelt.

Diese beiden γ -Quanten (Photonen) werden in einem Winkel von nahezu 180° in entgegengesetzte Richtung abgestrahlt.

1.4.2.5. Weitere Verarbeitung der g-Quanten, Bildrekonstruktion

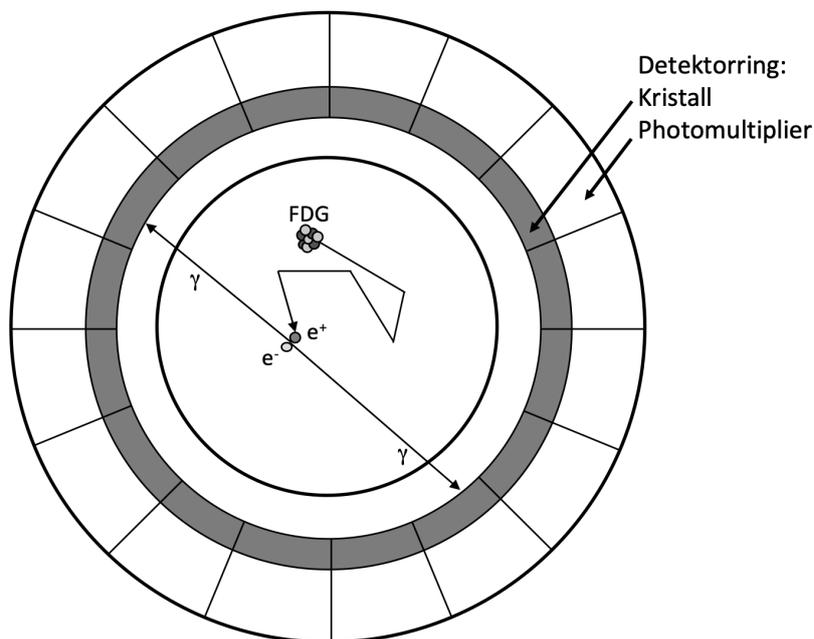


Abbildung 8: Positronen-Strahlung (e^+) mit Annihilation, Abstrahlung von zwei γ -Quanten und deren Erfassung im Detektorring (nach Rohren et al., 2004)

Für die PET werden Szintillationsdetektoren verwendet, die in einem mehrschichtigen Ring-system um den Patienten angeordnet sind. Diese bestehen aus geeigneten Kristallen als Szintillatoren. Verschiedene Kristalle - alle mit relativ hoher Ordnungszahl und Dichte - können hier zur Anwendung kommen. Sie absorbieren die abgestrahlten Photonen (γ -Quanten), erfassen sie und setzen dafür sichtbares beziehungsweise UV-Licht frei. Dieses wird in einem nachgeschalteten Photomultiplier in ein elektrisches Signal umgewandelt, das direkt proportional zur Energie der absorbierten Photonen ist (Melcher, 2000).

Die Linie zwischen zwei in Koinzidenz geschalteten, sich gegenüberliegenden Detektoren definiert die sogenannte Line Of Response, LOR. Diese zeigt alle Photonen aus einem Voxel, die über eine β^+ - Annihilation γ -Quanten aussenden. Man spricht hierbei von einer „echten Koinzidenz“, da eine direkte physikalische Korrelation besteht (Geworski, 2003; Jadvar et al., 2007).

Die Tracer-Konzentration innerhalb eines Voxel ist direkt proportional zur Zahl der emittierten Photonen pro Zeiteinheit und damit proportional zu der Zahl der detektierten Photonen auf der LOR. Diese Summe der gemessenen Photonen ist näherungsweise das Linienintegral der Tracer-Konzentration entlang der LOR. Sowohl gefilterte Rückprojektion als auch iterative Algorithmen als mögliche Methoden zur Bildrekonstruktion berechnen die Funktion der Tracer-Verteilung aus diesen Linienintegralen. Das Konzept des Linienintegrals ist daher ein grundlegendes Prinzip der Bildrekonstruktion (Meisetschläger, 2002).

Alle Linienintegrale, die durch den gleichen Winkel, jedoch unterschiedliche räumliche Verteilungen bestimmt werden, sind sogenannte Parallelprojektionen. Die Summe aller Parallelprojektionen wird als Sinogramm bezeichnet. Ein Sinogramm ist damit eine Datenstruktur, die die Anzahl der registrierten Ereignisse unter einem bestimmten Winkel und bestimmten Abstand von der Scanner-Mitte speichert (Phelps et al., 1975).

Die weitere Datenverarbeitung zur letztendlichen Bildrekonstruktion beinhaltet eine Vielzahl von Korrekturen. Diese Korrekturen schließen - nach einer Normierung der Detektorsensitivität - eine Totzeitkorrektur (so muss nach jeder Quantenmessung eine gewisse Zeit verstreichen, bis der Detektor wieder zur Quantenaufnahme bereit ist; nur dann ist wieder eine lineare Messung möglich) und eine Korrektur falsch positiver Positronen-Strahlungen durch die Ausschaltung von Zufallsereignissen ein. Zusätzlich muss eine Streuungs- und Schwächungskorrektur vorgenommen werden. Photonen legen bis zur Annihilation einen bestimmten Weg durch das Körpergewebe zurück. Damit ist es wahrscheinlich, dass ein gewisser Anteil von Photonen abgelenkt oder gestreut wird. Eine Schwächung der Photonenwirkung führt dabei zu einer Unterschätzung der wahren Tracer-Konzentration. Gestreute Ereignisse hingegen können zufällig als wahr gezählt werden, und so zu einer Überschätzung führen. Weitere Fehlerkorrekturen könnten auch in Bezug auf die zur Rekonstruktion verwendeten Algorithmen notwendig sein.

Für die Berechnung des PET-Bildes gibt es verschiedene Techniken, die alle auf der Rekonstruktion der Projektionen basieren und aus den gemessenen Daten die tatsächliche Tracer-Verteilung beziehungsweise eine möglichst exakte Näherung bestimmen.

Sogenannte iterative Rückprojektions-Verfahren haben hier mehr und mehr die gefilterte Rückprojektion ersetzt (i.e. Reader et al., 1998; Meisetschläger, 2002). Diese iterativen Verfahren erscheinen der Backprojektion auch aufgrund ihres günstigeren Rauschverhaltens überlegen (Meisetschläger, 2002).

Mathematisch anspruchsvolle Rechenoperationen mit einer Vielzahl verwendeter Daten übersetzen die gefundenen Tracer-Konzentrationen in ein möglichst realitätsnahes Bild (Kim et al. 2013; Wienhard et al. 2013). Hierfür werden Algorithmen zur Näherung an die wahren Verhältnisse verwendet. Unterschiedliche Algorithmen kommen auf unterschiedliche Art zu ihren Ergebnissen, gemeinsam ist ihnen allerdings der Ansatz über ständige Wiederholungen des Rechenprozesses zur Näherung beziehungsweise Eingrenzung, der sogenannten Iteration.

Da viele Kliniken diese iterativen Verfahren mit unterschiedlichen Algorithmen verwenden und diese jeweils Klinik-spezifischen Kriterien anpassen, ist die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten untereinander relativ schwierig.

1.4.3. Auflösungsvermögen

Eines der entscheidenden Qualitätsmerkmale von bildgebenden Verfahren ist das Auflösungsvermögen. Technische und physikalische Effekte begrenzen dieses bei der PET-Untersuchung auf 4-6mm. Physikalisch eine sehr große Rolle spielt dabei der Weg des Positrons, den es vor der Annihilation im Gewebe zurücklegt. Schon dadurch, dass das Positron nicht direkt am Ort seiner Entstehung die Aussendung von Photonen verursacht, kommt es zu Ungenauigkeiten, die Kraus et al. mit ca. 1-2 mm angeben (Krause et al., 2007). Zudem lassen die jeweilige Dichte des umliegenden Gewebes sowie unterschiedliche kinetische Energien die Weglänge des jeweiligen Positrons bis zur Annihilation variieren.

Auch kann es bei kleinen Läsionen zum Phänomen des sogenannten Partialvolumeneffekts oder Teilvolumeneffekts kommen. Objekte - in diesem Fall speziell Metastasen -, die kleiner als das Auflösungsvermögen sind oder nur teilweise in die gewählte Schnitt-Schicht hineinragen, können nicht richtig dargestellt werden. Es wird dann eine über die Schichtdicke gemittelte, aber eben nicht korrekte Dichte des Objektes angezeigt. Wenn bei einer zwei- oder dreidimensionalen Betrachtung das Objekt nur ein wenig in eine andere Schicht (in einen angrenzenden Pixel) hineinragt, kommt es zum sogenannten „Verlaufen“ (Spill Out): Das gesamte Pixel wird als positiv angezeigt. Damit wird die Läsion fälschlich größer, aber schwächer dargestellt. Bildlich vereinfacht gezeigt ist dieser Effekt in Abbildung 9 (Soret, Bacharach & Buvat, 2007).

Stellt man sich die Auflösung eines Bildes in einzelne Pixel wie ein Gitternetz vor, vereinfacht das die Erklärung des Phänomens. In einem Gitternetz kommt es am Rand von allen nicht zu 100% in dieses System passenden Objekten zu einer ungenauen Darstellung. Eine Kopplung des PET mit einer gleichzeitigen CT-Aufnahme erleichtert die Identifizierung und Elimination solcher Effekte. Es gibt hierbei spezielle mathematische Strategien, um mit Hilfe des Computertomographiebildes den Partialvolumeneffekt zu minimieren (Grecchi et al., 2015).

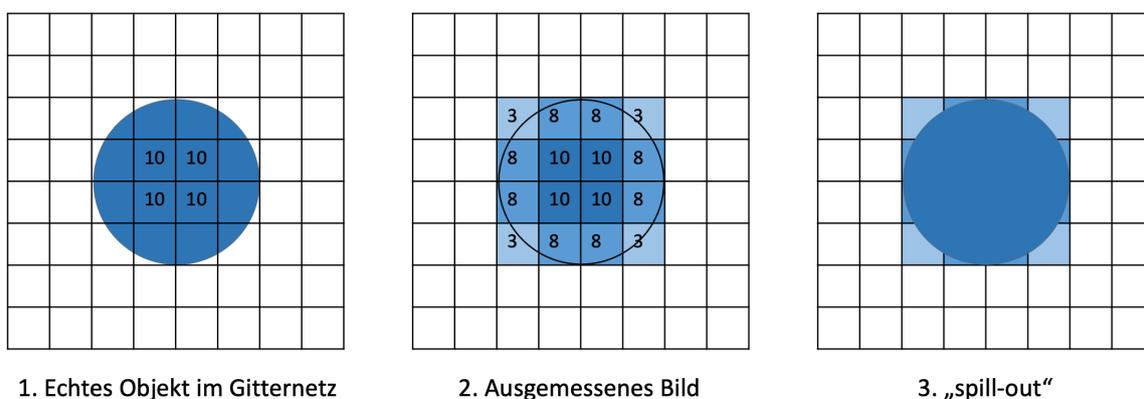


Abbildung 9: Schematische Darstellung des sogenannten "Spill Out" (nach Soret et al., 2007)

1.4.4. Erfassung von Läsionen

Für eine genauere Betrachtung einzelner Läsionen muss im PET/CT zunächst die Ausmessung beziehungsweise Eingrenzung einer Tumor-Ansiedelung erfolgen. Dabei stellt vor allem die Konturierung ein Problem dar. Für die Abgrenzung zwischen gesundem und krankem Gewebe gibt es verschiedene Ansatzpunkte. Zum einen kann man die Aktivitätsgrenze von dem Verhältnis von Signal zu Untergrund abhängig machen (Daisne et al., 2003). Zum anderen lässt sich die Grenze ermitteln, indem man den SUV_{max} , also den maximalen SUV-Wert, in einer Aufnahme bestimmt und abhängig von ihm die Mindestaktivität als einen Grenzwert für Tumorgewebe festlegt. Alle Bereiche mit einem höheren SUV gelten dann per definitionem als maligne. Häufig Verwendung findet ein relativer Schwellenwert von 40% des SUV_{max} (Miller T.R. et al., 2002).

Wahlweise zu diesem Vorgehen lässt sich auch ein absoluter Schwellenwert festlegen, der die Grenze zwischen malignem und benignem Gewebe vorgibt. Dabei oft gebrauchte Werte sind 2,5 oder 3,0 g/ml (Payabvash et al., 2016). Cheng et al. schlagen als Grenze sogar 3,5 g/ml vor (Cheng et al., 2015). Hierbei gilt: je niedriger der Wert, desto höher die Sensitivität und gleichzeitig je höher der Wert, desto höher die Spezifität.

Anhand dieser festgelegten Grenzwerte kann die Abmessung einzelner Metastasen in den PET-Aufnahmen erfolgen. Dazu gibt es spezielle Rechenprogramme, die zum Teil auch automatisch ROIs (Region Of Interest) und VOIs (Volume Of Interest) festlegen können. Neben dem SUV kann man anschließend noch andere Parameter innerhalb dieser markierten Bereiche bestimmen. Die genauere Betrachtung dieser Methode soll Teil dieser Arbeit werden.

1.4.5. Homogenitätsparameter

Um die innere Beschaffenheit bestimmter Strukturen besser beschreiben zu können, kann man sich sogenannter Homogenitätsparameter bedienen. Sie basieren auf einer Auswertung der einzelnen Pixel innerhalb einer Läsion, welchen jeweils ein SUV-Wert zugeordnet wird. Durch die Anordnung der Werte zueinander können mit Hilfe bestimmter Matrizen Eigenschaften definiert und zugeordnet werden.

Erstmals wurde diese Art der Darstellung für die Analyse von Satellitenbildern etabliert. Grundlage dafür war eine sogenannte „Grey-Tone Spatial-Dependance Matrix“ beziehungsweise „Grey-Level Co-Occurrence Matrix“ (Haralick et al., 1973).

Jede Farbe in einem Bild wird zunächst in eine bestimmte Graustufe umgewandelt. Da es unendlich viele verschiedenen Grautöne gibt, erfolgt dadurch zunächst kein Informationsverlust. Als nächstes wird jeder dieser Graustufe eine Zahl zugeordnet und so ein Bild in ein Zahlenmuster übertragen. Nun werden von jeder Zelle die benachbarten Werte genommen und gezählt, wie oft bestimmte Graustufen nebeneinander in einem bestimmten Winkel erscheinen.

Ein stark vereinfachtes Beispiel:

Es gibt 3 Graustufen: 0, 1 und 2, die wie folgt angeordnet sind:

0	2	0
2	1	1
2	0	0

Betrachtet man nun nur die benachbarten Zellen in der Horizontalen, also bei 0° , ergeben sich für die einzelnen Graustufen folgende Koordinaten:

(0,0)	(0,1)	(0,2)
(1,0)	(1,1)	(1,2)
(2,0)	(2,1)	(2,2)

Die Konstellation (2,1) findet sich einmal. Die Konstellation (2,0) zweimal, etc.

Daraus ergibt sich für jeden Winkel eine P-Matrix, die die Anordnung der Graustufen untereinander widerspiegelt. Das sähe für 0° folgendermaßen aus:

1	0	1
0	2	0
2	1	0

Stellt man sich ein homogenes Bild vor, dominiert bei der Verteilung der Graustufen nicht eine bestimmte Anordnung, sondern es werden eher alle Kombinationsmöglichkeiten relativ gleichmäßig vorgefunden. Es gibt demnach weniger hohe Zahlen in der P-Matrix. So lässt sich der Parameter Homogenität mit Hilfe einer bestimmten Formel aus eben dieser P-Matrix ableiten. Würde sich hingegen eine oder mehrere Grau-Stufen-Anordnungen besonders häufig wieder-

finden, es also vereinzelt hohe Werte in der P-Matrix geben, spräche das für ein weniger homogenes Bild. Andere Parameter kann man nach einem ähnlichen Prinzip innerhalb dieser Matrix definieren (Haralick et al., 1973).

Aufbauend auf dieser Grauton-Auswertung gab es mehrere weitere Versuche, bestimmte texturale Eigenschaften von Bildern darzustellen. Das Prinzip, die gewünschte Information aus den einzelnen Pixeln und ihrer Anordnung zueinander mit Hilfe einer Matrix zu bekommen, hat sich dabei durchgesetzt. Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (Amadasun & King, 1989).

Erst Jahre später kam die Idee auf, diese Art der Bildauswertung für medizinische Zwecke zu nutzen.

Eine erste Anwendung fand das Verfahren beispielsweise bei der Diagnose von Erkrankungen des Skelettmuskels (Herlidou et al., 1999) oder bei Multipler Sklerose (Mathias et al., 1999).

1.4.6. Tumorheterogenität

Verschiedene Untersuchungen deuteten schon seit Jahren darauf hin, dass Heterogenitätsstrukturen Hinweise auf die biologische Aktivität innerhalb eines Tumors geben. So geht man davon aus, dass Nekrose, Hypoxie, Hämorrhagie und ähnliche strukturelle Veränderungen sich auch in Veränderungen im Stoffwechsel an eben diesen Stellen widerspiegeln (Nelson et al., 2004).

Erste Versuche, diese Struktur in bildgebenden Verfahren sichtbar zu machen, wurden an CT-Bildern unternommen. So beschäftigten sich Mattonen et al. 2014 mit der Möglichkeit vorherzusagen zu können, ob Metastasen eines NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) nach einer therapeutischen Strahlentherapie einen erneuten Progress zeigten (Mattonen et al., 2014).

Ganeshan et al. verfolgten 2013 die Idee, histopathologische Merkmale wie Hypoxie und Angiogenese mit Hilfe von CT-Bildern darzustellen, um eine invasive Diagnostik vermeiden zu helfen (Ganeshan et al., 2013). Auch Breki et al. haben CT-Bilder mit Hilfe von Fraktionierung analysiert, um ein Therapieansprechen vorherzusagen zu können (Breki et al., 2016).

Geht man nun einen Schritt weiter und betrachtet PET-Aufnahmen, um daraus Rückschlüsse auf die biologische Aktivität zu ziehen, liegt der Zusammenhang zwischen Stoffwechselaktivität und Glukoseaufnahme nahe. Dieser Zusammenhang ist mittlerweile wissenschaftlich bewiesen. Dort, wo mehr Energie verbraucht wird, wird auch mehr aufgenommen (Henriksson et al., 2007). Bereiche mit einem höheren SUV zeigen histopathologisch zudem eine erhöhte Menge an vitalen Tumorzellen (Bahce et al., 2014).

Umgekehrt wird ein Rückgang der Glukose-Aktivität unter Therapie mit einer zurückgehenden Heterogenität (geringere Vaskularisation, Gewebnekrose) und damit einer günstigen Therapie-Antwort in Verbindung gebracht (Bundschuh et al., 2014).

Dass man durch das Muster, das sich durch eine heterogene FDG-Aufnahme ergibt, auf Bereiche mit unterschiedlicher Zellaktivität rückschließen kann, ist einleuchtend. Der nächste Schritt, diese Zellaktivität mit einem Therapieansprechen in Verbindung zu bringen, ist Gegenstand andauernder Forschung. Man nimmt an, dass besonders aktive Tumorbereiche zu Beginn einer Therapie gut auf ein Medikament ansprechen, sich im zeitlichen Verlauf aber die Homogenitätsstruktur des Tumors und damit sein Therapieansprechen verändert. Die genauen histopathologischen Abläufe hat man allerdings noch nicht vollkommen verstanden. Im Moment konzentriert sich die Forschung auf den klinisch messbaren Erfolg und die beobachtbaren Zusammenhänge (Chicklore et al., 2013).

2. Ziel dieser Arbeit

Das PET-CT (2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (FDG) Positronen-Emissions-Tomographie in Verbindung mit Computer Tomographie) hat sich als sensitivste Untersuchung zum Staging des Malignen Melanoms bewährt (Weber et al., 1999; Moog et al., 1999; Lau et al., 2000; Xing et al., 2011). Zudem wird es zur Verlaufskontrolle und Therapieplanung genutzt. Ab Stadium IIC wird es auch zur Detektion von Fernmetastasen als Teil des Staging empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2020; Krug et al., 2008; Albano et al., 2019; Dimitrakopoulou-Strauss, 2019).

Ziel dieser Arbeit ist es – im Rahmen einer retrospektiven Studie - zu untersuchen, ob texturale Parameter das Ansprechverhalten einer Immuntherapie mit Vemurafenib oder Ipilimumab bei Melanom-Patienten mit heterogenen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium vorhersagen können. Hierzu wurden prä- und posttherapeutisch erhobene FDG-PET/CT-Bilder hinsichtlich bestimmter Homogenitätsparameter evaluiert. Des Weiteren sollen die Limitierungen des Ansatzes kritisch betrachtet und diskutiert werden.

Teile dieser Arbeit wurden 2020 in der Zeitschrift Nuklearmedizin veröffentlicht (Dittrich et al., 2020).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Für unsere Analyse erfolgte die Anonymisierung aller Patientendaten vor Studienbeginn direkt im Klinikum an einem nicht öffentlich zugänglichen Rechner. Ausschließlich an diesem Rechner wurde auch die weitere Datenanalyse mit Hilfe des Mediso Interview Fusion Programm durchgeführt.

Insgesamt wurden 26 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose Malignes Melanom im Stadium IV in diese Studie einbezogen.

Neun dieser Patienten erhielten eine Therapie mit Vemurafenib. Diese bestand aus einer Dosis von 960 mg zweimal täglich über zwei Monate in Tablettenform. Hierbei enthielt eine Tablette 240 mg (damit bestand die Dosierung aus 2x4 Tabletten/d). Weitere 17 Patienten unterzogen sich einer Therapie mit Ipilimumab. Hier wurden jeweils 3 mg/kg Körpergewicht intravenös alle drei Wochen verabreicht.

In beiden Therapiegruppen wurden nach der zweiten PET-CT-Aufnahme die Ergebnisse reevaluiert. Im Bedarfsfall wurden die Dosierungen angepasst. Detaillierte Daten zu den Patienten findet man in Tabelle 2.

Anmerkung: Die im Rahmen dieser Arbeit angewandten Therapieschemata wurden gemäß den in den Jahren 2012 bis 2014 gültigen Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft & AWMF gewählt. Nach den aktuellen Leitlinien würde eine Therapie heute unter Umständen einem abweichenden Behandlungsplan folgen.

Das initiale PET-CT erfolgte jeweils 6 bis 16 Tage vor Therapiebeginn. Das Therapieansprechen wurde entsprechend den Leitlinien durch klinische und bildgebende Untersuchungen kontrolliert. Die hier für die Kontrolluntersuchungen verwendeten PET-CT-Aufnahmen wurden etwa drei Monate nach Beginn der Therapie (Spread von 6 bis 16 Wochen) durchgeführt. Hierfür wurden identische technische Einstellungen und Protokolle verwendet.

Alle Patienten erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung mit dem therapeutischen und diagnostischen Vorgehen einverstanden und gaben ihre Zustimmung zur Verarbeitung der gewonnenen Informationen in anonymisierter Form und im wissenschaftlichen Rahmen.

	Vemurafenib Gruppe	Ipilimumab Gruppe
Geschlecht (männlich/weiblich)	6/3	12/5
Alter in Jahren Mittelwert (Spanne)	55,8 (27-81)	60,1 (39-79)
Zeit zwischen PET und Beginn der Therapie in Tagen Mittelwert (Spanne)	13,1 (6-16)	12,3 (7-14)

Tabelle 2: Demographische Daten der untersuchten Patientenkohorte

3.2. Bildgebung

Die PET-Aufnahmen erfolgten mit einem Biograph 16 PET-CT der Firma Siemens (Siemens

Healthineers, Erlangen, Germany). Das FOV (Field Of View) maß axial 16,2 cm und transversal 58,5 cm, wobei die Auflösung axial 6,0 mm und transversal 6,5 mm betrug - beide bei einem Radius von 1 cm. Das integrierte CT war ein 16-Slice-Spiral-CT mit 50 cm FOV, das durch spezielle Umrechnung mit einem entsprechenden Algorithmus auf 70 cm erweitert werden konnte.

Die Patienten mussten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben. Bei jedem Patienten wurde der Blutglukosespiegel gemessen; dieser musste für die Studie unter einem Wert von 150 mg/dl liegen. Patienten mit einem höheren Blutzuckerspiegel wurden von der Evaluierung ausgeschlossen.

Die intravenöse Tracer-Applikation der ^{18}F -FDG geschah 90 Minuten vor der Untersuchung mit einer Dosis von ca. 5 MBq/kg Körpergewicht. Zudem wurde ein orales Kontrastmittel (300 mg Telebrix, Guerbet GmbH, Sulzbach, Germany) verabreicht, die Aufnahme erfolgte mittels Low-Dose CT (26 mAs, 120 kV, 0.5 s pro Rotation) vom Scheitel bis zum Unterschenkel. Der PET-Scan erfolgte über den gleichen Bereich.

Die Rekonstruktion der Rohdaten erfolgte für das CT in einer 512-Pixel-Matrix mit einer Voxel-Größe von $1,3 \times 1,3 \text{ mm}^2$ bei einer Schichtdicke von 5 mm. Die PET-Daten wurden in einer 128×128 -Pixel-Matrix rekonstruiert, dies entspricht einer Voxel-Größe von $5,3 \times 5,3 \text{ mm}^2$ mit 5 mm Schichtdicke. Zur Korrektur der Streuung und Dämpfung wurden die Low-Dose CT-Daten mit Hilfe eines speziellen Algorithmus angepasst.

3.3. Bildanalyse

Die Analysen der Bilder erfolgte mit Hilfe des Interview Fusion Programms der Firma Mediso (Mediso Medical Imaging Systems Ltd., Budapest, Hungary). Um eine gute Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden mit Hilfe des Körpergewichts der Patienten und der injizierten Glukosemenge der SUV (Standard Uptake Value) berechnet.

Die Abgrenzung jeder einzelnen Läsion erfolgte unter Anwendung der Isocontour ROI. Als Grenze zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Zellen wurde von uns ein Glucose Uptake (SUV) von 3,0 g/ml festgelegt. Chen et al. definieren Werte zwischen 2,5 und 3,5 g/ml (Cheng et al., 2015), Payabvash et al. beschreiben SUVs von 2,5 bis 3,0 g/ml als die am meisten in der Literatur verwendeten Grenzen (Payabvash et al., 2016). Unsere Festlegung orientierte sich auch an der erkennbaren Größe der Metastasen im CT. Jede Läsion, bei allen Patienten, wurde zudem einzeln vermessen und die Kategorisierung von einem erfahrenem Nuklearmediziner visuell kontrolliert.

Nach Auswählen einer Läsion erfolgte die automatische, dreidimensionale Abgrenzung der Ausdehnung durch das Programm. Hierbei wurden die Parameter auf Basis der Auswertung von 3D Matrizen bestimmt. An einigen Stellen wurde manuell nachkorrigiert, sofern es offen-

sichtlich war, dass der erhöhte SUV-Wert nicht durch Tumorgewebe bedingt war; beispielsweise dann, wenn in der CT-Aufnahme klar zu sehen war, wo die Lymphknoten-metastase endet und umgebendes Gewebe wie die Harnblase beginnt.

Für jede dieser Läsionen wurden nun anhand der Glukoseaufnahmeverteilung verschiedene Werte berechnet: zunächst die einfachen Parameter wie VOI (Volume Of Interest), die durchschnittliche Glukoseaufnahme (Mean SUV), die maximale Glukoseaufnahme (Maximum SUV) sowie das Gesamtvolumen der Metastase (Metabolic Tumor Volume = MTV), dann die Gesamtmenge an aufgenommenener Glukose (Total Lesion Glycolysis=TLG) als Produkt aus Mean SUV und MTV.

33 weitere texturale Parameter, die die Glukoseaufnahmeverteilung innerhalb einer VOI darzustellen helfen, wurden mit Hilfe des Mediso Programms erhoben. Diese Analysen inkludierten Parameter wie die sogenannte „Co-Occurance Matrix“, die „Intensity-Size-Zone Matrix“, die „Voxel-Alignment Matrix“, die „Grey-Level-Size-Zone Matrix“ und die „Neighborhood Intensity-Difference Matrix“. Hierfür wurden die zuvor definierten VOIs jeweils in die einzelnen Matrices überführt und die verschiedenen Parameter berechnet (Tixier et al., 2011). Nach der Erfassung der einzelnen Läsionen mittels Isocontour ROIs - und dort, wo notwendig, nach manueller Korrektur - wurde eine Übertragung der erhaltenen Werte in eine Matrix mit 64 (Number of Bins) Grautönen vorgenommen. Das heißt, jedem gemessenen SUV-Wert wurde ein Grauwert zugeteilt, wobei die obere Grenze für einen korrespondierenden SUV-Wert bei 64 (Threshold Max) angesetzt wurde. Diese Skalierung erfolgte automatisch durch das Programm Interview Fusion.

In Abbildung 10 wird der Vorgang modellhaft anhand einer Läsion veranschaulicht, wobei hier zur Vereinfachung nur vier Grautöne Verwendung fanden.

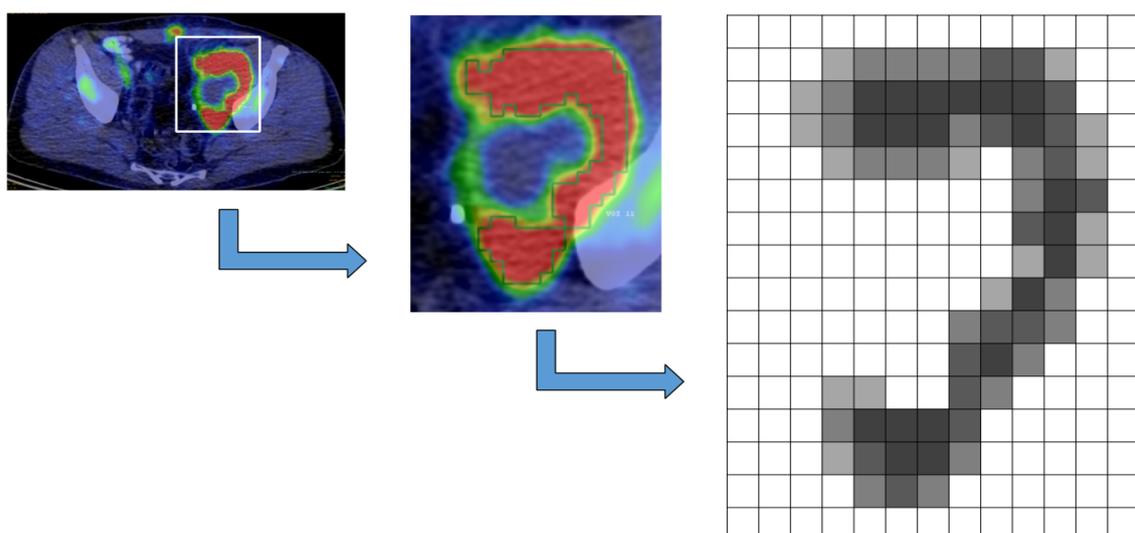


Abbildung 10: Übertragung einer Läsion nach Erfassung mit Hilfe einer Isocontour ROI in eine Grauton-Matrix

Dann wurden die einzelnen Parameter berechnet. Als Beispiel ist hier die Formel für die Berechnung der Entropy (S) aufgeführt, wobei M1 für die Co-Occurance Matrix steht. Weitere Formeln werden im Anhang zur Verfügung gestellt.

$$S = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M M1(i, j) * \log (M1(i, j))$$

Formel 4: Berechnung der Entropy

Unter Entropy kann man sich die Anordnung der verschiedenen Grautöne vorstellen. Je größer das „Chaos“, also die Willkürlichkeit der Anordnung, desto größer die Entropy. Eine große Homogenität reflektiert somit Strukturen mit bestimmter Grautonverteilung, die sich immer wieder wiederholen.

Die anderen von uns untersuchten Parameter folgen ähnlichen Mustern.

Insgesamt geht man aber davon aus, dass viele Faktoren bei der Heterogenität von Tumorgewebe eine Rolle spielen. Unterschiedliche Stoffwechselaktivitäten einzelner Zellen und Zellverbände spiegeln sich in unterschiedlicher Glukoseaufnahme wider. Dabei spielen Proliferation und Angiogenese eine entscheidende Rolle. Aber auch Hypoxie-Zustände und Nekrosen beeinflussen auf Grund unterschiedlicher Glucose-Aufnahme das Muster (Tixier et al., 2011). Wie in der Zielsetzung schon kurz erläutert, sollen in unserer Arbeit mit Hilfe von verschiedenen Analysen und Rechenoperationen Läsionen - unter Einbeziehung von PET-CT-Daten - auf ihre texturalen Eigenschaften hin untersucht werden. Eine Möglichkeit, die oben näher beschrieben wurde, ist die Analyse mit Hilfe einer „Co-Occurance Matrix“.

Über die Anordnung der Voxel zueinander können aber noch weitere Aussagen getroffen werden. Wie in Abbildung 11 dargestellt kann außerdem erfasst werden, in welcher Häufigkeit bestimmte Werte nebeneinander angeordnet sind, ob linear oder in anderen Formen (Tixier et al., 2011).

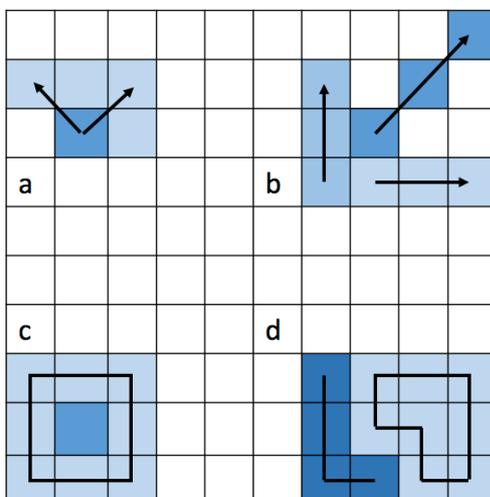


Abbildung 11: Verschiedene Möglichkeiten zur Beschreibung der Beziehung von Voxeln untereinander (nach Tixier et al., 2011)

- a „Co-Occurance Matrix“
- b Aneinanderreihung von Voxeln mit demselben Grauton
- c Unterschied eines Voxel zu seinen Nachbarn
- d Zonen von Voxeln des gleichen Grautons

Durch die Identifizierung von Bereichen mit Voxeln gleicher Intensität können regionale Parameter erhoben und mit Hilfe einer sogenannten „Intensity-Size-Zone Matrix“ ausgewertet werden. Durch die „Co-Occurance Matrix“, also die Anordnung einzelner Voxel, können lokale Parameter berechnet werden. Schließlich kann man noch die Intensitätsverteilung innerhalb der gesamten Läsion mit Hilfe eines Histogramms veranschaulichen und globale Werte gewinnen.

In Tabelle 3 sind die einzelnen Parameter und die verwendeten Matrices zusammengefasst:

Typ	Parameter	Skala
Intensitätshistogramm	Minimum	Global
	Maximum	
	Mean	
	Deviation	
	Skewness	
	Kurtosis	
Voxel-Alignment Matrix	Short Run Emphasis	Regional
	Long Run Emphasis	
	Intensity Variability	
	Run-Length Variability	
	Run Percentage	
	Low Grey Level Run Emphasis	
	High Grey Level Run Emphasis	
	Short Run Low Grey Level Emphasis	
	Short Run High Grey Level Emphasis	
	Long Run Low Grey Level Emphasis	
	Long Run High Grey Level Emphasis	
	Grey-Level-Size-Zone Matrix	Short-Zone Emphasis

	Large-Zone Emphasis	
	Grey-Level Variability	
	Size-Zone Variability	
	Zone Percentage	
	Low Grey Level Zone Emphasis	
	High Grey Level Zone Emphasis	
	Short Zone Low Grey Level Emphasis	
	Short Zone High Grey Level Emphasis	
	Long Zone Low Grey Level Emphasis	
	Long Zone High Grey Level Emphasis	
Co-Occurance Matrix	Second Angular Moment	Lokal
	Contrast	
	Entropy	
	Correlation	
	Homogeneity	
	Dissimilarity	
Neighborhood Intensity-Difference Matrix	Coarseness	Lokal
	Contrast	
	Busyness	

Tabelle 3: Liste der texturalen Parameter (nach Tixier et al., 2011)

Diese Parameter wurden durch das Computerprogramm Interview Fusion von Mediso automatisch berechnet und anschließend mit Hilfe von Excel in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM 1968) exportiert und ausgewertet. Die Formeln für die Berechnung der einzelnen Parameter finden sich im Anhang (Mediso, 2013).

3.4. Ansprechverhalten der Metastasen unter Therapie

3.4.1. Allgemein

Die Zeit bis zu einem möglichen Krankheitsprogress wurde in Wochen gemessen und anhand von klinischen Untersuchungen, dann zusätzlich auch durch nachfolgende PET-CT-Untersuchungen im Falle eines klinischen Verdachts, bestätigt. Ein Auftreten von neuen Metastasen sowie ein Anstieg des SUV_{max} in einer oder mehrerer Läsionen um mindestens 30% waren dabei entscheidende Kriterien für die Definition eines Progresses der Erkrankung.

Das Ansprechverhalten wurde an den ungefähr drei Monate (Spread von 6 bis 16 Wochen) nach Therapiebeginn durchgeführten PET-CTs in Anlehnung an die sogenannten PERCIST-Kriterien (PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) von einem erfahrenen Nuklearmediziner evaluiert.

Wie bereits beschrieben wurden hier die Patienten in folgende Response Gruppen eingeteilt (O et al., 2016):

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Complete Metabolic Response- Partial Metabolic Response- Progressive Disease |
|--|

In dieser Arbeit wurden für die statistische Analyse der texturalen Parameter alle Läsionen einzeln betrachtet. Jede dieser Läsionen wurde zu jeweils beiden Aufnahme-Zeitpunkten einzeln vermessen und nach den oben genannten Kriterien einer Kategorie zugeordnet. Um den Therapieerfolg mit einem Nichtansprechen auf Therapie vergleichen zu können, wurden die Läsionen mit Complete Response und Partial Response in eine Gruppe zusammen-gefasst und mit den Läsionen der Gruppe Progressive Disease verglichen.

3.4.2. Einzelne Läsionen

Da die Patienten unter Vemurafenib-Therapie besser auf das Medikament ansprachen und die Metastasen deutlich stärker geschrumpft sind, haben wir hier eine Differenzierung zwischen Ansprechen und Nicht-Ansprechen von einem SUV_{max} -Abfall um mindestens 80% abhängig gemacht. Jede einzelne Läsion wurde so unabhängig bewertet und anschließend einer Gruppe zugerechnet. Dafür war es nicht entscheidend, ob der Patient, dem die jeweilige Läsion zugeordnet war, nach den PERCIST Kriterien angesprochen hatte oder nicht.

Ähnlich wurde mit den Metastasen aus der Gruppe der Patienten unter Ipilimumab verfahren. Dabei orientierten wir uns aber mehr an den Kriterien nach PERCIST und legten ein Ansprechen einer Läsion als einen SUV_{max} -Abfall von mindestens 30% fest.

Außerdem wurden nur Läsionen zur Auswertung herangezogen, die von vorneherein ein Mindest-Volumen von einem Kubikzentimeter aufwiesen.

3.5. Matlab

Die Erfassung der einzelnen Metastasen mit Hilfe von Isocontour ROIs erfolgte im Interview Fusion Program. Um die Berechnung einzelner Parameter besser nachvollziehen zu können, wurde zusätzlich ein eigenes Programm in MATLAB (MATrix LABORatory, The MathWorks Inc., 1984) geschrieben. Hier wurden die vorliegenden PET-Scans und die gespeicherten ROIs importiert und die Berechnung selbstständig durchgeführt (Pyka et al., 2015).

Mit Hilfe dieses Programms wurden folgende Parameter erhoben:

- Volume
- Standard Deviation
- Energy
- Homogeneity
- Entropy
- Size Variation
- Intensity Variation
- Correlation
- Contrast
- COV
- Coarseness
- Complexity
- Busyness
- Contrast

Zur Berechnung der einzelnen Parameter wurden identische Formeln benutzt, die laut Hersteller auch in dem Programm Interview Fusion Anwendung fanden.

Im Verlauf dieser Arbeit werden die Parameter demnach in zwei Hauptgruppen eingeteilt: einerseits in diejenigen, die mit Hilfe des Interview Fusion Programms automatisch berechnet wurden - dabei handelt es sich gleichzeitig um eher globale Parameter, die mit Hilfe der Voxel-Alignment Matrix und der Grey-Level-Size-Zone Matrix kalkuliert wurden - und andererseits in diejenigen, die durch das selbstprogrammierte Programm in MATLAB bestimmt wurden. Das sind meist lokale Parameter, ausgehend von der Co-Occurance Matrix und der Neighborhood Intensity-Difference Matrix. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wird im wei-

teren Text deshalb zwischen globalen (Interview Fusion Parameter/Voxel-Alignment Matrix/Grey-Level-Size-Zone Matrix) und lokalen (MATLAB/Co-Occurance Matrix/ Neighborhood Intensity-Difference Matrix) unterschieden.

3.6. Statistische Analyse

3.6.1. Theoretische Überlegungen/Vorbemerkungen

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 25 (IBM, Armonk, United States of America) durchgeführt.

3.6.1.1. Receiver Operating Characteristics (ROC)

Die Genauigkeit jedes Parameters in Bezug auf seine Vorhersagekraft eine Progression der jeweiligen Läsion wurde mit Hilfe der Receiver Operating Characteristics (ROC) analysiert.

ROC-Kurven veranschaulichen die Arbeitsweise und Qualität von Klassifikationsverfahren. Jeder Test liefert falsch positive Ergebnisse und falsch negative. Es wird stets versucht, die Fehlerquote möglichst gering zu halten. Meist geht aber eine Erhöhung der Sensitivität, also der Fähigkeit alle Variablen mit einer bestimmten Eigenschaft zu erkennen, mit einer erhöhten Quote für falsch positive Ergebnisse einher. Dies kann man anhand eines Koordinatensystems bewerten, in dem auf der Ordinate die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und auf der Abszisse die Falsch-Positiv-Rate aufgetragen wird. Bei einem absolut zufälligen Analyse-system würde sich eine Winkelhalbierende als Resultat ergeben, die Rate an richtig positiven und falsch positiven Ergebnissen wäre gleich groß.

Angestrebt wird also eine möglichst steile ROC-Kurve, eine hohe Sensitivität mit gleichzeitig möglichst geringer Falsch-Positiv-Rate (Fawcett, 2003).

Um dies besser quantifizieren und anschließend verschiedene Analyseverfahren vergleichen zu können, betrachtet man die Area Under the Curve (AUC). Da das Koordinatensystem auf jeder Achse nur Werte zwischen 0 und 1 abbildet, beträgt die maximale Fläche 1. Bei einer Winkelhalbierenden würde sich 0,5 für die AUC ergeben. Je näher der Wert an 1 bzw. -1 heranreicht, desto besser die Vorhersagekraft des Testverfahrens (Fawcett, 2003).

Die Signifikanz wird mit dem sogenannten p-Wert angegeben, wobei ein Wert kleiner als 0,05 als Signifikanz-Grenze definiert ist.

3.6.1.2. Cut-Off Analyse bei ROC

Von jedem Parameter lässt sich mit Hilfe der so angefertigten ROC-Kurven ein Wert bestimmen, der dem Grenzwert zwischen den beiden Gruppen (Angesprochen/Nicht-Angesprochen)

entspricht. Dazu muss der optimale Punkt der Kurve ermittelt werden, an dem sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität möglichst hoch sind. Dieser Wert wird dann als Cut-Off-Wert oder optimaler Threshold-Wert bezeichnet. Dem Parameter, der dann für seinen ermittelten Threshold-Wert die höchste (am nächsten an die Zahl 2 heranreichende) Summe aus Sensitivität und Spezifität liefert, bescheinigt man die beste Vorhersagekraft. In unserer Arbeit wurde diese Analyse für jeden der untersuchten Parameter durchgeführt.

Hierfür gibt es verschiedene mögliche Ansätze. Die einfachste Methode ist, das Maximum aus der Summe der Sensitivität und Spezifität jeder einzelnen Kurve zu suchen. Dieses Maß für die Güte eines Tests wird auch Youden Index genannt und findet in der medizinischen Literatur häufig Verwendung. Bildlich betrachtet sucht man den größten Abstand der ROC-Kurve eines Parameters (diagnostischer Test) zu der Winkelhalbierenden als der Linie der rein zufälligen Zuordnung beziehungsweise den geringsten Abstand der ROC-Kurve zu dem Koordinatenpunkt (0/1).

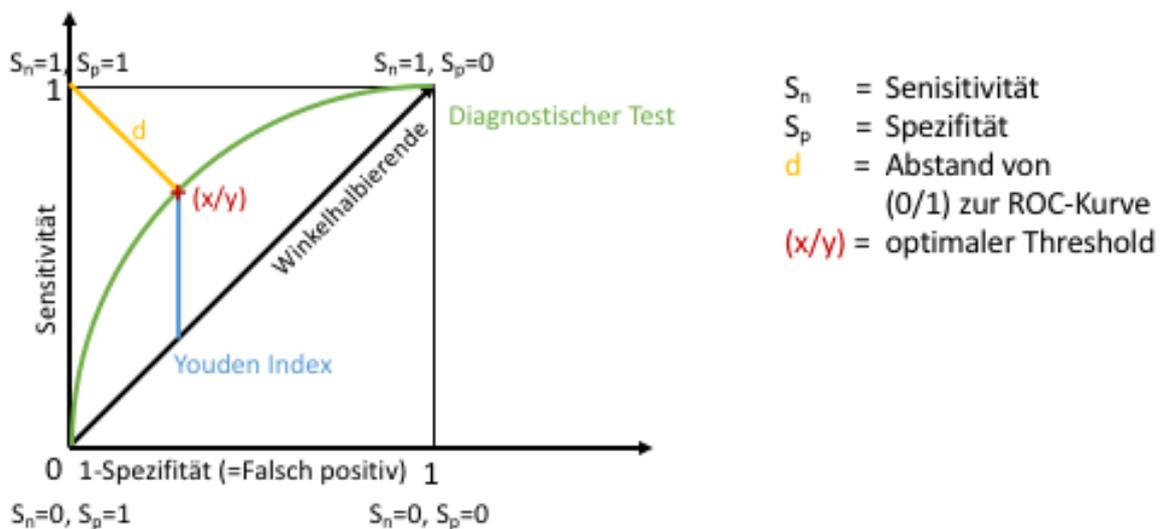


Abbildung 12: Graph zur Veranschaulichung der Berechnung des optimalen Threshold (nach Indrayan, 2012)

Genauere Berechnungen ermitteln den Abstand d zwischen dem Punkt (1/0) und der ROC-Kurve. Der Punkt (1/0) entspricht dabei genau einer Sensitivität und Spezifität von 1. Somit ergibt sich für d :

$$d = \sqrt{[(1 - S_n)^2 + (1 - S_p)^2]}$$

Formel 5: Berechnung des Cut-Off-Wert

Um den optimalen Cut-Off zu finden, muss man d für alle Wertepaare der ROC-Kurve berechnen und anschließend das Minimum bestimmen. So kann man den Punkt definieren, der am nächsten an die optimale Sensitivität und Spezifität von 1 heranreicht (Indrayan, 2012).

Wir haben für diese Arbeit die Methode nach Youden (Youden Index) angewandt.

3.6.1.3. Diskriminanzanalyse

Mit Hilfe der zuerst durchgeführten ROC-Kurven Analyse lassen sich die Parameter herausfiltern, die die vielversprechendste Vorhersagekraft in Bezug auf das Ansprechen einer Metastase bieten können - also diejenigen mit einer AUC möglichst weit entfernt von 0,5 und einem möglichst kleinen Signifikanzkoeffizienten.

Die so ermittelten Parameter kann man schließlich einer Diskriminanzanalyse unterziehen.

Die Einteilung in zwei Gruppen (angesprochen und nicht angesprochen) innerhalb des Kollektivs steht retrospektiv eindeutig fest. Es gilt nun herauszufinden, ob und welche der berechneten Parametern geeignet sind, prädiktive Aussagen hinsichtlich untersuchter Läsionen zu machen und schon vor Therapie zwischen sensiblen und nicht sensiblen Metastasen diskriminieren zu können (Hajian-Tilaki K, 2013).

Aus den erhaltenen Daten lässt sich eine Funktion ermitteln - meist schließt diese dann mehrere Parameter mit ein -, die dem Untersucher eine Vorhersage über das Ansprechverhalten erlaubt. In diese Formel können dann die aus der Bildanalyse ermittelten Werte eingesetzt werden (Brosius, 1998).

Diese Funktion ist wie folgt zu beschreiben:

$$D = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$$

Formel 6: Diskriminanzfunktion

Hierbei ist X jeweils eine Variable (in diesem Fall ein Homogenitätsparameter einer Läsion) und b deren Gewichtung in der Gleichung. b nennt man auch den kanonischen Diskriminationskoeffizienten (Brosius, 1998).

Mit Hilfe dieser Formel lässt sich jetzt für jede Läsion ein Wert berechnen, der wiederum eine Zuordnung in eine der beiden Gruppen Ansprechen ja/nein erlaubt. Dazu wird für jede Gruppe ein Wert ausgegeben: Je näher der aus der Funktion berechnete Wert an einen dieser zentrierten Werte aus der jeweiligen Gruppe heran reicht, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion eben dieser Gruppe zuzuordnen ist.

Diese Werte werden mit Hilfe der Mittelwerte aus den einzelnen Gruppen berechnet und spiegeln demnach das „Zentrum“ dieser Gruppe wider.

Wenn man diese ermittelte Diskriminanz-Funktion auf ihre Vorhersagekraft testen will, verwendet man sie zur Klassifizierung des bekannten Kollektivs und überprüft die Einordnung anhand der bekannten Ergebnisse. Je höher die korrekt berechnete Gruppenzugehörigkeit, desto besser ist die Diskriminanz-Funktion und desto besser sind auch die Parameter für eine Vorhersage geeignet.

Aus der Formel lässt sich auch ablesen, welchen Einfluss die einzelnen Parameter auf die Zuordnung einer Läsion in eine Gruppe haben. Je höher der Wert für den Koeffizienten b ist, desto höher ist der Einfluss und desto höher ist die Vorhersagekraft des Parameters. Um die Beurteilung zu vereinfachen, kann man die Werte standardisieren, die Dimensionen herausrechnen und erhält so vergleichbarere Koeffizienten. Um noch besser den Einfluss eines Parameters auf die Diskriminanz-Funktion darstellen zu können, erfolgt eine Korrelation zwischen den standardisierten Parametern und der Funktion.

Vereinfacht kann man nun sagen, je größer die Werte der einzelnen Parameter in dieser Matrix, desto größer ihr Einfluss auf die Zuordnung einer Läsion zu einer Gruppe (Brosius, 1998).

3.6.1.4. Korrelation nach Pearson

Diese Methode wird verwendet, wenn der lineare Zusammenhang zwischen zwei Variablen geprüft werden soll. Sind beide Variablen vollkommen unabhängig voneinander, so ergibt sich ein Wert von 0. In einem Koordinatensystem, in dem das eine Merkmal auf der Ordinate, das andere Merkmal auf der Abszisse aufgetragen wird, würde sich ein vollkommen beliebiges Verteilungsmuster zeigen, eine Punktwolke. Wenn jedoch ein Zusammenhang besteht, verteilen sich die Messpunkte um eine Gerade. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigt die ungefähre Richtung der Abhängigkeit, also ob ein positiver oder ein negativer Zusammenhang besteht, sowie die Streuung um die Gerade. Je näher der Wert also an 1 beziehungsweise an -1 heranreicht, desto höher ist die Korrelation der beiden Variablen und desto geringer die Streuung. Wichtig zu beachten dabei ist das Signifikanzniveau. Nur Werte, die einen p-Wert von $< 5\%$ haben, gelten als signifikant (Bortz & Schuster, 2010).

3.6.1.5. Regressionsanalyse

Anders als bei einer Korrelation, die nur einen Zusammenhang zwischen zwei Variablen untersucht, kann mit Hilfe der Regressionsanalyse eine Ursache-Wirkung-Beziehung bestimmt werden. So erst lassen sich Vorhersagen mit Hilfe der ermittelten Werte treffen. In diesem Verfahren wird der Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen modelliert (Urban, 2006).

In unserer Arbeit kommt die logistische Regressionsanalyse zum Einsatz. Im Gegensatz zur linearen Regression, bei der die abhängige Variable meist metrisch ist, ist erstere nominalskaliert. Eine lineare Regressionsanalyse würde weniger Sinn machen. Wenn die abhängige Variable dichotom verteilt ist, verwendet man die binäre logistische Regression. Das heißt, die abhängige Variable kann nur entweder 1 oder 0 sein, in diesem Fall steht das für das Ansprechverhalten (Ansprechen: ja oder nein). Mit Hilfe der logistischen Regression lässt sich die Wahrscheinlichkeit angeben, mit welcher anhand der unabhängigen Variablen eine korrekte Zuordnung in eine Gruppe erfolgen kann. Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, verwendet man am besten die Likelihood-Funktion (LL). Dabei wird die Kombination aus Regressionskoeffizienten der einzelnen Variablen gesucht (Endmodell), die die bestmögliche Einteilung in eine Gruppe (1 oder 0) erlaubt. Im SPSS wird die logarithmierte LL mit minus 2 multipliziert und als -2LL angegeben.

$$PseudoR^2_{McFadden} = 1 - \frac{-2LL(\text{Endmodell})}{-2LL(\text{Konstantenmodell})}$$

Formel 7: Formel nach McFadden

3.6.1.6. Time To Progression

Time to Progression ist der Zeitraum von Therapiebeginn - sofern der Patient auf die Therapie angesprochen hat - bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine erneute Verschlechterung diagnostiziert wurde. Diese Festlegung erfolgte mit Hilfe der regelmäßig angefertigten FDG/PET-CT-Aufnahmen.

3.7. Vorbemerkungen zur Auswertung

Für unsere Analysen wurden die Läsionen, wie bereits erwähnt, in zwei Gruppen eingeteilt. Entweder zeigten sie ein Ansprechen - hierzu zählten die Metastasen mit Complete Response und Partial Response - oder einen Progress. Mithilfe des Youden-Index wurde für jeden Parameter Cut-Off-Werte bestimmt, um die Sensitivität und Spezifität zu erhöhen (Indrayan, 2012; Ganeshan et al., 2013).

Für die mehrdimensionale Analyse wurde zunächst eine logistische Regressionsanalyse, die alle signifikanten Parameter beinhaltete, durchgeführt. Für jene Parameter, die vielversprechende Ergebnisse zeigten, wurde die Likelihood-Funktion (-2LL Werte) nach dem Modell der logistischen Regression berechnet, um die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter zu optimieren und die Qualität des Regressionsmodells zu belegen.

Zudem wurden die Änderung der maximalen SUV-Werte der Läsionen in den prä- und posttherapeutischen PET-CTs (vor und drei Monate nach Therapiebeginn) mit den konventionellen

und texturalen PET-Parametern aus der Untersuchung vor Therapiebeginn korreliert. Dies erfolgte nach der Methode von Pearson und die statistische Signifikanz wurde mit einem P-Wert von $< 0,05$ angesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Vemurafenib

4.1.1. Überlebensraten und Entwicklung der Metastasen

Die Patienten dieser Gruppe zeigten im klinischen Ergebnis mit 66,67% ein vollständiges Ansprechen auf Therapie. Nur bei einem Patienten (11,11%) wurde ein teilweises Ansprechen und bei zwei Patienten (22,22%) kein Ansprechen beziehungsweise ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt.

Ansprechen	ja	gemischt	nein
In Prozent	66,67%	11,11%	22,22%
absolut	6	1	2

Tabelle 4: Ansprechen der Patienten unter Vemurafenib-Therapie

Insgesamt wurden in der Gruppe der Patienten unter Vemurafenib 61 Metastasen identifiziert und ausgewertet, was durchschnittlich 6,8 Läsionen je Patient bei einer Verteilung von 1 bis 20 Läsionen entspricht. Der Medianwert betrug 4. Bei dieser Gruppe musste keine der Läsionen aufgrund einer zu geringen Größe von der Untersuchung ausgeschlossen werden.

	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Mittelwert
Volumen (cm ³)	1,33	461,8	99,8	45,7

Tabelle 5: Verteilung des Volumens der 61 Läsionen der Patienten unter Vemurafenib-Therapie

4.1.2. Texturelle Parameter

46 von 61 Metastasen zeigten ein Ansprechen (Complete Metabolic Response) auf die Therapie (75,4%). Bei weiteren 14 Läsionen konnte eine Partial Metabolic Response diagnostiziert werden. Eine Progressive Disease wurde in 1 Fall festgestellt.

Der SUV_{max} sank in dieser Gruppe durchschnittlich um 86,7%.

SUVmax-Entwicklung	Abnahme >80%	Abnahme 0-80%	Zunahme
Insgesamt 61	46	14	1
Prozentsatz	75,4%	23,0%	1,6%

Tabelle 6: SUVmax-Entwicklung der einzelnen Läsionen unter Vemurafenib-Therapie

	Mittelwert	Standardabweichung	Spanne
SUVmax 1	9,82	4,73	3,52 – 22,2
SUVmax 2	6,28	3,34	3,4 – 14,33
SUVmax-Abnahme	86,7%	26,8%	-19,1% - 100%

Tabelle 7: Verlauf des SUVmax zwischen erster (SUVmax1) und zweiter (SUVmax2) Untersuchung unter Vemurafenib-Therapie

In den ROC-Analysen zeigten sich SUV_{mean} und SUV_{max} als statistisch relevant mit p-Werten von 0,049 und 0,009 sowie AUC-Werten (Konfidenzintervall) von 0,671 (0,517-0,825) und 0,726 (0,583-0,868). Außerdem ergaben sich für MTV und TLG statistisch signifikante Ergebnisse mit p-Werten von 0,0003 beziehungsweise 0,002 sowie dazugehörigen AUC-Werten (Konfidenzintervall) von 0,755 (0,623-0,88) und 0,765 (0,633-0,897).

Variable	AUC	Signifikanz	95% Konfidenzintervall
TLG	0,765	0,002	0,633-0,897
SUVmean	0,671	0,049	0,517-0,825
SUVmax	0,726	0,009	0,583-0,868
MTV	0,755	0,003	0,623-0,888

Tabelle 8: Daten der ROC-Kurven einzelner Parameter der Gruppe unter Vemurafenib

Bei den lokalen Parametern zeigten sich Entropy, Contrast, Busyness, Correlation und Coarseness als diejenigen mit der größten Vorhersagekraft. Siehe hierzu auch Tabelle 9.

Variable	AUC	Signifikanz	95% Konfidenzintervall
Entropy	0,689	0,030	0,543-0,836
Contrast	0,759	0,003	0,634-0,884
Busyness	0,711	0,016	0,570-0,851
Correlation	0,748	0,004	0,607-0,890
Coarseness	0,756	0,003	0,623-0,889
Multiparametrisch (Diskriminanzanalyse)	0,761	0,003	0,611-0,851

Tabelle 9: ROC-Kurven der einzelnen lokalen Parameter der Gruppe unter Vemurafenib

Mit Hilfe des Youden-Index erfolgte die Analyse der einzelnen ROC-Kurven anhand ihrer Koordinationspunkte. Die so ermittelten Punkte des Maximums aus der Summe von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter findet man in Tabelle 10. Diese Punkte entsprechen dem optimalen Threshold oder Cut-Off dieser Parameter.

Parameter	Sensitivität+Spezifität	Threshold
Correlation	1,594	0,2761
Coarsness	1,503	0,0470
Contrast	1,456	0,0339
Entropy	1,349	4,7135
Busyness	1,412	0,2785
TLG	1,563	0,563
SUVmean	1,349	0,349
SUVmax	1,372	0,372
Volume	1,549	0,549

Tabelle 10: Threshold-Werte einzelner lokaler Parameter der Vemurafenib-Gruppe

Nach der Diskriminanzanalyse lassen sich die kanonischen Diskriminanzfunktions-koeffizienten berechnen, eingesetzt in die Funktionsgleichung ergibt sich:

$$D = -4,576 + (-4,2105) \times \text{Correlation} + 6,619 \times \text{Coarseness} + (-0,013) \times \text{Contrast} + 1,013 \times \text{Entropy} + 2,105 \times \text{Busyness} + (-0,001) \times \text{Volume}$$

Die Diskriminanz-Funktion zeigt anhand ihrer Klassifizierungsgüte im vorhandenen Kollektiv eine korrekte Zuordnung zu einer Gruppe in 76,3% der Fälle.

Betrachtet man die Struktur-Matrix dieser Auswertung, lassen sich die Variablen (Parameter) anhand ihrer Korrelationsgröße, also hinsichtlich ihres Einflusses auf die Diskriminanz-Funktion, ordnen.

In einem weiteren Schritt wurde der prozentualen SUV-Abfall der Metastasen mit den einzelnen Homogenitätsparametern korreliert. Es ergaben sich für einige Parameter signifikante Zusammenhänge. Dabei wurden nur die Metastasen betrachtet, die in der zweiten PET-CT-Aufnahme noch nachweisbar waren. Dies waren insgesamt 15. Die Korrelation erfolgte mit Hilfe der Methode nach Pearson. Während Volumen und $SUV_{\text{mean/max}}$ keine signifikante Korrelation mit dem Abfall des SUV_{max} -Wertes zeigten, konnte eine solche Korrelation sehr wohl für die Parameter Entropy, Coarseness und Contrast nachgewiesen werden.

Vemurafenib		
Parameter	Korrelationswert	p-Wert
MTV	-0,757	0,087
max SUV	-0,449	0,094
mean SUV	-0,412	0,127
Entropy	-0,568	0,027
Contrast	-0,566	0,028
Coarseness	0,547	0,035

Tabelle 11: Korrelation einzelner lokaler prätherapeutischer PET-Parameter der Vemurafenib-Gruppe mit dem SUVmax-Abfall unter Therapie: Koeffizienten nach Pearson und Signifikanzniveau

Auch die Analyse der globalen Parameter ergab statistisch signifikante Werte, die relevanten Ergebnisse sind im Folgenden beschrieben.

Zunächst wurden durch eine ROC-Kurven-Analyse nach den aussagekräftigsten Parametern gesucht. 8 Parameter wiesen hierbei die besten Ergebnisse auf und zeigten statistische Signifikanz (Tabelle 13).

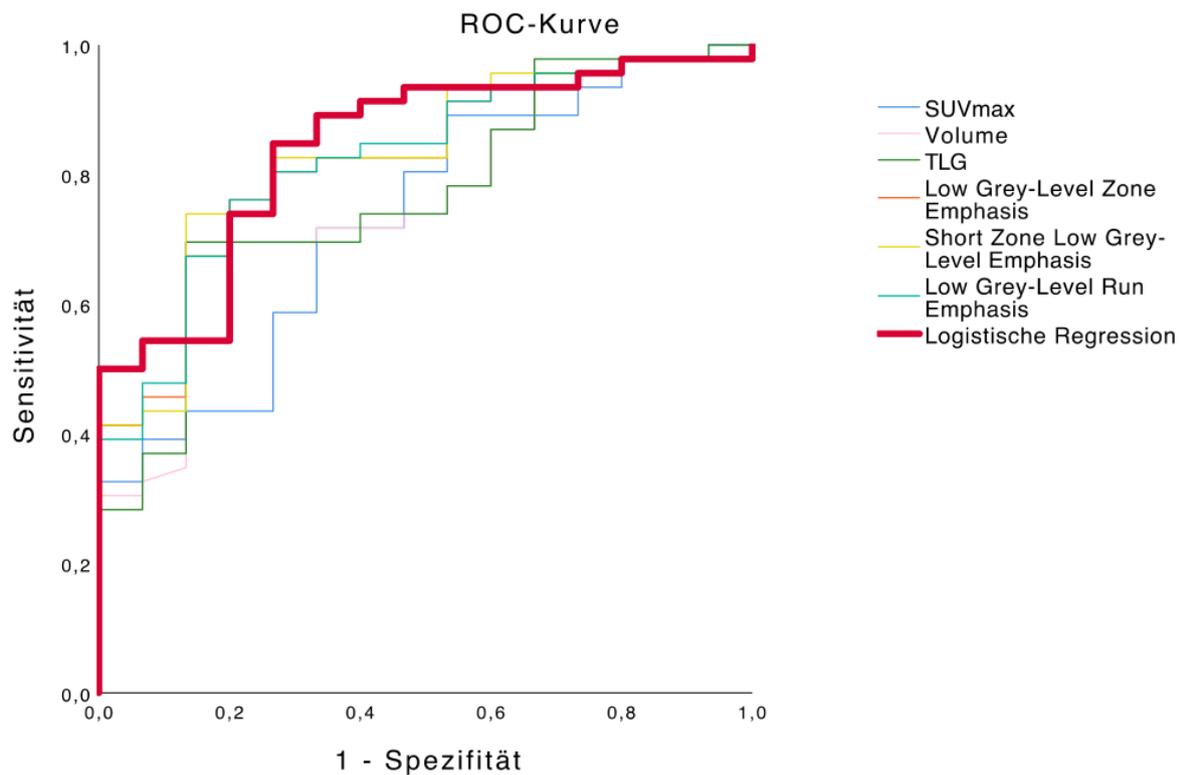


Abbildung 13: ROC-Kurven ausgewählter globaler Parameter der Patienten unter Vemurafenib

Variable	AUC	p-Wert	95% Konfidenz-intervall
Short Zone Low Grey Level Emphasis	0,825	<0,001	0,711-0,939
Low Grey Level Run Emphasis	0,822	<0,001	0,708-0,935
Low Grey Level Zone Emphasis	0,819	<0,001	0,705-0,933
High Grey Level Zone Emphasis	0,786	0,001	0,667-0,904
Short Zone High Grey Level Emphasis	0,786	0,001	0,668-0,903
High Grey Level Run Emphasis	0,783	0,001	0,663-0,903
Short Run High Grey Level Emphasis	0,774	0,002	0,651-0,897
Long Run High Grey Level Emphasis	0,765	0,002	0,633-0,898
Volume	0,759	0,003	0,627-0,891
Logistische Regression	0,841	0,000	0,733-0,949

Tabelle 12: Werte aus ROC-Kurven der globalen Parameter der Gruppe unter Vemurafenib

Hierauf erfolgte die Analyse der einzelnen ROC-Kurven mit Hilfe des Youden-Index unter Verwendung ihrer Koordinationspunkte. Tabelle 14 zeigt die Punkte des Maximums aus der Summe von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter. Diese Punkte entsprechen dem optimalen Threshold oder Cut-Off dieser Parameter.

Parameter	Sensitivität+Spezifität	Threshold
LowGreyLevelZoneEmphasis	1,561	0,000917
ShortZoneLowGreyLevelEmphasis	1,606	0,000901
LowGreyLevelRunEmphasis	1,561	0,000914
ShortRunHighGreyLevelEmphasis	1,471	1470,210
HighGreyLevelZoneEmphasis	1,474	1497,335
ShortZoneHighGreyLevelEmphasis	1,519	1369,655
LongZoneHighGreyLevelEmphasis	1,403	2821,785
HighGreyLevelRunEmphasis	1,426	1881,985
LongRunHighGreyLevelEmphasis	1,476	2391,995

Tabelle 13 : Threshold-Werte einzelner globaler Parameter der Vemurafenib-Gruppe

Betrachtet man nun die Ergebnisse für die logistische Regression über lokale und globale Parameter so erhält man - nach Bestimmung der Regressionskoeffizienten - für die beste Kombination von Parameter eine Wahrscheinlichkeit von 75,4%, um korrekt zwischen Therapie-Antwort und -Nicht-Ansprechen unterscheiden zu können (-2LL-Wert 66.899). Die Kombination mehrerer Parameter führt somit zu einer kleinen Verbesserung im Vergleich zum besten Einzelwert (Business mit einem -2LL-Wert von 65.164).

Die detaillierten -2LL-Werte können aus den zwei folgenden Tabellen zu entnommen werden.

Parameter	-2LL-Wert
Correlation	58.270
Coarseness	56.713
Contrast	63.722
Entropy	61.063
Busyness	65.164
Konstantenmodell	66.899
Volume	62.150
SUVmax	60.228
SUVmean	64.662

Tabelle 14: -2LL-Werte der lokalen Parameter in der Vemurafenib Gruppe

Parameter	-2LL-Wert
LowGreyLevelZoneEmphasis	52.294
ShortZoneLowGreyLevelEmphasis	52.210
LowGreyLevelRunEmphasis	52.547
ShortRunHighGreyLevelEmphasis	60.322
HighGreyLevelZoneEmphasis	60.094
ShortZoneHighGreyLevelEmphasis	60.114
LongZoneHighGreyLevelEmphasis	60.626
HighGreyLevelRunEmphasis	59.917
LongRunHighGreyLevelEmphasis	60.009
Konstantenmodell	66.899

Tabelle 15: -2LL-Werte der globalen Parameter der Vemurafenib Gruppe

4.2. Ipilimumab

4.2.1. Überlebensraten und Entwicklung der Metastasen

Im Vergleich zu der Patientengruppe unter Vemurafenib wurde bei den Patienten unter Ipilimumab eine geringere Ansprechrate auf Therapie gesehen, nämlich bei 5 Patienten oder

29,41%. Bei weiteren 5 Patienten (29,41%) wurde ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. 7 Patienten zeigten ein teilweises Ansprechen (41,18%).

Ansprechen	ja	gemischt	nein
In Prozent	29,41%	41,18%	29,41%
absolut	5	7	5

Tabelle 16: Ansprechen der Patienten unter Ipilimumab-Therapie

In der Gruppe der Patienten unter Ipilimumab wurden insgesamt 47 Metastasen identifiziert und untersucht. Der Durchschnitt lag bei 2,9 Metastasen, der Median bei 2,5 und die Streubreite zwischen 1 und 11 Metastasen. Schlussendlich in die Auswertung mit aufgenommen wurden jedoch nur 38 Läsionen, da die restlichen 9 ein deutlich kleineres Volumen als einen Kubikzentimeter aufwiesen und somit die Einschlusskriterien für unsere Untersuchung nicht erfüllten.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Volumen (cm ³) 38 Metastasen	1,0	245,4	28,8	60,9

Tabelle 17: Darstellung der Verteilung des Volumens der einzelnen 47 bzw. 38 Metastasen der Patienten unter Ipilimumab

4.2.2. Texturale Parameter

17 dieser 38 Metastasen (44,7%) zeigten eine Complete Metabolic Response. Weitere 17 (44,7%) Läsionen reagierten mit einer Zunahme ihres SUV-Wertes und wurden damit der Kategorie Progressive Disease zugeordnet. Eine Partial Metabolic Response wurde für 10,5% der Fälle berichtet. Hierbei sank der SUV_{max} um durchschnittlich 5,3% bei einem Spread von +343,2% bis – 100%.

SUVmax-Entwicklung	Abnahme ≥ 30%	Abnahme 0-30%	Zunahme
Insgesamt 38	17	4	17
Prozentsatz	44,7%	10,5%	44,7%

Tabelle 18: SUVmax-Entwicklung der einzelnen Läsionen unter Ipilimumab

	Mittelwert	Standardabweichung	Spanne
SUVmax 1	9,72	6,36	3,22 – 34,25
SUVmax 2	13,39	10,47	3,4 – 40,77
SUVmax-Abnahme	5,3%	107,8%	-343,2% - 100%

Tabelle 19: Verlauf des SUVmax zwischen erster (SUVmax 1) und zweiter (SUVmax 2) Untersuchung

Unter den bekannten Parametern fand sich nur für MTV eine statistisch bedeutsame Vorhersagekraft ($p=0,022$) mit einem AUC-Wert von 0,718 und einem Konfidenzintervall von 0,549-0,888. Im Gegensatz dazu erreichten SUV_{mean} , SUV_{max} und TLG keine Werte von statistischer Signifikanz, wie auch in Tabelle 21 beschrieben.

Variable	AUC	Signifikanz	95% Konfidenzintervall
TLG	0,686	0,051	0,508-0,865
SUVmean	0,591	0,340	0,391-0,791
SUVmax	0,616	0,223	0,417-0,815
MTV	0,718	0,022	0,549-0,888

Tabelle 20: Daten der ROC-Kurven einzelner Parameter der Gruppe unter Ipilimumab

Des Weiteren zeigten drei lokale Parameter der texturalen Analyse signifikante Werte. Sie sind in Tabelle 21 dargestellt. Alle diese Parameter erwiesen sich auch in der Vemurafenib-Gruppe als relevant hinsichtlich ihrer prädiktiven Kraft.

Es handelt sich für Ipilimumab gemäß der zunächst durchgeführten ROC-Kurven-Analyse um die Parameter Correlation, Coarseness und Volume.

Variable	AUC	Signifikanz	95% Konfidenzintervall
Volume	0,718	0,022	0,549-0,888
Correlation	0,717	0,023	0,549-0,885
Coarseness	0,692	0,044	0,511-0,872
Multiparametrisch (Diskriminanzanalyse)	0,818	0,001	0,677-0,959

Tabelle 21: ROC-Kurven der lokalen Parameter der Ipilimumab Gruppe

Die Berechnung der maximalen Summen aus Sensitivität und Spezifität sowie die Kalkulation der Threshold- beziehungsweise Cut-Off-Werte auf Basis der ROC-Kurven-Analyse mit Hilfe des Youden-Index sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 22).

Parameter	Sensitivität+Spezifität	Threshold
Correlation	1,457	0,1896
Coarsness	1,493	0,0273
Contrast	1,338	0,0495
Entropy	1,386	5,1714
Busyness	1,325	0,2114
Volume	1,445	0,445

Tabelle 22: Threshold-Werte einzelner lokaler Parameter der Ipilimumab-Gruppe

Überprüft man die Diskriminanz-Funktion anhand ihrer Klassifizierungsgüte im vorhandenen Kollektiv ergibt sich eine korrekte Zuordnung zu einer Gruppe von 68,6%.

$$D = -0,66 + 5,628 \times \text{Correlation} + 3,156 \times \text{Coarseness} + 0,25 \times \text{Contrast} + -0,305 \times \text{Entropy} + 1,184 \times \text{Busyness} + (-0,001) \times \text{Volume}$$

Um den möglichen Zusammenhang zwischen dem prozentualen SUV_{\max} -Abfall und den einzelnen Parametern zu untersuchen, erfolgte auch hier eine Korrelation nach Pearson. Dazu wurden nur diejenigen Metastasen einbezogen, deren SUV_{\max} -Werte nicht um 100% zurückgegangen waren. Dies traf auf 24 Läsionen zu.

Aufgeführt in Tabelle 24 sind die texturalen Parameter, die einen signifikanten Zusammenhang zeigten, nämlich Entropy, Coarseness und Correlation. Anders als bei der Vemurafenib-Gruppe zeigte hier zusätzlich auch der $SUV_{\max/\text{mean}}$ eine signifikante Korrelation hinsichtlich eines Ansprechens der Patienten auf Therapie.

Ipilimumab		
	Korrelationswert	p-Wert
max SUV	-0,449	0,028
mean SUV	-0,407	0,048
MTV	-0,278	0,189
Correlation	-0,546	0,006
Coarseness	0,519	0,009
Entropy	-0,506	0,012

Tabelle 23: Korrelation einzelner lokaler Parameter der Ipilimumab-Gruppe mit dem SUVmax-Abfall: Koeffizienten nach Pearson sowie Signifikanzniveau

Des Weiteren führte auch unter Ipilimumab-Therapie die Analyse der Globalen Parameter bei Ipilimumab für 6 Parameter zu signifikanten Ergebnissen. Die detaillierten Daten sind der Tabelle 26 zu entnehmen.

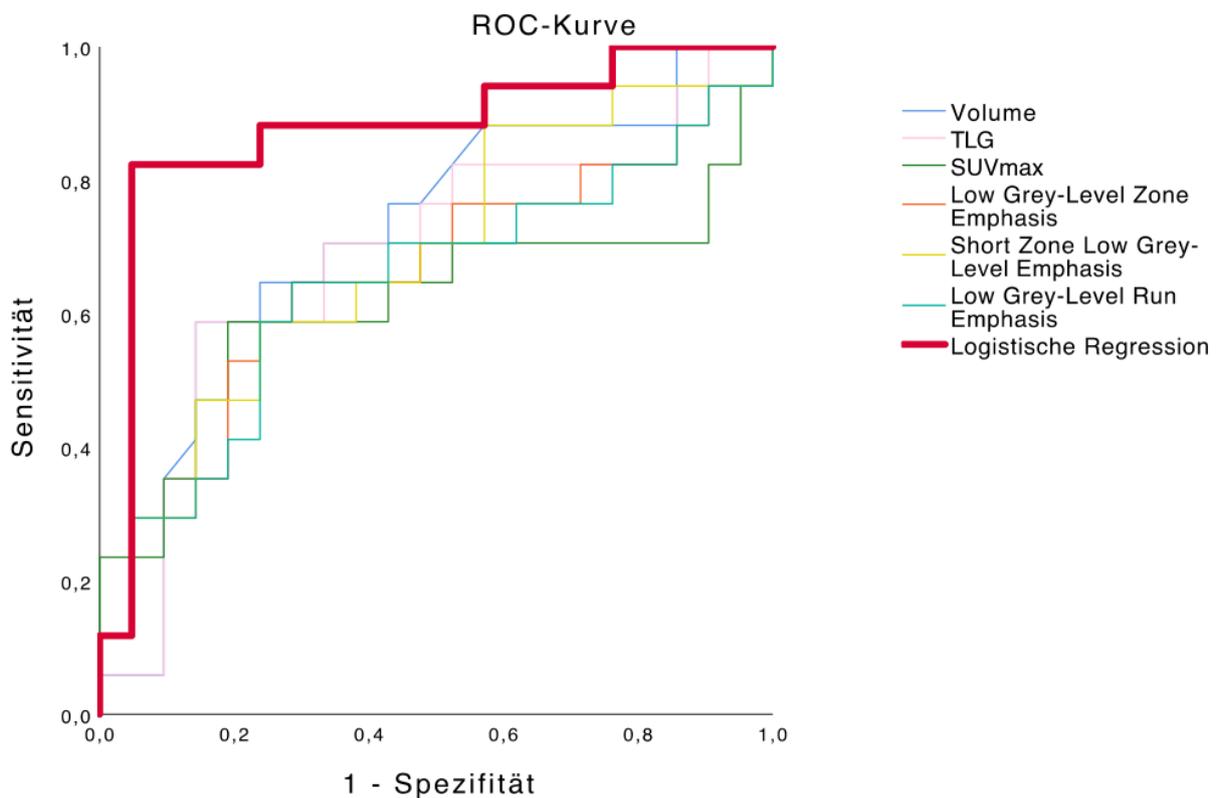


Abbildung 14: ROC-Kurven einzelner globaler Parameter der Patientengruppe unter Ipilimumab

Variable	AUC	p-Wert	95% Konfidenz-intervall
Volume	0,718	0,022	0,549-0,888
ShortRunHighGreyLevelEmphasis	0,711	0,027	0,525-0,898
HighGreyLevelZoneEmphasis	0,728	0,017	0,541-0,916
ShortZoneHighGreyLevelEmphasis	0,728	0,017	0,542-0,914
LongZoneHighGreyLevelEmphasis	0,868	<0,001	0,738-0,998
HighGreyLevelRunEmphasis	0,734	0,014	0,547-0,921
LongRunHighGreyLevelEmphasis	0,838	<0,001	0,703-0,972
Logistische Regression	0,874	0,000	0,748-1,000

Tabelle 24: Werte aus ROC-Kurven der globalen Parameter der Gruppe unter Ipilimumab

Parameter	Sensitivität+Spezifität	Threshold
LowGreyLevelZoneEmphasis	1,369	0,000844
ShortZoneLowGreyLevelEmphasis	1,366	0,000664
LowGreyLevelRunEmphasis	1,369	0,000856
HighGreyLevelZoneEmphasis	1,536	2589,890
ShortZoneHighGreyLevelEmphasis	1,536	2509,545
LongZoneHighGreyLevelEmphasis	1,715	2548,490
HighGreyLevelRunEmphasis	1,539	2241,540
LongRunHighGreyLevelEmphasis	1,657	3995,523
ShortRunHighGreyLevelEmphasis	1,536	2425,565

Tabelle 25: Threshold-Werte einzelner globaler Parameter der Ipilimumab-Gruppe

Anschließend erfolgte - wie in der Vemurafenib-Gruppe - die kombinierte Analyse lokaler und globaler Parameter nach der logistischen Regression unter Berücksichtigung der drei Parameter mit der besten Klassifizierungsgüte.

Für die beste Kombination von Parametern ergab sich hier eine Wahrscheinlichkeit von 77,4%, um korrekt zwischen Therapie-Antwort und -Nicht-Antwort unterscheiden zu können (-2LL-Wert für das Konstantenmodell 52.257). Allerdings führt die Kombination der Parame-

ter im Vergleich zum besten Einzelparameter zu keiner wirklichen Verbesserung der Ergebnisse (-2LL-Wert für LowGreyLevelRunEmphasis 52.238). Detailwerte zu den einzelnen Parametern finden sich in den nachfolgenden zwei Tabellen.

Parameter	-2LL-Wert
Correlation	47.655
Coarseness	49.860
Contrast	49.232
Entropy	50.712
Busyness	49.430
Volume	51.597
SUVmax	48.420
SUVmean	49.311

Tabelle 26: -2LL-Werte der lokalen Parameter der Ipilimumab Gruppe

Parameter	-2LL-Wert
LowGreyLevelZoneEmphasis	52.232
ShortZoneLowGreyLevelEmphasis	52.216
LowGreyLevelRunEmphasis	52.238
ShortRunHighGreyLevelEmphasis	44.883
HighGreyLevelZoneEmphasis	43.722
ShortZoneHighGreyLevelEmphasis	44.402
LongZoneHighGreyLevelEmphasis	34.864
HighGreyLevelRunEmphasis	43.460
LongRunHighGreyLevelEmphasis	38.665
Konstantenmodell	52.257
Volume	51.604
SUVmax	48.421
TLG	51.426

Tabelle 27: -2LL-Werte der globalen Parameter der Ipilimumab Gruppe

5. Diskussion

Die Verwendung von Radiomics ist eine neue Methode, um aus radiologischen Daten Informationen über molekulare Prozesse innerhalb eines Tumors zu erhalten. Dieser Zugewinn an Wissen über die Struktur eines Tumors und dessen Verhalten unter Therapie sollte in Zukunft genutzt werden, um individuelle Erfolgsaussichten hinsichtlich eines Therapieerfolges besser präzisieren zu können. In dieser Arbeit wurde diese Methode der Datenerhebung und -analyse auf die FDG-PET-Aufnahmen von Patienten mit Malignem Melanom im Tumor-Stadium IV angewandt. Diese nicht invasive, für den Patienten so gesehen wenig belastende Methode kann in Zukunft zentraler Baustein bei der Entwicklung eines individuellen Therapiekonzepts für den jeweiligen Patienten sein.

Das Vermessen der Läsionsgröße beziehungsweise die Quantifizierung ihrer eventuellen Verkleinerung ist das ursprüngliche klassische Vorgehen, um eine Antwort auf Therapie zu beschreiben. Da aber metabolische Veränderungen in Tumorzellen oftmals vor morphologischen Änderungen stattfinden, kann die Darstellung ersterer ein interessanter Schritt hin zu einem besseren und vor allem auch schnelleren Monitoring der Tumorentwicklung sein (Texier et al., 2011).

Zudem werden die Limitierungen von histo-pathologischen Untersuchungen in der Literatur vielfach diskutiert. Insbesondere bei intra-läsionaler Heterogenität ergibt sich die Gefahr von Stichprobenfehlern, die zur Unterschätzung des wahren Ausmaßes des Tumorgades führen können. Beispielhaft anzuführen sind hier Untersuchungen von Palmer et al. sowie Domanski et al. an Patienten mit verschiedenen Weichteil- und Knochensarkomen (Palmer et al., 2001; Domanski et al., 2005). Ebenso wie Heslin (Heslin et al., 1997) beschreiben die Autoren Diskrepanzen zwischen Ergebnissen aus verschiedenen Arten von Biopsien und histologischen Abschlussbefunden. So wird zur Diagnosesicherung folgerichtig die Einbeziehung weiterer Untersuchungsmethoden wie die PET empfohlen (Fendler et al., 2015).

Auch berichten Hatt et al. über Fehler in der histopathologischen Einschätzung der Malignität von Tumoren (Hatt et al., 2011).

In früheren Studien wurde bereits die Aussagekraft von texturalen Parametern aus PET/CT Untersuchungen als Surrogate-Marker für die Tumor-Heterogenität untersucht, um Behandlungsergebnisse besser vorhersagen zu können.

So hat sich die Analyse bestimmter texturaler Parameter mit Hilfe des PET-CT bereits bei der Auswertung verschiedener anderer Tumorentitäten bewährt, um Ansprechen und Therapieverlauf vorherzusagen. Verschiedene Autoren beschreiben den Nutzen von FDG-PET Untersuchungen bei der Diagnose, dem Staging, der Therapie-Planung und -Kontrolle bei vielen unterschiedlichen Tumor-Identitäten (Albano et al., 2019; Dimitrakopoulou-Strauss, 2019; Krug et al., 2009).

In ihrer Analyse aller in PubMed bis 15.10.2020 veröffentlichten Arbeiten zum Thema Radiomics in der Tumorthherapie extrahierten Pineiro-Fiel et al. eine Gesamtzahl von 290 Studien, die ihre Auswahlkriterien erfüllten. Die Autoren hatten sich bei ihrer Auswertung auf Humanpatienten, Publikationen mit mindestens einem Tumortyp sowie einer inkludierten Patientenzahl von mindestens 20 beschränkt. Während Lungentumoren und Tumoren im Kopf-Halsbereich die weitaus größte Zahl an Publikationen ausmachten, wurden Hauttumoren lediglich in zwei Arbeiten (die eine davon von Saadani et al., 2019, die zweite die Publikation zur vorliegenden Dissertation) thematisiert (Pineiro-Fiel et al., 2021). Damit sind also gerade für Hauttumoren wie das Maligne Melanom Untersuchungen zu diesem Thema interessant und aktuell.

Eine Reihe von Autoren kommen zu dem Schluss, dass insbesondere texturale Parameter sogenannter höherer Ordnung, aufbauend auf zum Beispiel der Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix, gut mit dem subjektiven Homogenitätseindruck, den ein erfahrener Kliniker bei der Betrachtung der Bilder gewinnen kann, korrelieren.

Exemplarisch sei im Folgenden auf einige ausgewählte Arbeiten verwiesen, die die prädiktive Kraft von texturalen Parametern auf einen Therapieerfolg hin untersucht haben.

So fanden Chen et al. eine starke Korrelation zwischen bestimmten texturalen Parametern und den tatsächlichen Ergebnissen einer Radiochemotherapie bei Tumoren des Pharynx (Chen et al., 2017). Auch beim Rektalkarzinom konnten texturale Parameter erfolgreich als prädiktive Marker für den Erfolg einer neo-adjuvanten Strahlentherapie herangezogen werden (Bundschuh et al., 2014). Nicht zuletzt fanden quantitative Bildmerkmale aus dem Somatostatin Rezeptor PET zur Vorhersage eines Therapieerfolges bei neuroendokrinen Pankreas-Tumoren Verwendung (Werner et al., 2018).

Schließlich konkludieren Fendler et al., dass sich anhand verschiedener Matrices bei Weichteiltumoren sogenannte Homogenitätsparameter mit prädiktiven Eigenschaften berechnen lassen (Fendler et al., 2015).

5.1. Ansprechverhalten

5.1.1. Ergebnisse Therapie

In unserer Untersuchung zeigte sich in der Gruppe unter Vemurafenib bei 66,7% der Patienten ein vollständiges Therapie-Ansprechen und bei 75,4% (46 von 61) der Metastasen eine Complete Metabolic Response. Unter Ipilimumab betrug das vollständige Ansprechen auf Therapie nur 29,4% der Patienten. Die Complete Metabolic Response bei den Metastasen erreichte 44,7% (17 von 38). Somit unterscheiden sich nicht nur die Gesamtansprechraten zwischen beiden Therapien deutlich, auch die Anzahl der Metastasen, die mit einer signifikanten Abnahme des SUV_{max} reagierten, war unter Ipilimumab-Therapie deutlich geringer.

Nicht zuletzt war auch die beobachtete Änderung des SUV_{max} in der Vemurafenib-Gruppe um ein Vielfaches höher (86,7%) als in der Ipilimumab-Gruppe (5,3%). Hierbei zeigte sich die Ipilimumab-Gruppe auch durch ihr stark unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie auffällig. Die Spanne der Entwicklung des SUV_{max} lag hierbei zwischen einer Zunahme um 343,2% bis hin zu einer hundertprozentigen Abnahme.

Zudem hat sich in anderen klinischen Studien der Eindruck bestätigt, dass Vemurafenib ein schnelleres Therapieansprechen bietet, jedoch der langfristige Verlauf unter Ipilimumab stabiler zu sein scheint (Banaszynski et al., 2013).

Um schnellere Ergebnisse bei beispielsweise klinisch schon sehr stark fortgeschrittenem Tumorleiden zu erzielen, könnte sich aufgrund dieser Ergebnisse eher eine Therapie mit Vemurafenib empfehlen. Das bessere Langzeitüberleben könnte man hingegen von einer Therapie mit Ipilimumab erwarten (Enewold et al., 2017).

Welche Gründe für diese unterschiedlichen Ansprechverhalten verantwortlich sind, soll aber nicht Diskussionspunkt dieser Arbeit sein und deshalb nicht weiter vertieft werden.

Es sollte hier allerdings Erwähnung finden, dass schon auf Grund der unterschiedlichen Arzneimittel-rechtlichen Zulassungen ein Austausch der beiden Therapeutika auch nicht ohne weiteres möglich scheint (Fachinformation Yervoy®; Fachinformation Zelboraf®).

5.1.2. Ergebnisse Texturelle Parameter

In vorliegender Arbeit zeigten sich folgende lokale texturale Parameter

Vemurafenib-Gruppe	Ipilimumab-Gruppe
Coarseness	Coarseness
Correlation	Correlation
Business	Volume
Contrast	
Entropy	

statisch signifikant hinsichtlich ihrer prädiktiven Eigenschaften, einen Therapieerfolg unter der jeweiligen Therapie vorhersagen zu können. Zudem konnte für folgende sechs globale texturale Parameter in beiden Therapiegruppen eine ebensolche statistisch signifikante Vorhersagekraft festgestellt werden:

- Short Run High Grey Level Emphasis
- High Grey Level Zone Emphasis
- Short Zone High Grey Level Emphasis
- Long Zone High Grey Level Emphasis
- High Grey Level Run Emphasis
- Long Run High Grey Level Emphasis

Von den einfacheren Parametern zeigte zudem MTV eine relevante prädiktive Kraft.

Betrachtet man beide Therapiegruppen separat, so finden sich sogar noch mehr aussagekräftige Parameter. In der Gruppe unter Vemurafenib gab es acht weitere texturale Parameter sowie die Werte für SUV_{max} , SUV_{mean} und TLG, die - prätherapeutisch bestimmt - eine signifikant verlässliche Aussage über das Therapie-Ansprechen zuließen.

Unter Zuhilfenahme des multivarianten logistischen Regressionsmodells konnten circa 75% der untersuchten Läsion korrekt den Gruppen „Therapie-Ansprechen“ beziehungsweise „Kein-Therapie-Ansprechen“ zugeordnet werden.

Es lässt sich zudem festhalten, dass höhere Heterogenität, höhere MTV-Werte, höhere SUV-Werte sowie höhere TLG-Werte – wie auch bei verschiedenen anderen Tumor-Entitäten festgestellt - mit einem schlechteren Therapie-Ergebnis korrelierten (u.a. Bundschuh et al., 2014; Tixier et al., 2011; Pyka et al., 2015; Hatt et al., 2015). Wir konnten für unsere Untersuchungen zeigen, dass eine niedrigere Heterogenität einer Läsion zu einem höheren SUV-Abfall unter Therapie führte. Eine niedrigere Heterogenität scheint somit zu einem besseren Ansprechen auf Therapie führen zu können.

In einer weiteren Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen jeweils 3 texturalen Parametern und einem Abfall im SUV dargestellt werden:

Vemurafenib-Gruppe	Ipilimumab-Gruppe
Entropy	Entropy
Coarseness	Coarseness
Contrast	Correlation

Somit lässt sich zusammenfassend folgern, dass bei Patienten mit Malignem Melanom, die sich einer Therapie mit Vemurafenib oder Ipilimumab unterziehen, eine höhere Tumor-Heterogenität mit einem schlechteren Therapie-Ergebnis korreliert.

5.2. Nähere Betrachtung dieser Ergebnisse, Schlussfolgerungen

5.2.1. Kurzzeitergebnisse der Therapie

Zunächst lässt sich, wie beschrieben, festhalten, dass Vemurafenib für die in dieser Arbeit betrachteten Patientengruppe ein besseres Therapieergebnis lieferte als Ipilimumab.

Nicht nur der Anteil der insgesamt angesprochenen Metastasen ist in der Vemurafenib-Gruppe höher, sondern auch der prozentuale Rückgang des SUV_{max} .

Dieser sehr unterschiedliche Therapieerfolg floss auch in die Bestimmung der Grenzen für die Definition „angesprochen/nicht angesprochen“ ein. Sie wurden demnach wie folgt gewählt: Abnahme des SUV_{max} um mehr als 30% (Ipilimumab; in Anlehnung an die RECIST Kriterien) versus Abnahme des SUV_{max} um mehr als 80% (Vemurafenib).

Die Schwelle von 80% für die Vemurafenib-Gruppe stellt durchaus eine anspruchsvolle Hürde bezüglich der Definition eines Therapieerfolges dar. Sie spiegelt aber vor allem das weitaus schlechtere Therapieansprechen in der Ipilimumab-Patientengruppe wider und soll so die statistische Vergleichbarkeit beider Gruppen möglich machen. Mit diesem Vorgehen erreicht man korrigierte Ansprechraten mit Complete Metabolic Response für Metastasen unter Vemurafenib mit 75,4% und für Ipilimumab mit 44,7%. Da die jeweilig verwendete Ansprechgrenze, wie ausgeführt, unterschiedlich definiert wurde, ist der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen realiter natürlich höher.

5.2.2. Langzeitergebnisse der Therapie

Die guten anfänglichen Ergebnisse bei einer Therapie mit Vemurafenib werden leider durch die Erfahrung getrübt, dass es meist schnell zu einer Resistenzentwicklung und einem sekundären Therapieversagen kommt (Menzies et al., 2015). Wie große Studien belegen, ist das durchschnittlich nach sieben Monaten der Fall (Chapman et al., 2011).

Auch in dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass es bei den meisten Patienten unter Therapie relativ zeitnah zu einem Progress der Erkrankung kommt. In der Vemurafenib-Gruppe gab es nur einen Patienten mit einer stabilen Krankheitsverlauf, in der Ipilimumab-Gruppe deren vier. Da der Beobachtungszeitraum nur 11 beziehungsweise 22 Monate betrug, muss man erwarten, dass die Krankheit im weiteren Verlauf bei noch weit mehr Patienten weiter fortgeschritten ist.

Ein logischer nächster Schritt zur Verbesserung der Langzeitergebnisse wäre die Kombination der beiden Medikamente zu einer wirksameren Therapie. Erste Versuche geben Hinweise auf einen erhöhten Behandlungserfolg (Hassel et al., 2016). Allerdings liefert hier eine andere Studie mit höherer Patientenzahl weniger positive Ergebnisse. Zudem stehen dann auch eher die erhöhten Nebenwirkungen im Fokus (Ackerman et al., 2014).

Zwischenzeitlich sind neue Therapien zur Behandlung des Malignen Melanoms verfügbar - namentlich PD-1 Inhibitoren (i.e. Topalian et al., 2012) -, die besseres Therapieansprechen und bessere Langzeitergebnisse versprechen. Daher mögen Therapien mit Vemurafenib und Ipilimumab mehr in den Hintergrund rücken.

5.2.3. Texturelle Parameter, Schlussfolgerungen

5.2.3.1. Vorbemerkungen

Vielen der vorliegenden Studien zu diesem Thema gemeinsam ist die relativ geringe Patientenzahl und die sehr oft rein retrospektive Datenerhebung.

Pineiro-Fiel et al. konstatieren, dass ca. 65% der in ihre Auswertung eingeschlossenen Studien mit verhältnismäßig niedrigen Patientenzahlen durchgeführt wurden (Pineiro-Fiel et al., 2021).

Zusätzliche Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der einzelnen Studien sind oft Parameter wie das zum Teil vorselektierte Patientenkollektiv, die Einbeziehung von Patienten aus mehreren Zentren und die damit verbundene technische Diversität der verwendeten Untersuchungsgeräte, unterschiedliche Testprotokolle, sehr heterogene und damit nicht vergleichbare Tumorqualitäten, nicht einheitliche Therapieschemata, die Untersuchung unterschiedlicher texturaler Parameter mit zum Teil sogar unterschiedlichen Definitionen sowie die Verwendung unterschiedlicher statistischer Methoden.

Studieninitiatoren bewegen sich bei dieser Art von Untersuchungen immer im Spannungsfeld zwischen ausreichender Patientenzahl für die statistische Auswertung und einem möglichst spezifischen, homogenen Patientengut mit möglichst vergleichbarer Grunderkrankung, vergleichbaren Therapieschemata und vergleichbaren diagnostischen Verfahren.

Tixier et al. bei 41 Patienten mit Oesophagus-Tumoren, Werner et al. bei 31 Patienten mit Pankreas-Tumoren, Chen et al. bei 57 Patienten mit Pharynx-Tumoren, Lapa et al. bei 12 Patienten mit Schilddrüsen-Tumoren, Hatt et al. bei 50 Patienten mit Ösophagus-Tumoren und Bundschuh et al. bei 27 Patienten mit Rektum-Tumoren sowie viele weitere Autoren haben trotz aller Einschränkungen wertvolle Hinweise dafür geliefert, dass texturale Parameter sehr wohl prädiktive Aussagen bezüglich eines möglichen Erfolges bestimmter Therapien leisten könnten (Tixier et al., 2011; Werner et al., 2018; Chen et al., 2017; Hatt et al., 2011; Bundschuh et al., 2014).

So schließen Tixier et al., dass texturale Eigenschaften auf Basis von F-FDG EPT Untersuchungen die beste Vorhersagekraft hinsichtlich einer Therapie-Antwort bieten (Tixier et al., 2011). Ähnlich äußern sich Bundschuh et al., die texturale Parameter in ihrer prädiktiven Kraft höher bewerten als die sogenannten konventionellen Parameter wie Tumor- Volumen, Durchmesser oder SUV (Bundschuh et al., 2014). Werner et al. bestätigen für das von ihnen

untersuchte Patientenklientel, dass die intratumorale Heterogenität - erhoben durch die Analyse von texturalen Parametern - den potentiellen Therapieerfolg voraussagen helfen könnten (Werner et al., 2018). Chen et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Chen et al., 2017).

Mag die einzelne Studie auch auf Grund der beschriebenen Einschränkungen in ihrer Aussagekraft limitiert sein, so zeichnet sich doch ein klares und einheitliches Bild bezüglich der prädiktiven Kraft von texturalen Parametern für mögliche Therapieerfolge.

So konkludieren Pineiro-Fiel et al. auch, dass 78% der Studien in ihrer Auswertung positive Schlüsse bezüglich der Aussagekraft texturaler Eigenschaften hinsichtlich des Therapieerfolges zulassen (Pineiro-Fiel et al., 2021).

Auch unsere Ergebnisse beim Malignen Melanom bestätigen solche Schlussfolgerungen für das von uns untersuchte Patientenklientel.

5.2.3.2. Homogenitätsparameter und ihre prognostische Wertigkeit

Der Homogenitätsgrad einer Läsion erscheint für eine mögliche Vorhersage eines Therapieergebnisses von sehr großer Bedeutung (Orlhac et al., 2017; Bundschuh et al., 2014; Hatt et al., 2013; Cook et al., 2013).

Interessant ist deshalb zunächst die Frage, welche Parameter auf eine hohe Homogenität beziehungsweise hohe Heterogenität hinweisen.

Während für den Parameter Homogeneity nur eine Interpretation nahe liegt, gibt es gerade zur Entropy unterschiedliche Schlussfolgerungen in der Literatur. In früheren Studien wird eine hohe Entropy eher als homogen beschrieben (Tixier et al., 2011), dagegen kommen neuere Untersuchungen zu einem gegenteiligen Ergebnis, nämlich je höher die Entropy, desto höher die Heterogenität (Orlhac et al., 2017).

Nach der eigentlichen Bedeutung des Wortes steht Entropy für Unordnung, man würde folgerichtig bei höherer Entropy also eher an ein heterogeneres Bild denken (Gebejes, 2013).

Auch unsere die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Entropy und Homogenität sich gegensätzlich verhalten. Auch die anderen von uns evaluierten lokalen Parameter verhalten sich einheitlich: je niedriger die Werte, desto größer die Homogenität einer Läsion und desto besser das Ansprechen auf Therapie. Der einzige lokale Parameter, bei dem höhere Werte für eine größere Homogenität sprechen, ist Coarseness. Eine verstärkte „Grobheit“ (Coarseness) impliziert aber auch ein homogeneres Bild.

Analog verhalten sich auch unsere Ergebnisse aus der einfachen Korrelation nach Pearson: Die identifizierten Parameter korrelieren negativ (außer Coarseness) und sind alle auf einem Signifikanzniveau von $<0,05$ signifikant.

Lokale Parameter wie Entropy, Contrast, Correlation, die für eine höhere Heterogenität stehen,

korrelierten in unseren Untersuchungen auch negativ mit dem Abfall des SUV_{max} und ergaben in der ROC-Analyse kleine AUCs. Zur Veranschaulichung wurde die Korrelation umgekehrt. Damit liegen die AUC-Werte in den abgebildeten Graphen über 0,5. Auch die Volumina und die SUV-Werte lieferten schlechtere Ansprechraten auf Therapie, je höher sie vor Therapiebeginn waren.

Unsere ROC-Kurven schließlich deuten auf einen konkreten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen einzelner Parameter und dem Ansprechen auf das verabreichte Medikament hin. Besonders die Parameter Contrast, Correlation und Coarseness zeigen hier signifikante Ergebnisse. Alle drei Parameter ergeben jeweils eine AUC von etwa 0,750. Dies trifft auf beide Therapie-Gruppen zu. Hierbei liefert die Gruppe unter Vemurafenib allerdings noch bessere Ergebnisse.

Dies wird auch in der Literatur bestätigt. In bisherigen Untersuchungen von Hatt et al. haben sich vor allem die Parameter Entropy und Homogenität für die lokale Charakterisierung einer Läsion als zuverlässig gezeigt (Hatt et al., 2013; Hatt et al., 2015). Auch in neueren Studien kommen Park et al. zu dem Schluss, dass Entropy ein besonders geeigneter Parameter für die Bestimmung der Homogenität ist. Ihre Untersuchung bezog sich auf das Ansprechverhalten bei Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt waren (S. Park et al., 2018). Bei Cook et al. zeigte sich ein gewisser Zusammenhang zwischen Coarseness, Busyness, Contrast, Complexity und den Überlebensdaten wie Overall Survival und Progression Free Survival (Cook et al., 2013).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Untersuchungen von Orhac et al. wider (Orhac et al., 2017).

In einer Studie, die dieselben Parameter an einem Phantomkörper in einem PET-CT vermessen haben, stellten sich Entropy, Contrast, Correlation und Homogeneity als die stabilsten heraus (Forgacs et al., 2016).

Es lässt sich folgern, dass eine stärkere Heterogenität, ebenso hohe Werte für MTV, TLG, SUV_{mean} und SUV_{max} mit einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie korrelieren.

Ein Erklärungsversuch hierfür bietet die Theorie, dass die Heterogenität mit der Angiogenese und Hypoxie innerhalb einer Läsion zusammenhängt (Ganeshan et al., 2013). Beide Faktoren sind histopathologische Korrelate einer Transformation zu einem aggressiveren Wachstum. Sie werden auch als „Tumor Escape“ beschrieben (Goudar et al., 2008).

Diese Schlussfolgerungen bestätigen u.a. auch die bereits erwähnten Untersuchungen von Bundschuh et al., Hatt et al., Cook et al. sowie weiterer Arbeitsgruppen, die hier nicht alle Erwähnung finden können.

Für die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bestimmt man sogenannte Cut-Off-Werte oder Schwellenwerte. Diese Werte ergeben sich aus der Analyse der ROC-Kurven.

In unserer Arbeit ergab sich in der Vemurafenib-Gruppe der beste Wert - das heißt der Wert

mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (1,594 = Spezifität + Sensitivität) - für den Parameter Correlation.

Hierbei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass bei Entscheidungen für oder gegen eine Therapie die optimale Threshold möglicherweise nicht das beste Kriterium ist. Man nimmt eher eine Übertherapie in Kauf, um dafür möglichst alle Patienten, die profitieren könnten, zu erreichen. Das heißt, in der Realität bevorzugt man eine höhere Sensitivität - zu Lasten einer geringeren Spezifität. Trotzdem gibt diese Analyse einen Anhaltspunkt bei der Festlegung eines Grenzwertes.

Die Ergebnisse aus der binären logistischen Regression liefern ähnliche Werte wie die ROC-Kurven. Die Parameter mit einer höheren AUC haben auch einen höheren Klassifikationswert. Damit kann man festhalten, dass die Ergebnisse stabil sind und nicht nur ein Zufallsprodukt eines Rechenschrittes.

Hier liefert die Patienten-Gruppe unter Ipilimumab-Therapie - im Gegensatz zu den restlichen Resultaten - die besseren Ergebnisse. Die Rate, die man allein durch das Ansprechverhalten in der Gruppe erhält, nämlich 44,7%, lässt sich durch Kombination der Parameter zu einer Klassifikationsgüte von bis zu 73,7% steigern (Coarseness und Correlation). Betrachtet man dagegen nur die Volumina der einzelnen Läsionen und will daraus auf das Ansprechen schließen, so liegt man in nur 57,9% der Fälle richtig. Dies widerlegt zumindest in Teilen die immer wiederkehrende Kritik, dass in der Homogenitätsanalyse eigentlich nur das Volumen einer Läsion entscheidend ist und die Strukturanalyse nur vergleichsweise geringe neue Erkenntnisse liefert. Weiteres dazu folgt im Punkt 5.3.3. Das Volumenproblem.

Entscheidend für die Vorhersage eines möglichen Therapieerfolges sind aber wohl die Ergebnisse der Diskriminanzanalyse. Fasst man die erfolgversprechendsten Parameter zu einer Funktion zusammen und unterzieht dieses Ergebnis einer ROC-Analyse zeigen sich die besten Ergebnisse. Die Auswertung mit Hilfe der Diskriminanzfunktion ergibt eine AUC von 0,761 in der Vemurafenib-Gruppe und eine AUC von 0,818 für die Ipilimumab-Gruppe. Beide Ergebnisse sollten als Ermutigung für weitere Untersuchungen interpretiert werden.

In unserer automatischen Analyse durch das Interview Fusion Programm von Mediso zeigten sich dann auch verschiedene globale Parameter als besonders aussagekräftig.

Betrachtet man die Ipilimumab- und Vemurafenib-Gruppen zusammen und sucht nach dem aussagekräftigsten Parameter, stellt sich Long Zone High Grey Level Emphasis mit AUC-Werten von 0,868 (Ipilimumab) und 0,745 (Vemurafenib) als der aussagekräftigste heraus. Fast gleich stark in ihrer Aussagekraft präsentiert sich der Long Run High Grey Level Emphasis mit AUC-Werten von 0,838 (Ipilimumab) bzw. 0,765 (Vemurafenib).

Sucht man in der Literatur nach entsprechenden Untersuchungen, stößt man auf vergleichbare Ergebnisse. Beukinga et al. untersuchten retrospektiv PET-CT Aufnahmen von Patienten

mit Ösophaguskarzinom, die eine kombinierte Radio- und Chemotherapie erhalten hatten. Dabei zeigten sich bestimmte Werte, insbesondere Long Run Low Grey Level Emphasis, als aussagekräftiger als der bislang bewährte SUV_{max} -Wert (Beukinga et al., 2016).

In der Gruppe der Parameter nach Mediso hat sich besonders die Auswertung der logistischen Regression mit ihrer Funktionsgleichung bewährt. Dazu wurden zunächst alle Parameter analysiert und schließlich die drei vielversprechendsten ausgewählt, um daraus eine Funktion zu bilden. Das Ergebnis lieferte in der ROC-Analyse eine AUC von 0,841 in der Vemurafenib-Gruppe und 0,874 in der Ipilimumab-Gruppe. Im Vergleich zum Volumen (AUC=0,759/0,718) zeigen die Homogenitätsparameter auch hier ein besseres Ergebnis.

5.2.3.3. Visuelle Homogenität im Vergleich zu Texturalen Homogenitätsparametern

Interessant ist auch die Frage, wie sich die durch Parameter berechnete Homogenität mit dem visuellen Eindruck der Struktur einer Läsion deckt. Orlhac et al. haben dafür beispielsweise die Ergebnisse der Homogenitätsparameter mit der subjektiven Bewertung der Homogenität einer Läsion durch zwei erfahrene Nuklearmediziner verglichen. Dafür wurden sowohl echte Aufnahmen von Tumoren als auch Modelle verwendet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Läsionen mit einer berechneten hohen Homogenität auch visuell einen homogenen Eindruck hinterließen (Orlhac et al., 2017).

In einer früheren Studie von Tixier et al. korrelierte der visuelle Eindruck der Experten allerdings weniger stark mit den Ergebnissen aus der Homogenitätsanalyse (Tixier et al., 2014). Die Vorteile einer programmgesteuerten Texturanalyse sind offensichtlich. Der Einfluss subjektiver Homogenitätsempfindungen wird minimiert. Ein solches Verfahren ist viel einfacher zu standardisieren als eine Bewertung der Homogenität eines Tumors anhand von visuellen Eigenschaften. Außerdem zeigten sich die Ergebnisse aus der automatischen Texturanalyse signifikant besser geeignet für die Vorhersage eines Therapieansprechens als die rein optische Beurteilung einer Metastase (Tixier et al., 2014).

5.2.3.4. Vergleich mit anderen Parametern

Es sollte festgehalten werden, dass die Bestimmung neuer Homogenitätsparameter per se noch keinen entscheidenden Vorteil gegenüber bereits bekannten anderen Parametern bietet. Neben den Volumina der einzelnen Metastasen liefert teilweise auch der SUV_{max} vergleichbar gute Werte in Bezug auf die Ansprechrate. Auch in der einschlägigen Literatur (Tixier et al., 2011) wurde (noch) keine eindeutige Überlegenheit der neuen Parameter gegenüber Volumen oder SUV_{max} gezeigt.

Die Ergebnisse werden allerdings kontrovers diskutiert. Diese unterschiedlichen Meinungen

bedeuten aber mitnichten, dass die Bestimmung zusätzlichen Parameter in Kombination mit den altbekannten Parametern keine genauere und damit bessere Einschätzung einzelner Läsionen erlauben würde. Insbesondere auch für größere Volumina scheint die texturale Analyse bessere Rückschlüsse auf das metabolische Verhalten von Tumoren zuzulassen (Hatt et al., 2015).

Oft erwähnt werden in diesem Zusammenhang auch Parameter wie die MTV (Metabolic Tumor Volume) sowie die TLG (Total Lesion Glucosis). In einer Studie von Orhac et al. mit drei verschiedenen Tumorentitäten zeigten sich durchgehend auch für MTV und TLG gute prädiktive Werte, wenn es um das Ansprechen auf eine Therapie ging (Orhac et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse liefert auch eine Untersuchung durch van de Wiele et al., wobei sich hier das MTV als stabiler herausstellte als TLG (Van de Wiele et al., 2013).

5.2.3.5. Zusammenfassung

- Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine stärkere Heterogenität der Parameter, ebenso wie hohe Werte für MTV, TLG, SUV_{mean} und SUV_{max} mit einem schlechteren Ansprechen auf Therapie korrelieren.
- Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die im prätherapeutischen PET-CT-Scan erhobenen Parameter in Kombination mit der Veränderung des SUV_{max} in der frühen Behandlungsphase als Surrogat für eine Therapie-Antwort verwendet werden können.
- Auch die Analyse der ROC-Werte zeigten in den Follow-Up Scans eine höhere Abnahme des Maximum SUV für weniger heterogene Tumor-Läsionen unter Therapie.
- In einer weiteren Auswertung konnten in beiden Gruppen jeweils drei lokale texturale Parameter identifiziert werden, die eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Rückgang des SUV_{max} aufwiesen.
- Es konnte zudem eine Gruppe von 6 globalen texturalen Parametern mit prädiktivem Potential für beide Therapiegruppen identifiziert werden.
- Unsere Ergebnisse führen somit zudem zu der Schlussfolgerung, dass auch bei Patienten mit Malignem Melanom, die sich einer Therapie mit Vemurafenib beziehungsweise Ipilimumab unterziehen, eine größere Tumorerogenität mit einem schlechteren Therapieansprechen korreliert.
- Obwohl das F-FDG kein Marker für Vaskularisation und Perfusion ist, ist es doch wahrscheinlich, dass an Orten mit erhöhter Vaskularisation und Perfusion höhere Glukosekonzentrationen auftreten (siehe hierzu auch Bundschuh et al., 2014).

5.3. Kritische Betrachtung

Im Folgenden sollen die Limitierungen und Einschränkungen, die sich für unsere Arbeit ergeben, kritisch betrachtet und diskutiert werden.

5.3.1. Limitierungen durch die PET Technik selbst

Die PET Technik und die zugrunde liegenden physikalischen Prozesse unterliegen gewissen Einschränkungen.

Zunächst einmal ist der Ort des radioaktiven Zerfalls nicht gleich Ort der Annihilation. Nach dem radioaktiven Zerfall der FDG in der Tumorzelle bewegt sich das emittierte Positron in die Umgebung und wird erst nach einer gewissen Wegstrecke abgebremst („Positronen-Reichweite“). Die zurückgelegte Wegstrecke ist vor allem von der exakten Ladung des Positrons und der Dichte des umgebenden Gewebes abhängig. Sie ist damit für eine gewisse Ungenauigkeit bei der Lokalisation der Läsion verantwortlich.

Zudem spielen die verbleibende kinetische Energie und somit der Impuls des Positrons auf das Elektron zum Zeitpunkt der Annihilation eine Rolle. Dies kann zu geringer Ablenkung der abgegebenen Quanten führen, der Winkel kann nicht mehr genau 180 Grad betragen und so zusätzlich die exakte Positionsbestimmung beeinträchtigen.

Auch die unterschiedliche Schichtdicke, die die abgestrahlten Quanten bis zu ihrer Detektion durchdringen müssen, kann einen Einfluss auf die Genauigkeit der Messung durch Phänomene wie Teilabsorption haben.

Nicht zuletzt spielt das Auflösungsvermögen (Voxel-Größe, Voxelanzahl) des PET-Gerätes eine Rolle: je größer die Voxel-Größe, umso gröber, je größer die Voxel-Zahl, umso genauer die Auflösung.

Zudem erscheinen insbesondere kleinere Läsionen, die nur teilweise in ein Voxel reichen (je gröber die Voxel-Struktur hierbei ist, umso größer dieser Effekt), gröber und unschärfer (Spill-Out Effekt).

5.3.2. Limitierungen durch die jeweiligen Untersuchungsbedingungen

Nicht fehlen darf die Erwähnung anderweitiger technischer Einschränkungen. Allein die Verwendung unterschiedlicher PET-CT-Geräte und unterschiedliche Bildverarbeitung haben einen Einfluss auf die Ergebnisse der Auswertungen und ihre Vergleichbarkeit. Insbesondere die Auflösung eines Bildes ist entscheidend für die Bestimmung von Homogenitätsparametern (Cheng et al., 2013).

Um Ergebnisse aus den PET-CT-Untersuchungen vergleichbarer machen zu können, bedarf es genauen Standardisierungen und Richtlinien. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist die Aufschlüsselung des PET-CT-Bildes und jedes einzelnen SUV-Wertes in ein bestimmtes Schema mit einer definierten Anzahl an Graustufen, um sie in der Co-Occurance Matrix oder

der Neighborhood Intensity Difference Matrix auswerten zu können. Ein in der Literatur häufig verwendetes Standardmaß liegt bei 32 Graustufen (Orlhac et al., 2014). In dieser Arbeit wurde die (genauere) Verteilung auf 64 Bins vorgenommen.

Zudem sind iterative Verfahren, die der Bildbearbeitung zu Grunde liegen, sehr oft unterschiedlich von Klinik zu Klinik. Bei diesen iterativen Verfahren handelt es sich um Auswertungs-Algorithmen, die spezifisch auf die Bedürfnisse der jeweiligen Klinik zugeschnitten sind. Dies führt insbesondere zu Vergleichbarkeits-Problemen zum Beispiel bei Multi-Center-Studien. Viele der für die Rekonstruktion verwendeten Algorithmen „glätten“ zudem die Bilddaten mit einem möglichen negativen Einfluss auf die Bestimmung der Tumorheterogenität. Auch hier bedarf es weiterer einschlägiger Untersuchungen mit streng definierten Parametern und Kriterien (einschließlich natürlich auch der Verwendung identischer Tracer).

Wir haben für unsere Studie die Standard-Routine-Parameter des Klinikums rechts der Isar verwendet.

Als letztes soll hier noch der Einfluss des durchführenden Kliniklers bei der Ausmessung der Metastasen erwähnt werden. Je nach Untersucher lassen sich - wenn auch nur minimale Unterschiede - in der Abgrenzung der einzelnen Metastasen finden. Anstelle der manuellen Tumorabgrenzung durch einen Kliniker könnte man auch die alleinige Abgrenzung auf Basis der PET-Bilder durchführen. Hierzu gibt es eine wissenschaftlich kontroverse Diskussion, welche Methode zu bevorzugen ist (Vees et al., 2009).

In dieser Arbeit wurde dem Postulat der Vorrang gegeben, die Auswertung möglichst einheitlich zu gestalten. Auch die Verwendung der automatisierten Abgrenzung einer Läsion mit Hilfe eines entsprechenden SUV-Grenzwertes sollte die Variabilität minimieren. Allerdings lag die Entscheidung darüber, welche Läsion als Metastase gewertet wird, weiter in der Hand des Untersuchers. In einigen Fällen war auch eine manuelle Nachkorrektur nötig, wenn die Metastase beispielsweise an eine andere sehr stark Glukose aufnehmende Struktur (z.B. die Blase) angeschlossen. Für zukünftige Auswertungen sollten entsprechende Standards festgelegt werden.

Noch gibt es in der Literatur auch keinen einheitlichen Grenzwert zur Definition von malignem Gewebe. Die verwendeten SUV-Werte zur Abgrenzung einer Metastasen-Kontur schwanken zwischen 2,5 und 3,5 g/ml (Payabvash et al., 2016; Cheng et al., 2015). In der dieser Arbeit wurde ein Grenzwert von 3,0 g/ml festgelegt. Hinsichtlich Spezifität und in Kombination mit der möglichen Nachkorrektur durch den Kliniker (siehe oben) erschien uns das als der bestmögliche Wert.

In diesem Zusammenhang sollte noch angemerkt werden, dass der verwendete SUV_{max} in der Analyse erfahrungsgemäß eine große Variabilität aufgrund statistischer Störgeräusche zeigt. Dieser Teil der Berechnungen beziehungsweise die Ergebnisse daraus unterstützt in unserer

Untersuchung jedoch nur die bereits zuvor erhaltenen Ergebnisse der statistischen Auswertung ohne Einbeziehung des SUV_{max} .

Damit Homogenitätsparameter eine Grundlage für Therapieentscheidungen bilden können, muss zunächst natürlich vor allem ein einheitlicher Umgang gefunden werden. Um zu entscheiden, welche Parameter auf welche Weise zu berechnen und zu bewerten sind, sind aufwendige Untersuchungen notwendig. Im Moment divergieren die Studien in diesem Bereich zu sehr in Hinsicht auf einheitliche Definitionen (Buvat et al., 2015).

5.3.3. Das Volumenproblem

Im vorhergehenden Text wurde schon mehrfach die Vermutung festgehalten, dass das metabolische Volumen der einzelnen Läsionen (MTV) einen Einfluss auf das Ansprechverhalten auf die jeweilige Therapie haben kann.

Relativ häufig wurden Tumore des Ösophagus und deren Ansprechen auf eine Radio- oder Chemotherapie in Abhängigkeit von zuvor bestimmten Parametern beobachtet (Beukinga et al., 2016; Nakajo et al., 2016; Cheng et al., 2013; Tixier et al., 2011). Auch beim NSCLC gab es mehrere Untersuchungen zur Vorhersagekraft von Homogenitätsparametern, die erfolgsversprechende Ergebnisse lieferten (Cook et al., 2013; Pyka et al., 2015). Weitere untersuchte Krebserkrankungen sind unter anderem das Mammakarzinom, Sarkome, Lymphome und das Zervixkarzinom (Rahim et al., 2014).

Primärtumore weisen meist ein größeres Volumen auf als im Verlauf der Erkrankung hinzukommende Metastasen. Durch die höhere Anzahl an Voxeln ist die für die Berechnungen zu Grunde liegende Datenmenge für größere Läsionen größer und erlaubt damit verlässlichere Aussagen.

Texier et al. schließen in ihren texturalen Untersuchungen Metastasen aus, weil sie diese hinsichtlich der Voxel-Zahl für zu klein und damit eine verlässliche Auswertung nicht für gegeben halten (Texier et al., 2011). Umgekehrt beziehen andere Untersucher größere Metastasen sehr wohl in ihre Auswertungen mit ein (Werner et al., 2018).

Auch bei Untersuchungen zu der Wertigkeit der SUV als prädiktive Größe werden Metastasen in die Auswertung inkludiert (Fendler et al., 2015, Werner et al., 2018).

Homogenere Tumore (die oftmals kleiner sind) sprechen generell besser auf die Therapie an. Bei größeren Läsionen ist mehr Platz für die unterschiedlichsten Entwicklungen von zum Beispiel Angiogenese- und Nekrose-Arealen. Solche Läsionen sind zudem meist älter, sie hatten länger Zeit zu wachsen und eine unterschiedliche Struktur zu entwickeln.

All diese Thesen sind aber bislang nur Spekulation. So logisch sie auf Anhieb auch klingen mögen, Untersuchungen von Strukturen in bildgebenden Verfahren im Vergleich zu der mikroskopischen Organisation einer Läsion liegen bislang nicht vor. Trotzdem geht man davon

aus, dass es erst ab einer gewissen Größe Sinn macht, sich mit Hilfe von Homogenitätsparametern die Struktur einzelner Läsionen anzusehen (Hatt et al., 2015). Kleinere Volumina sollten aber nicht gänzlich außer Acht gelassen werden. Es sollte allerdings stets im Bewusstsein bleiben, dass bei kleineren Metastasen neben der Homogenitätsstruktur auch der Volumeneffekt eine gewisse Rolle bei der Beurteilung spielen könnte.

Naheliegender ist auch der Rückschluss, dass ein größeres Volumen einer Läsion auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für größere SUV_{max} -Werte hat. Dazu passt auch das Ansprechverhalten von Läsionen mit höheren SUV_{max} -Werten, der Therapieerfolg fällt hier geringer aus. Deshalb wurden in dieser Arbeit auch immer wieder die SUV_{max} -Werte in die Auswertung mit aufgenommen. Zusätzlich gilt der SUV_{max} -Wert als einer der ersten Marker für das Stoffwechselverhalten einer Metastase. Sein prozentualer Abfall gibt einen Hinweis auf den Stoffwechselaktivitätsrückgang und kann so mit dem Ansprechen einer Therapie gleichgesetzt werden (O et al., 2016).

Wir haben uns wie Werner et al. und Fendler et al. dazu entschlossen, Metastasen - hier ab 1 Kubikzentimeter; auch bedingt durch die Verwendung von 64 Graustufen (Bins) und die damit verbundene verbesserte und genauere Aufschlüsselung der Ergebnisse - in unsere Auswertungen miteinzubeziehen (Werner et al., 2018; Fendler et al., 2015). Zum einen wird beim Malignen Melanom der Primärtumor nach Möglichkeit immer chirurgisch entfernt. Für die weitere texturale Analyse stehen somit sehr oft einzig Metastasen zur Verfügung. Zudem konnten wir so auf eine größere Anzahl von Läsionen mit unterschiedlicher Textur zur statistischen Auswertung zurückgreifen. Das Miteinbeziehen der Metastasen erschien auch durch die doch größeren Unterschiede zwischen den einzelnen Läsionen sinnvoll. Diese Heterogenität untereinander zeigt sich nicht zuletzt auch in dem sehr unterschiedlichen Ansprechen auf Therapie, dargestellt am SUV_{max} -Abfall und dem relativ großen Spread (Ipilimumab von 343%-Zunahme bis 100%-Abnahme, Vemurafenib von 19%-Zunahme bis 100%-Abnahme).

Nach diesen grundlegenden Überlegungen wird im folgenden Abschnitt genauer auf die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich des Tumoransprechens in Abhängigkeit vom Volumen einer Läsion zu den Ergebnissen der Homogenitätsparameter diskutiert. Die einfache Korrelation nach Pearson der Homogenitätsparameter mit dem SUV_{max} -Abfall liefert hierzu bereits erstaunliche Ergebnisse. Hierbei zeigte sich nämlich das Tumor-Volumen im Gegensatz zu Parametern wie Entropy und Coarseness nicht als signifikanter Marker. Auch der SUV_{mean} - beziehungsweise der SUV_{max} -Wert korreliert zumindest in der Vemurafenib-Gruppe nicht mit dem prozentualen SUV_{max} -Abfall.

In der ROC Analyse hingegen zeigt das Volumen (0,755) ähnlich gute AUC Werte wie andere Parameter, so zum Beispiel Contrast (0,759). Das sollte dann wieder als Hinweis darauf verstanden werden, den Einfluss des Volumens auf die Auswertung der Homogenität nicht zu unterschätzen.

Zukunftsrelevant scheint vor allem die Kombination einzelner Homogenitätsparameter zu einer Formel, um das Ansprechverhalten einzelner Metastasen vorherzusagen, wie es in dieser Arbeit auf zwei unterschiedliche Weisen versucht wurde: einerseits mit Hilfe der Diskriminanzfunktion und andererseits über die logistische Regression. In jedem Fall waren für unsere Untersuchungen die daraus resultierenden Ergebnisse besser geeignet, das Ansprechverhalten einer Läsion vorherzusagen als das Volumen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass kleinere Volumina und größere Homogenität ein besseres Ansprechen erwarten lassen. Dies zeigt sich in unserer ROC-Analyse genauso wie in der Korrelation nach Pearson. Dabei erstaunt es umso mehr, dass die mittlere Größe der Metastasen in der Vemurafenib-Gruppe mit $45,7 \text{ cm}^3$ zu Therapiebeginn deutlich größer ist als in der Ipilimumab-Gruppe ($28,8 \text{ cm}^3$). Auch die Anzahl der Metastasen ist in der Vemurafenib-Gruppe größer. Betrachtet man nur diese Werte, würde man auf Grund der besseren Ausgangsbasis ein besseres Therapieergebnis für die Ipilimumab-Gruppe erwarten. Dieses bessere Ergebnis zeigt sich auch im Langzeitvergleich.

Interessant ist in diesem Kontext noch die Betrachtung der einfachen Korrelation nach Pearson: hier zeigt sich in der Vemurafenib-Gruppe ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Volumen und dem prozentualen SUV-Abfall ($-0,757$), während in der Ipilimumab-Gruppe das Ergebnis nur $-0,278$ beträgt. In beiden Fällen ist allerdings das Signifikanzniveau von 5% nicht erfüllt. Trotzdem gibt diese Korrelation einen Hinweis darauf, dass das Volumen allein nicht entscheidend ist für den Therapie-Erfolg mit Ipilimumab.

5.3.4. Limitierungen durch die Therapien selbst (Ipilimumab und Vemurafenib)

Bei den beiden hier im Vergleich stehenden Therapien handelt es sich um zwei komplett unterschiedliche Wirkansätze. Während Vemurafenib als selektiver Braf-Kinase-Inhibitor wirkt, handelt es sich bei Ipilimumab um einen humanen monoklonalen IgG-Antikörper gegen CTLA-4.

Laut Fachinformation ist die Zulassung von Vemurafenib auf Patienten mit Braf-positivem Immunstatus beschränkt (Fachinformation Zelboraf®). Eine BRAF-Genbestimmung ist damit einer Therapie vorzuschalten. Damit ist schon in gewisser Weise auch eine Vorauswahl hinsichtlich der für eine Vemurafenib-Therapie in Frage kommenden Patienten getroffen, BRAF negative Patienten sollen ausgeschlossen, ein besseres Therapieergebnis könnte erwartet werden. Ipilimumab ist für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, das nicht resezierbar ist oder metastasiert hat, zugelassen (Fachinformation Zelboraf®). Hier könnte man durch die Präselektion von nur schwersten und wenig erfolgreich vortherafierten Krankheitsfällen eher auf ein schlechteres Therapieergebnis schließen („Second Line Therapy“).

Wie schon angesprochen berichtet die einschlägige Literatur über unterschiedliche Ansprechraten auf Therapie für beide Medikamente und auch über unterschiedlich lange progressionsfreie Überlebensraten (Details siehe auch Chapman et al., 2011 und Hodi et al., 2010; siehe auch 5.2.2.). Aufgrund der sehr unterschiedlichen Wirkweise und zugelassenen Indikationen beider therapeutischer Ansätze ist ein Vergleich hier aber nur schwer anzustellen.

Nach anfänglich guter Wirkung einer medikamentösen Therapie treten in der Behandlung von Tumoren oft Krankheitsprogression auf. Dies geht unter anderem mit einer Änderung der Läsionsstruktur hin zu mehr Heterogenität einher, soll aber in dieser Arbeit nicht weiter beleuchtet werden. In diesem Zusammenhang sollen die unterschiedlichen Wirkweisen beider Medikamente, die offensichtlich schnellere Resistenzentwicklung unter Vemurafenib beziehungsweise die etwas stabilere Langzeitwirkung von Ipilimumab nicht weiter thematisiert werden.

Die komplett unterschiedlichen Wirkweisen beider Medikamente mag auch die Antwort auf die Frage nach einem unterschiedlichen Einfluss der Therapie auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen aufwerfen. Neben der direkten Wirkung auf die Tumorreduktion sollte auch der indirekte Einfluss dieser Therapeutika auf den Zellstoffwechsel, somit auf die Glucose-Aufnahme und dann auch auf die Homogenitätsparameter gesehen werden.

Hautzel et al. haben festgestellt, dass Radiotherapie durch ihre entzündungsfördernde Wirkung die Glucose-Aufnahme in die Zelle verstärkt (Hautzel & Müller-Gärtner, 1997).

Auch Ulzerationen scheinen die Glucose-Aufnahme und damit die Ergebnisse von PET Untersuchungen zu beeinflussen (Erasmus et al., 2006). Damit kann man auch für unsere Untersuchungen einen verfälschenden Einfluss der direkten Medikamentenwirkung auf den Zellstoffwechsel und auf das resultierende PET-Signal nicht ausschließen.

Einen solchen Einfluss könnte man zumindest für Immunmodulatoren wie Ipilimumab diskutieren. Die Fachinformation beschreibt entzündliche Prozesse unterschiedlicher Qualitäten als mögliche Nebenwirkungen unter Yervoy®-Therapie. Entzündliche Prozesse als Teil einer Immunreaktion könnten folglich auch eine Rolle bei der Glucose-Aufnahme in die Tumorzelle - aber auch in die umgebenden Körperzellen - spielen, die Glucose-Aufnahme und damit auch das PET-Signal verstärken.

Inwieweit solche Wirkungen die Ergebnisse unserer Untersuchungen beeinflusst haben, lässt sich nur sehr schwer bestimmen. Eine Quantifizierung eines eventuellen Einflusses inklusive Korrektur erscheint nicht möglich. Der überaus große Spread unter Therapie mit Ipilimumab bezüglich der gefundenen SUVs (von 343%-Zunahme bis – 100%-Abnahme) bei den untersuchten Läsionen in unserer Studie erschweren zudem eine fundierte Aussage hinsichtlich des Einflusses einer möglichen Immunreaktion auf die Glucose-Aufnahme in die Tumorzelle.

Andererseits sollte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb der Ipilimumab-Gruppe zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt gegeben sein.

Wir haben oben beschriebene mögliche Unterschiede und Einflüsse im Rahmen unserer Untersuchungen nicht weiterverfolgt.

5.3.5. Limitierungen durch den Studienansatz

Bei der relativen großen Anzahl von Studien zum Thema Radiomics und ihre Nutzung in der Tumordiagnose gibt es bis dato nur insgesamt zwei Untersuchungen zum Thema Malignes Melanom (Pineiro-Fiel et al., 2021). Daher ist es sicher von wissenschaftlichem Interesse, auch diese Tumoridentitäten hinsichtlich der Verwendbarkeit von solchen Parametern für prädiktive Aussagen bezüglich eines Therapieansprechens weiter zu untersuchen.

Unser Studienansatz enthält allerdings Limitierungen.

Schon die rein retrospektive Aufarbeitung der Daten bedingt eine gewisse Variabilität der Untersuchungszeiträume. In einer prospektiven Studie können solche Zeitabstände verringert beziehungsweise optimiert werden. Andererseits spiegelt der Ansatz, die Evaluierungen auf bereits vorliegende Daten zu stützen, auch den Klinik-Alltag und die unterschiedlichen Behandlungs-Bedürfnisse unterschiedlicher Patienten wider.

Dann ist die relativ geringe Anzahl von Patienten zu nennen. Größere Patientenzahlen erlauben naturgemäß stabilere und verlässlichere statistische Aussagen. Dieses Problem ist der weitaus größten Zahl der bisher zum Thema Radiomics in der Tumorthherapie durchgeführten Untersuchungen gemein.

Die Forderung nach Studien, möglichst prospektiv, mit größeren Patientenzahlen zur Absicherung der gewonnenen Ergebnisse ist eine logische Konsequenz (Pineiro-Fiel et al., 2021).

Trotzdem eignet sich unsere Arbeit im Sinne eines „Proof of Concept“ und als Anregung zu weiterführenden Studien und Analysen.

Eine verhältnismäßig geringe Patientenzahl bedingt naturgemäß auch eine geringere Datenmenge für die Auswertung der einzelnen Parameter. Die Aufarbeitung der uns zur Verfügung stehenden Daten zur Evaluierung verschiedener texturaler Parameter sollte wegen der Limitierung auf relativ wenige Patienten und Läsionen mit Vorsicht betrachtet werden. Allerdings kann die Bestimmung verschiedenster Parameter und die daraus sich ergebenden unterschiedlichen Blickwinkel helfen, die Ergebnisse zu interpretieren, zu evaluieren und die Basis für weitergehende Untersuchungen zu bilden. Über die Zeit und unter Berücksichtigung möglichst vielfältiger Studienergebnisse werden sich Parameter mit höherer Aussagekraft herauskristallisieren.

Auch die Tatsache, dass die statistischen Ergebnisse unserer Untersuchungen für einige dieser Parameter Signifikanz zeigen, sollte das Vertrauen in unsere Ergebnisse stärken.

Die angesprochene beschränkte Patientenzahl ist eine logische Konsequenz aus der Tatsache, dass wir uns ausschließlich auf das Patientengut des Klinikums der Technischen Universität München rechts der Isar mit den daraus resultierenden Vorteilen (identisches PET-CT-Gerät, identische Auswertung der Ergebnisse nach dem gleichen Verfahren, gleicher Kliniker zur Beurteilung) beschränken wollten. Außerdem war unser Patientenkontext hinsichtlich der Tumorqualität homogen (ausschließlich Malignes Melanom, Stadium IV; histopathologisch bestätigt).

Ein weiterer Vorteil des betrachteten Kollektivs ist auch die Einheitlichkeit in der jeweiligen Behandlung der beiden Subgruppen (jeweils identische Therapieschemata). Da die Ergebnisse sowohl der klassischen Volumen-Auswertung als auch der Texturanalyse stark von der ROI-Setzung abhängen, ist es entscheidend, die Variabilität hierbei auf ein Minimum reduzieren. In der vorliegenden Arbeit wurde durch den Einsatz einer semiautomatischen Segmentierung auf Basis eines SUV-Schwellenwerts zudem versucht, eine relative Untersuchungsabhängigkeit zu gewährleisten.

Dann war der Zeitraum, in dem unsere Therapie-Ansätze Standard waren, relativ beschränkt. Versprechen doch neuere Therapien, insbesondere auch hinsichtlich des Langzeiterfolges, bessere Ergebnisse für die Patienten.

Der Vergleich zweier unterschiedlicher Therapien reduziert zudem die Fallzahlen pro Medikament. Wir haben unsere Datensätze hier zum Vergleich beider Therapien, aber auch für die jeweiligen Einzelauswertungen herangezogen.

Auch die Einbeziehung der Metastasen in die Auswertung kann kritisch diskutiert werden. Allerdings handelt es sich beim Malignen Melanom um eine Tumorart, bei der in der Regel die Ursprungsläsion zu Therapiebeginn chirurgisch entfernt wird und lediglich Metastasen im Therapieverlauf für weitere Untersuchungen wie texturale Analysen zur Verfügung stehen (Saadani et al., 2019). Auch haben andere Autoren für andere Tumorarten ein ähnliches Vorgehen gewählt und Metastasen in ihre Untersuchungen miteinbezogen (Fendler et al., 2015; Werner et al., 2018).

Auch sehen andere Autoren das Nicht-Einbeziehen von Metastasen sogar als Makel, da so die gesamte Tumormasse keine Berücksichtigung finden würde (Hatt et al., 2011). Jede Metastase entwickelt sich nach Absiedelung auch unabhängig und eigenständig weiter. Das unterschiedliche Therapie-Ansprechen unterschiedlicher Metastasen bestätigt die Schlussfolgerung, dass strukturelle Unterschiede innerhalb der Gruppe der Metastasen bestehen und ihre Untersuchung auch unter diesem Gesichtspunkt Sinn machen kann.

Die Untersuchung der einzelnen Läsionen ermöglicht auch eine bessere Beschreibung und Evaluierung der Therapie-Antwort, da es in der Gruppe der Metastasen oftmals zu einem gemischten Ansprechen kommt.

Es sollte auch erwähnt werden, dass die Einbeziehung kleinerer Tumor-Läsionen oftmals einen früheren Zeitpunkt der Erkrankung widerspiegeln. Hier wäre auch insbesondere für den Klinikalltag interessant festzustellen, wie frühzeitig schon eine eventuelle Therapie-Wirkung vorhergesagt werden kann.

Ob die Kritik, dass kleinere Läsionen nicht ausreichend Tracer-Substanz aufnehmen können und damit keine relevanten Ergebnisse erzielen beziehungsweise ab welcher Größe die Einbeziehung von Metastasen in die Evaluierung Sinn macht, berechtigt ist, können erst weitere Studien mit Fokus auf genau diesem Untersuchungsansatz endgültig klären.

Hinsichtlich der Tumorgöße und ihren Einfluss auf den Therapieausgang ergaben unsere Untersuchungen ein nicht ganz klares Bild. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Größe und Therapieerfolg feststellen. Andere Parameter waren in ihrer prädiktiven Kraft deutlich aussagekräftiger.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass eine zu starke Fixierung auf den Abfall des SUV_{max} -Wertes in einem Teil der statistischen Analysen die Gefahr einer Verfälschung birgt, da der SUV_{max} -Wert typischer Weise großen statistischen Schwankungen unterliegt.

Die Betrachtung unserer Ergebnisse und Schlussfolgerungen - auch im Vergleich mit der Vielzahl anderer Untersuchungen zum gleichen Thema - lässt allerdings ermutigende Schlussfolgerungen hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit von Homogenitätsparametern hinsichtlich eines Therapieansprechens zu. Diese Schlussfolgerungen sollten, wie schon mehrfach erwähnt, in weiteren, größeren prospektiven klinischen Studien bestätigt werden.

6. Zusammenfassung

- Die Verwendung von Radiomics kann die Vorhersagekraft von Ergebnissen bei Therapien verschiedener Tumoridentitäten ergänzen und erweitern.
- Der Goldstandard zur Evaluierung der Homogenität von Tumoren ist und bleibt die histopathologische Untersuchung. Deshalb sollten auch in prospektiven Studien zur weiteren Einbeziehung neuer Parameter zumindest einige Läsionen mit Hilfe der Biopsie und nachfolgender Histopathologie zur Bestätigung untersucht werden.
- Texturelle Parameter haben prädiktive Relevanz, um den Grad der Therapie-Antwort von Melanom Läsionen auf Therapie mit Vemurafenib oder Ipililumab zu bestimmen. Daher können diese Parameter in der Zukunft wichtig für Therapie-Entscheidungen sein. Außerdem kann eine solche Vorgehensweise einen weiteren Schritt Richtung personalisierte Tumorthherapie darstellen.
- In unserer Studie zeigten für beide Therapie-Gruppen sechs globale texturale Parameter statistisches Potential, um prädiktive Aussagen treffen zu können.
- Schließt man die aussagekräftigsten Parameter mit Hilfe der logistischen Regression

zu einer Formel zusammen, dann lässt sich die Zuordnung in die Gruppen „Therapie-Ansprechen“/„Nicht-Ansprechen“ um 41,37% (Vemurafenib) bzw. 47,07% (Ipilimumab) verbessern.

- Die Homogenität einer Läsion erscheint entscheidend für den Therapieerfolg. Höhere Homogenität verspricht besseres Ansprechen der Therapie. Homogenität übertrifft in ihrem prädiktiven Potential auch klar die Tumorgroße.
- Trotz der Limitierungen, die sich in unserem Studienansatz finden, sind die Ergebnisse aussagekräftig genug, um zu weiteren Untersuchungen zu ermutigen. Eine prospektive Studie ausgehend von den hier gewonnenen Daten und Erkenntnissen sollte die vorläufigen Eindrücke, die wir in dieser Studie gewonnen haben, bekräftigen.

7. Ausblick

Die Vorhersagekraft der Homogenitätsanalyse bezüglich eines Tumoransprechens auf Therapie wurde in dieser Arbeit ausführlich diskutiert. Ein logischer nächster Schritt sollte sich mit der Umsetzung beziehungsweise mit der Verwendbarkeit für den klinischen Alltag beschäftigen. Derzeit ist man noch weit von einem routinemäßigen Einsatz der Methoden entfernt. Trotzdem können Radiomics einen Hinweis auf das Ansprechverhalten eines Tumors geben und so eine Therapieentscheidung erleichtern.

Zu diesem Ergebnis kommen auch Chicklore et al. sowie Pineiro-Fiel et al., die Übersichtsarbeiten zu den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten und der verwendeten Homogenitätsparameter erstellt haben. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine gute Verwendbarkeit im klinischen Alltag hin (Chicklore et al., 2013; Pineiro-Fiel et al., 2021).

In Zukunft werden sich nach aller Wahrscheinlichkeit bestimmte Parameter herausbilden, die sich über einen längeren Zeitraum und eine größere Fallzahl zu bewähren haben. Nicht zuletzt kann man auch mehrere Parameter in eine Formel einfließen lassen und so das Ansprechverhalten noch besser bestimmen.

Zudem könnten Radiomics auch für das Monitoring unter Therapie genutzt werden. Veränderungen im Stoffwechsel des Tumors, der direkt im Zusammenhang mit der Glukoseaufnahme steht, sind mit den neuen Methoden viel früher zu erkennen als eine Schrumpfung oder Größenzunahme des malignen Gewebes. So könnte die Lücke zwischen verändertem Ansprechen des Tumors und klinischen Symptomen geschlossen werden. Eine Therapie könnte zeitnah umgestellt oder weitergeführt werden, man könnte schneller auf kleinste Veränderungen reagieren. Zeit ist einer der entscheidenden Faktoren in der Krebstherapie und jede Möglichkeit, eine Behandlung schneller und individueller machen zu können, sollte verfolgt werden.

Auch könnten die hier dargestellten Erkenntnisse aus der PET- gestützten texturale Analyse der Tumorläsionen beim Malignen Melanom dazu genutzt werden, einen optimalen Zeitpunkt für den Start einer Therapie mit Ipilimumab oder Vemurafenib festzulegen.

Sieht man in den prätherapeutisch durchgeführten PET-CT-Scans bereits eine relativ hohe Heterogenität, könnte auch eine aggressivere Chemotherapie schon früher als im eigentlich geplanten Therapieablauf vorgesehen in Erwägung gezogen werden. Dies könnte beispielsweise eine Therapie mit Dacarbazin (Jiang et al., 2014) oder Temozolomide (Li et al., 2015) sein. Ein aggressiveres Tumorwachstum bedingt meist auch eine aggressiveres Therapieregime, teilweise kommen hierfür auch Kombinationsbehandlungen in Frage (Jiang et al., 2014; Rohaan et al., 2018).

Über diese Studie hinaus könnten unsere Ergebnisse auch nahelegen, dass texturale Parameter das Therapiemonitoring auch bei anderen Tumorarten und Therapieansätzen genutzt werden könnten (Bundschuh et al., 2014).

Nicht nur die primäre Therapieentscheidung könnte anhand der hier bestimmten Parameter beeinflusst werden. Auch weitere Therapieanpassungen könnten durch Analyse der im Krankheitsverlauf durchgeführten PET-CT-Bildern möglich sein. Ein sogenanntes „Therapie-Monitoring“ wäre möglich, denn je mehr Informationen man über die Tumorzellen gewinnen kann, desto besser möglich erscheint eine Auswahl der geeigneten Therapieform.

Erwähnung finden sollte nicht zuletzt auch noch die Möglichkeit, weitere Informationen aus der Integration des parallel durchgeführten CTs zu gewinnen und auch hier strukturelle Analysen durchzuführen. Auch dies würde wiederum zu einem erweiterten Informationszugewinn führen.

8. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Antigen-präsentierende Zelle
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	Gen, codiert für B-Raf
B-Raf	Protein, steuert Zellwachstum
c-Kit	siehe SCFR
CD-28	Cluster of Differentiation 28 (T-Zelloberflächenprotein)
CR	Complete Response
CT	Computer Tomographie
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4
E	Glutamat
ERK	Extrazellulär Signal-regulierte Kinase
¹⁸F-FDG	2- ¹⁸ F-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
GDP	Guanosine Diphosphate
GLCM	Grey-Level Co-Occurance Matrix
GLUT	Glukosetransporter
Grb2	Growth factor receptor-bound protein 2
GTP	Guanosine triphosphate
GDP	Guanosine diphosphate
Gy	Gray (Einheit für Energiedosis ionisierender Strahlung)
LBM	Lean Body Mass
LL	Likelihood-Function
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
LYSO	Lutetiumyttriumoxyorthosilicat
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MATLAB	MATrix LABoratory
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase
MHCII	Major Histocompatibility Complex 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic Tumor Volume

NGTDM	Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD-1	Programmed Death 1
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PD	Progressive Disease
PR	Partial Response
OS	Overall Survival
Ras	GTPase, steuert Zellproliferation
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest
S100β	Zellprotein der Melanozyten, Tumorlastbestimmung Melanom
SCFR	Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor
SD	Stable Disease
SOS	‚Son of Sevenless‘ (Austauschfaktor von RAS an Zellmembran)
SPECT	Single Photon Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUL	Standardized Uptake Value Normalized to Lean Body Mass
SUV	Standardized Uptake Value
SUV_{max}	Maximaler SUV-Wert innerhalb einer ROI
SUV_{mean}	Durchschnittlicher SUV-Wert innerhalb einer ROI
TCR	T-Zell Rezeptor
TLG	Total Lesion Glucose
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UV	Ultra-Violett
V	Valin
V600E	Codon im B-Raf-Gen
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organization

9. Anhang: Formeln nach Mediso

$$\text{Entropy: } - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M M1(i, j) * \log (M1(i, j))$$

$$\text{Homogeneity: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M1(i, j)}{1+|i-j|}$$

$$\text{Contrast: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M ((i - j)^2 * M1(i, j))$$

$$\text{Correlation: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{(i*j)*p(i, j) - \mu_x * \mu_y}{\sigma_x * \sigma_y}$$

$$\text{Intensity Variability: } \sum_{j=1}^M [\sum_{i=1}^N M4(i, j)]^2$$

$$\text{Size-Zone Variability: } \sum_{i=1}^N [\sum_{j=1}^M M4(i, j)]^2$$

$$\text{Short Zone Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M4(i, j)}{j^2}$$

$$\text{Long Zone Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M4(i, j) * j^2}{i^2}$$

$$\text{Short Zone Low Intensity Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M4(i, j)}{i^2 * j^2}$$

$$\text{Short Zone High Intensity Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M4(i, j) * i^2}{j^2}$$

$$\text{Long Zone Low Intensity Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{M4(i, j) * j^2}{i^2}$$

$$\text{Long Zone High Intensity Emphasis: } \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M M4(i, j) * i^2 * j^2$$

Hierbei steht μ für die Mittelwerte und σ die Standardabweichung der Zeilen/ Säulen der M1 Matrix, p ist die Wahrscheinlichkeitsfunktion für i und j Intensitäten.

10. Abbildungsverzeichnis

<u>ABBILDUNG 1: LEITLINIENGEMÄßER ALGORITHMUS BEI INDIKATION EINER SYSTEMTHERAPIE IM STADIUM IV SOWIE IM NICHT RESEKTABLEN STADIUM III (NACH LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT & AWMF), 2020)</u>	6
<u>ABBILDUNG 2: PHYSIOLOGISCHER ABLAUF DES MAP-SIGNALWEGS (NACH PUXEDDU ET AL., 2008)</u>	7
<u>ABBILDUNG 3: REGULATION DES MAPK-SIGNALWEGS BEI VORLIEGENDER V600E-MUTATION. ROT MARKIERT IST DIE UNPHYSIOLOGISCHE AKTIVIERUNG AB B-RAF (NACH PUXEDDU ET AL., 2008)</u>	8
<u>ABBILDUNG 4: AKTIVIERUNG EINER T-ZELLE DURCH ANTIGEN-PRÄSENTIERENDE ZELLE (APC) UND AUTOMATISCHE HEMMUNG DER AKTIVIERUNG DURCH CTLA-4 (NACH PATEL & WOODMAN, 2011)</u>	9
<u>ABBILDUNG 5: AKTIVIERUNG EINER T-ZELLE DURCH ANTIGEN-PRÄSENTIERENDE ZELLE (APC) UNTER EINFLUSS VON IPILIMUMAB (NACH PATEL & WOODMAN, 2011)</u>	9
<u>ABBILDUNG 6: PRINZIPIELLER AUFBAU EINER PET-GERÄTES: (NACH: PRAKTIKUM FÜR FORTGESCHRITTENE, INSTITUT FÜR KERNPHYSIK TU DARMSTADT)</u>	14
<u>ABBILDUNG 7: 2-DESOXY-2-FLUOR-D-GLUKOSE (FDG) WIRD IN DIE ZELLE AUFGENOMMEN UND ZU FDG-6-PHOSPHAT PHOSPHORYLIERT (NACH KELLOFF ET AL., 2005)</u>	15
<u>ABBILDUNG 8: POSITRONEN-STRAHLUNG (E+) MIT ANNIHILATION, ABSTRAHLUNG VON ZWEI γ-QUANTEN UND DEREN ERFASSUNG IM DETEKTORRING (NACH ROHREN ET AL., 2004)</u>	17
<u>ABBILDUNG 9: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES SOGENANNTEN "SPILL OUT" (NACH SORET ET AL., 2007)</u>	19
<u>ABBILDUNG 10: ÜBERTRAGUNG EINER LÄSION NACH ERFASSUNG MIT HILFE EINER ISOCONTOUR ROI IN EINE GAUß-MATRIX</u>	26
<u>ABBILDUNG 11: VERSCHIEDENE MÖGLICHKEITEN ZUR BESCHREIBUNG DER BEZIEHUNG VON VOXELN UNTEREINANDER (NACH TIXIER ET AL., 2011)</u>	28
<u>ABBILDUNG 12: GRAPH ZUR VERANSCHAULICHUNG DER BERECHNUNG DES OPTIMALEN THRESHOLDS (NACH INDRAYAN, 2012)</u>	33
<u>ABBILDUNG 13: ROC-KURVEN AUSGEWÄHLTER GLOBALER PARAMETER DER PATIENTEN UNTER VEMURAFENIB</u>	40
<u>ABBILDUNG 14: ROC-KURVEN EINZELNER GLOBALER PARAMETER DER PATIENTENGRUPPE UNTER IPILIMUMAB</u>	45

11. Literaturverzeichnis

Ackerman, A., Klein, O., McDermott, D. F., Wang, W., Ibrahim, N., Lawrence, D. P., Sullivan, R. J. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*, 120(11), 1695-1701. doi:10.1002/cncr.28620, 2014.

Albano, D., Bosio, G., Re, A., Pagani, C., Giubbini, R., Bertagna, F. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in Burkitt lymphoma. *Europ J of nuclear medicine and molekular imaging* 46 (1), 87-96, Springer, 2019.

Albano, D., Familiari, D., Gentile, R., Scalisi, S., Midiri, F., Messina, M., Spada, M., Fornito, M., Galia, M., Midiri, M., Alongi, P. Clinical and prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in the rstging process of recurrent cutaneous melanoma. *Curr Radiopharm*, 13:42-47, 2019.

Amadasun, M., & King, R. Textural Features Corresponding to Textural Properties. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 19(5), 1264-1274, 1989.

Bahce, I., Vos, C. G., Dickhoff, C., Hartemink, K. J., Dahele, M., Smit, E. F., Thunnissen, E. Metabolic activity measured by FDG PET predicts pathological response in locally advanced superior sulcus NSCLC. *Lung Cancer*, 85(2), 205-212. doi:10.1016/j.lungcan.2014.04.010, 2014.

Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Sondak, V. K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-6206. doi:10.1200/JCO.2009.23.4799, 2009.

Baldermann, C., Lorenz, S. *Bundesgesundheitsblatt* 5/19, Springer Verlag, 2019.
Banaszynski M, Kolesar JM. Vemurafenib and ipilimumab: new agents for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm*, 15;70(14):1205-10. doi: 10.2146/ajhp120260. PMID: 23820456, 2013.

Bar-Shalom, R., Valdivia, A. Y., & Blaurock, M. D. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*, 30(3), 150-185, 2000.

Beukinga, J., Hulshoff, J. B., Dijk, L. V., Muijs, C., Burgerhof, J., Kats-Ugurlu, G., Plukker, J. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer with textural features derived from pre-treatment 18F-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med*. doi:10.2967/jnumed.116.180299, 2016.

Boellaard, R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1, 11s-20s. doi:10.2967/jnumed.108.057182, 2009.

Bortz, J. & Schuster, C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (Vol. 7)*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag GmbH, 2010.

Breki, C. M., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Hassel, J., Theoharis, T., Sachpekidis, C., Pan, L., Provata, A. Fractal and multifractal analysis of PET/CT images of metastatic

melanoma before and after treatment with ipilimumab. *EJNMMI Res*, 6(1), 61. doi:10.1186/s13550-016-0216-5, 2016.

Brooks, F. J. & Grigsby, P. W. The Effect of Small Tumor Volumes on Studies of Intratumoral Heterogeneity of Tracer Uptake. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(1), 37-42. doi:10.2967/jnumed.112.116715, 2014.

Brosius, F. SPSS 8, professionelle Statistik unter Windows: mitp/bhv, 1998.

Brunet, J. F., Denizot, F., Luciani, M. F., Roux-Dosseto, M., Suzan, M., Mattei, M. G., Golstein, P. A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. *Nature*, 328(6127), 267-270. doi:10.1038/328267a0, 1987.

Brunsen, A., Jansen, L., Eisemann, N., Brenner, H., Katalinic, A. et al. GEKID Cancer Survival Working Group, Vol. 80, Issue 4, P 938-946, 2019.

Bundschuh, R.A., Dinges, J., Neumann, L., Lütje, M., Zsoter, N., Papp, L., Rosenberg, R., Becker, K., Astner, S.T., Henninger, M., Herrmann, K., Ziegler, S.I., Schwaiger, M., Essler, M. Textural Parameters of Tumor Heterogeneity in (1)(8)F-FDG PET/CT for Therapy Response Assessment and Prognosis in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *J Nucl Med*, 55:891-897, 2014.

Buvat, I., Orhac, F., Soussan, M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *J Nucl Med*, 56(11), 1642-1644. doi:10.2967/jnumed.115.163469, 2015. Camacho, L. H. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med*, 4(5), 661-672. doi:10.1002/cam4.371, 2015.

Castellano, G., Bonilha, L., Li, L. M., Cendes, F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*, 59(12), 1061-1069. doi:10.1016/j.crad.2004.07.008, 2004.

Chang, D. Z., Panageas, K. S., Osman, I., Polsky, D., Busam, K., Chapman, P. B. Clinical significance of BRAF mutations in metastatic melanoma. *J Transl Med*, 2(1), 46. doi:10.1186/1479-5876-2-46, 2004.

Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Group, B-S. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364(26), 2507-2516. doi:10.1056/NEJMoa1103782, 2011.

Chen S.-W., Shen W.-C., Lin, Y.-C., Chen, R.-Y., Hsieh, T.-C., Yen, K.-Y., Kao, C.-H. Correlation of pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features with gene expression in pharyngeal cancer and implications for radiotherapy-based treatment outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44:567-580, 2017.

Cheng, N. M., Fang, Y. H., Chang, J. T., Huang, C. G., Tsan, D. L., Ng, S. H., Yen, T. C. Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*, 54(10), 1703-1709. doi:10.2967/jnumed.112.119289, 2013.

Cheng, N. M., Fang, Y. H., Lee, L. Y., Chang, J. T., Tsan, D. L., Ng, S. H., Yen, T. C. Zone-size nonuniformity of 18F-FDG PET regional textural features predicts survival

in patients with oropharyngeal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(3), 419-428. doi:10.1007/s00259-014-2933-1, 2015.

Chicklore, S., Goh, V., Siddique, M., Roy, A., Marsden, P. K., Cook, G. J. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(1), 133-140. doi:10.1007/s00259-012-2247-0, 2013.

Cook, G. J., Yip, C., Siddique, M., Goh, V., Chicklore, S., Roy, A., Landau, D. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*, 54(1), 19-26. doi:10.2967/jnumed.112.107375, 2013.

Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H. N., Busam, K. J., Kutzner, H., Bastian, B. C. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 353(20), 2135-2147. doi:10.1056/NEJMoa050092, 2005.

Daisne, J. F., Sibomana, M., Bol, A., Doumont, T., Lonneux, M., Gregoire, V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol*, 69(3), 247-250, 2003.

Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Futreal, P. A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 407(6892), 949-954. doi:http://www.nature.com/nature/journal/v417/n6892/supinfo/nature00766_S1.html, 2002.

Dennis, L. K., Vanbeek, M. J., Beane Freeman, L. E., Smith, B. J., Dawson, D. V., Coughlin, J. A. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*, 18(8), 614-627. doi:10.1016/j.annepidem.2008.04.006, 2008.

Dimitrakopoulou-Strauss, A.. Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, Springer, 2019.

Dittrich, D., Pyka, T., Scheidhauer, K., Lutje, S., Essler, M., Bundschuh, R. Textural features in FDG-PET/CT can predict outcome in melanoma patients to treatment with Vemurafenib and Ipilimumab. *Nuklearmedizin*; 59 (03): 228-234, 2020.

Domanski, H.A., Akerman, M., Carlen, B., Engellau, J., Gustafson, P., Jonsson, K., Mertens, F., Rydhol, A. Core-needle biopsy performed by the cytopathologist: a technique to complement fine-needle aspiration of soft tissue and bone lesions. *Cancer*, 105(4): p. 229-39, 2005.

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Verweij, J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026, 2009.

El Ghissassi, F., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., Bouvard, V., Coglianò, V. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*, 10(8), 751-752, 2009.

Enewold L, Sharon E, Harlan LC. Metastatic Melanoma: Treatment and Survival in the US after the Introduction of Ipilimumab and Vemurafenib. *Oncol Res Treat*, 40(4):174-183. doi: 10.1159/000456014. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28376479; PMCID: PMC5383086, 2017.

Erasmus, J.J., Munden, R.F., Truong, M.T., Ho, J.J., Hofstetter, W.L., Macapinlac, H.A., Correa, A.M., Wu, T.-T., Bruzzi, J.F., Marom, E.M., Sabloff, B.S., Ajani, J.A., Komaki, R., Liao, Z., Lee, J.H., Fukami, N., Bresalier, R., Swisher, S.G. Preoperative chemoradiation-induced ulceration in patients with esophageal cancer: a confounding factor in tumor response assessment in integrated computed tomography-positron emission tomography imaging. *J Thorac Oncol*, 1:478-486, 2006.

Fachinformation Yervoy® (Ipilimumab), Fa. Bristol Myers

Fachinformation Zelboraf® (Vemurafenib), Fa. Hoffmann La Roche

Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Data Mining Researchers. In n. E. T. Laboratory (Ed.). HP Laboratories Palo Alto, 2003.

Fendler, W.P., Chalkidis, R.P., Ilhan, H., Knösel, T., Herrmann, K., Issels, R.D., Bartenstein, P., Cyran, C.C., Lindner, L.H., Hacker, M. Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence. *Europ.Radiol.* 25, 2214-2221, 2015.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386. doi:10.1002/ijc.29210, 2015.

Flaherty, K.T., Puzanov, I., Kim, K. B., Ribas, A., McArthur, G. A., Sosman, J. A., Chapman, P. B. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(9), 809-819. doi:doi:10.1056/NEJMoa1002011, 2010.

Forgacs, A., Pall Jonsson, H., Dahlbom, M., Daver, F., M, D. D., Opposits, G., Balkay, L. A Study on the Basic Criteria for Selecting Heterogeneity Parameters of F18-FDG PET Images. *PLoS One*, 11(10), e0164113. doi:10.1371/journal.pone.0164113, 2016.

Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Zanetti, R., Masini, C., Melchi, C. F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 41(14), 2040-2059. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.034, 2005.

Ganeshan, B., Goh, V., Mandeville, H. C., Ng, Q. S., Hoskin, P. J., Miles, K. A. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology*, 266(1), 326-336. doi:10.1148/radiol.12112428, 2013.

Garbe, C., Krüger, S., Orfanos, C. E., Büttner, P., Weiß, J., Soyer, H. P., Guggenmoos-Holzmann, I. Risk Factors for Developing Cutaneous Melanoma and Criteria for Identifying Persons at Risk: Multicenter Case-Control Study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Journal of Investigative Dermatology*, 102(5), 695-699. doi:10.1111/1523-1747.ep12374280, 1994.

Gebejes, A., Huertas, R. Texture Characterization based on Grey-Level Co-occurrence Matrix. *Proc Conf Inform Manag Sci.*, 2(1), 512, 2013.

Geworski, L. Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie. Berlin, 2003.

Goudar R.K. & Vlahovic G. Hypoxia, angiogenesis, and lung cancer. *Curr Oncol Rep*, 10:277-282, 2008.

Grecchi, E., O'Doherty, J., Veronese, M., Tsoumpas, C., Cook, G. J., Turkheimer, F. E. Multimodal Partial-Volume Correction: Application to 18F-Fluoride PET/CT Bone Metastases Studies. *J Nucl Med*, 56(9), 1408-1414. doi:10.2967/jnumed.115.160598, 2015.

Groenendijk, F. H. & Bernards, R. Drug resistance to targeted therapies: Déjà vu all over again. *Molecular Oncology*, 8(6), 1067-1083. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.05.004, 2014.

Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*, 4(2), 627-635, 2013.

Hamberg, L. M., Hunter, G. J., Alpert, N. M., Choi, N. C., Babich, J. W., Fischman, A. J. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35(8), 1308-1312, 1994.

Haralick, R. M., Shanmugam, K., Dinstein, I. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, SMC-3(6), 610-621, 1973.

Hassel, J. C., Lee, S. B., Meiss, F., Meier, F., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Jager, D., Enk, A. H. Vemurafenib and ipilimumab: A promising combination? Results of a case series. *Oncoimmunology*, 5(4), e1101207. doi:10.1080/2162402x.2015.1101207, 2016.

Hatt, M., Majdoub, M., Vallieres, M., Tixier, F., Le Rest, C. C., Groheux, D., Visvikis, D. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*, 56(1), 38-44. doi:10.2967/jnumed.114.144055, 2015.

Hatt, M., Tixier, F., Cheze Le Rest, C., Pradier, O., Visvikis, D. Robustness of intratumour (1)(8)F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(11), 1662-1671. doi:10.1007/s00259-013-2486-8, 2013.

Hautzel, H. & Müller-Gärtner, H.W. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. *J Nucl Med*, 38: 1384-1386, 1997.

Henriksson, E., Kjellen, E., Wahlberg, P., Ohlsson, T., Wennerberg, J., Brun, E. 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer Res*, 27(4b), 2155-2159, 2007.

Herlidou, S., Rolland, Y., Bansard, J. Y., Le Rumeur, E., de Certaines, J. D. Comparison of automated and visual texture analysis in MRI: characterization of normal and diseased skeletal muscle. *Magn Reson Imaging*, 17(9), 1393-1397, 1999.

Heslin, M.J., Lewis, J.J., Woodruff, J.M., Brennan, M.F. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*, 4(5): p. 425-31, 1997.

Hocker, T. L., Singh, M. K., Tsao, H. Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: moving from the benchside to the bedside. *J Invest Dermatol*, 128(11), 2575-2595. doi:10.1038/jid.2008.226, 2008.

Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Urba, W. J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363(8), 711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466, 2010.

Hoekstra, C. J., Paglianiti, I., Hoekstra, O. S., Smit, E. F., Postmus, P. E., Teule, G. J., Lammertsma, A. A. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med*, 27(6), 731-743, 2000.

Indrayan, A. *Medical Biostatistics (Vol. 3): Chapman & Hall/CRC Press. Skript Praktikum für Fortgeschrittene, Institut für Kernphysik TU Darmstadt*, 2012.

Jiang G., Li, R.H., Sun, C., Liu, Y.Q., Zheng, J.N. Dacarbazine combined targeted therapy versus dacarbazine alone in patients with malignant melanoma: a meta-analysis. *PLoS One*, 11;9(12):e111920. doi: 10.1371/journal.pone.0111920. PMID: 25502446; PMCID: PMC4263472, 2014.

Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C. et. al. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/12. In R. K.-I. u. d. G. d. e. K. i. D. e.V. (Ed.), (Vol. 10. Ausgabe). Berlin, 2015.

Katalinic, A., Eisemann, N., Waldmann, A. Skin Cancer Screening in Germany: Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(38), 629-634. doi:10.3238/arztebl.2015.0629, 2015.

Katalinic, A. Update- Zahlen zu Hautkrebs in Deutschland. http://www.cancer-sh.de/aktuelles/Zahlen_Hautkrebs_2018a.pdf, 2018.

Keller, S. Hautkrebsrisiko senken. Retrieved from <https://www.tk.de/tk/draussen/haut-und-sonne/hautkrebsrisiko-senken/35816>, 2015.

Kelloff, G. J., Hoffman, J. M., Johnson, B., Scher, H. I., Siegel, B. A., Cheng, E. Y., Sullivan, D. C. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clinical Cancer Research*, 11(8), 2785, 2005.

Kim, E. E., Lee, M.-C., Inoue, T., Wong, W.-H. *Clinical PET: principles and applications*, Springer Science & Business Media, 2013.

Khurshid, Z., Ahmadzadehfar, H., Gaertner, F.C., Papp, L., Zsoter, N., Essler, M., Bundschuh, R.A. Role of textural heterogeneity parameters in patient selection for ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy via response prediction. *Oncotarget*, 9:33312-33321, 2018.
Klaus Wienhard, R. W., Wolf-D. Heiss. *PET. Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*. Berlin: Springer, 1989.

Krause, B.-J., Buck, A. & Schwaiger, M. *Nuklearmedizinische Onkologie: ecomed Medizin*, 2007.

Krebsgesellschaft. Schatten, Shirt und Sonnencreme. In H. M. f. S. u. I. Hessische Krebsgesellschaft e.V. (Ed.). Frankfurt, 2013.

Krensel, M., Schafer, I., Augustin, M. Cost-of-illness of melanoma in Europe - a systematic review of the published literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33:504-510, 2019.

Krug, B., Crott, R., Lonneux, M., Baurain, J.F., Pirson, A.S., Vander Borght, T. Role of PET in Initial Staging of Cutaneous Malignant Melanome: Systematic Review. *Radiology* 249 (3), 836-844, 2008.

Lapa, C., Werner, R.A., Schmid, J.S., Papp, L., Zsoter, N., Biko, J., Reiners, C., Herrmann, K., Buck, A.K., Bundschuh, R.A. Prognostic value of positron emission tomography-assessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl Med Biol*, 42:349-354, 2015.

Lau, C., Harpole Jr., D.H., Patz, E. Staging techniques for lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*, 10(4): S. 781-801, 2000.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Langversion 2.0, 2012.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Langversion 2.0, 2016.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Langversion 2.0, 2020.

Li ,R.H., Hou, X.Y., Yang, C.S., Liu, W.L., Tang, J.Q., Liu, Y.Q., Jiang, G. Temozolomide for Treating Malignant Melanoma. *J Coll Physicians Surg Pak*, 25(9):680-8. PMID: 26374366, 2015.

Long, G. V., Menzies, A. M., Nagrial, A. M., Haydu, L. E., Hamilton, A. L., Mann, G. J., Kefford, R. F. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 29(10), 1239-1246. doi:10.1200/jco.2010.32.4327, 2011.

Ma, C., Armstrong & A.W. Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2. *J Dermatolog Treat*, 25:401-408, 2014

Mai, R., Zhou, S., Zhong, W., Rong, S., Cong, Z., Li, Y., Zhang, G. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 6(29), 28502-28512. doi:10.18632/oncotarget.4375, 2015.

Mandelkern, M. A. Nuclear Techniques for Medical Imaging: Positron Emission Tomography, *Ann. Rev. Nucl. Part. Sci*, Band 45, Seite 205-254, 1995.

Marks, R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol*, 25:459-463, 2000.

Mathias, J. M., Tofts, P. S., Losseff, N. A. Texture analysis of spinal cord pathology in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*, 42(5), 929-935, 1999.

Mattonen, S. A., Palma, D. A., Haasbeek, C. J., Senan, S., Ward, A. D. Early prediction of tumor recurrence based on CT texture changes after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer. *Med Phys*, 41(3), 033502. doi:10.1118/1.4866219, 2014.

Mediso. Formula set for textural features used in PET delineation, 2013.

Meisetschläger, G. Dissertation: Systematischer Vergleich von Rekonstruktionsverfahren für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin, 2002.

Melcher, C. L. Scintillation Crystals for PET. *J Nucl Med*, 41, 1051–1055, 2000.

Menzies, A. M., Wilmott, J. S., Drummond, M., Lo, S., Lyle, M., Chan, M. M., Thomson, J.F., Guminski, A., Carlino, M.S., Scolyer, R.A., Kefford, R., Long, G. V. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer*, 121(21), 3826-3835. doi:10.1002/cncr.29586, 2015.

Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47(1), 207-214, 1981.

Miller, T. R. & Grigsby, P. W. (2002). Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(2), 353-359, 2002.

Mocellin, S., Lens, M. B., Pasquali, S., Pilati, P., & Chiarion Sileni, V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*(6), Cd008955. doi:10.1002/14651858.CD008955.pub2, 2013.

Mohnike, W. & Hör, G. *PET/CT-Atlas, Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik*. Heidelberg: Springer, 2006.

Moog, F., Kotzerke, J., Reske, S. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*, 40(9): S. 1407-13, 1999.

Nakajo, M., Jinguji, M., Nakabeppu, Y., Nakajo, M., Higashi, R., Fukukura, Y., Yoshiura, T. Texture analysis of 18F-FDG PET/CT to predict tumour response and prognosis of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. doi:10.1007/s00259-016-3506-2, 2016.

Nelson, D. A., Tan, T. T., Rabson, A. B., Anderson, D., Degenhardt, K., White, E. Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. *Genes Dev*, 18(17), 2095-2107. doi:10.1101/gad.1204904, 2004.

O, J. H., Lodge, M. A., Wahl, R. L. *Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0*. *Radiology*, 280(2), 576-584. doi:doi:10.1148/radiol.2016142043, 2016.

Orlhac, F., Nioche, C., Soussan, M., Buvat, I. Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. *J Nucl Med*, 58(3), 387-392. doi:10.2967/jnumed.116.181859, 2017.

Orlhac, F., Soussan, M., Maisonobe, J.-A., Garcia, C. A., 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*, 55(3), 414-422. doi:10.2967/jnumed.113.129858, 2014.

Palmer, H.E., Mukunyadzi, P., Cubreth, W., Thomas, J.R. Subgrouping and grading of soft-tissue sarcomas by fineneedle aspiration cytology: a histopathologic correlation study. *Diagn Cytopathol*, 24(5): p. 307-16, 2001.

Park, J. O., Lee, S. I., Song, S. Y., Kim, K., Kim, W. S., Jung, C. W., Park, K. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol*, 33(10), 533-537, 2003.

Park, S., Ha, S., Lee, S.-H., Paeng, J. C., Keam, B., Kim, T. M., Heo, D. S. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS One*, 13(1), e0189766. doi:10.1371/journal.pone.0189766, 2018.

Patel, S. P. & Woodman, S. E. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Design, Development and Therapy*, 5, 489-495. doi:10.2147/DDDT.S10945, 2011.

Payabvash, S., Meric, K., Cayci, Z. Differentiation of benign from malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer using PET/CT imaging. *Clin Imaging*, 40(1), 101-105. doi:10.1016/j.clinimag.2015.09.001, 2016.

Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., Cobb, M. H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*, 22(2), 153-183. doi:10.1210/edrv.22.2.0428, 2001.

Phelps, M., Hoffmann, E., Mullani, N., Ter-Pogossian, M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *Journal of nuclear medicine*, 16(3): S. 210-24, 1975.

Pineiro-Fiel, M., Moscoso, A., Pubul, V., Ruibal, A., Silva-Rodriguez, J.M, Aguiar, P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics*, 11, 380, 2021.

Plewig G., L. M., Burgdorf W.H.C., Hertl M., Ruzicka T. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Band 2 (Vol. 6.): Springer-Verlag, 2012.*

Plewig, G., Landthaler, M., Burgdorf, W., Hertl, M., Ruzicka T. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Band 2: Springer-Verlag, 2012.*

Puxeddu, E., Durante, C., Avenia, N., Filetti, S., Russo, D. Clinical implications of BRAF mutation in thyroid carcinoma. *Trends Endocrinol Metab*, 19(4), 138-145. doi:10.1016/j.tem.2007.12.003, 2008.

Pyka, T., Bundschuh, R. A., Andratschke, N., Mayer, B., Specht, H. M., Papp, L., Zsoter, N, Essler, M. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol*, 10, 100. doi:10.1186/s13014-015-0407-7, 2015.

Rahim, M. K., Kim, S. E., So, H., Kim, H. J., Cheon, G. J., Lee, E. S., Lee, D. S. Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. *Nucl Med Mol Imaging*, 48(1), 1-15. doi:10.1007/s13139-013-0260-2, 2014.

Reader, A., Visvikis, D., Erlandsson, K., Ott, R., Flower, M. Intercomparison of four reconstruction techniques for positron volume imaging with rotating planar detectors. *Phys-Med-Biol*, 43(4): S. 823-34, 1998.

Rogiers, A., Boekhout, A., Schwarze, J.K., Awada, G., Blank, C.U., Neyns, B. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Oncol*, 2019:5269062, 2019.

Rohaan, M.W., van den Berg, J.H., Kvistborg, P., Haanen, J.B.A.G. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J Immunother Cancer*, 6(1):102. doi: 10.1186/s40425-018-0391-1. PMID: 30285902; PMCID: PMC6171186, 2018.

Rohren, E. M., Turkington, T. G., Coleman, R. E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*, 231(2), 305-332. doi:10.1148/radiol.2312021185, 2004.

Saadani, H., van der Hiel, B., Aalbersberg, E.A., Zavrakidis, L., Haanen, J.B.A.G., Hoekstra, O.S., Boellard, R., Stokkel, M.P.M. Metabolic Biomarker based BRAFV600 Mutation Association and Prediction in Melanoma. *J Nucl Med*, 60, 1545-1552, 2019.

Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Robert, C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 390(10105), 1853-1862. doi:10.1016/s0140-6736(17)31601-x, 2017.

Schule, S. C., Eigentler, T. K., Garbe, C., la Fougere, C., Nikolaou, K., Pfannenber, C. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43(3), 482-488. doi:10.1007/s00259-015-3187-2, 2016.

Soret, M., Bacharach, S. L., Buvat, I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 48(6), 932-945. doi:10.2967/jnumed.106.035774, 2007.

Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., Ribas, A. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 366(8), 707-714. doi:10.1056/NEJMoa1112302, 2012.

Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Neuhoff, A. W., Wahl, R. L. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, 213(2), 521-525. doi:10.1148/radiology.213.2.r99nv37521, 1999.

Tixier, F., Hatt, M., Valla, C., Fleury, V., Lamour, C., Ezzouhri, S., Le Rest, C. C. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 55(8), 1235-1241. doi:10.2967/jnumed.113.133389, 2014.

Tixier, F., Le Rest, C. C., Hatt, M., Albarghach, N., Pradier, O., Metges, J. P., Corcos, L., Visvikis, D. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*, 52(3), 369-378. doi:10.2967/jnumed.110.082404, 2011.

Tong, S., Alessio, A. M., Kinahan, P. E. Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges. *Imaging Med*, 2(5), 529-545. doi:10.2217/iim.10.49, 2010.

Topalian, S. L., Drake, C. G., Pardoll, D. M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*, 24(2), 207-212. doi:10.1016/j.coi.2011.12.009, 2012.

Tsai, J., Lee, J. T., Wang, W., Zhang, J., Cho, H., Mamo, S., Bollag, G. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(8), 3041-3046. doi:10.1073/pnas.0711741105, 2008.

Urban, D. Logit Analyse. Stuttgart: Lucius & Lucius, 1998.

Urban, D. & Mayerl, J., Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung. Wiesbaden: VS Verlag, 2006.

Van de Wiele, C., Kruse, V., Smeets, P., Sathekge, M., Maes, A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(2), 290-301. doi:10.1007/s00259-012-2280-z, 2013.

Vees, H., Senthamizhchelvan, S., Mirabell, R., Weber, D.C., Ratib, O., Zaidi, H. Assessment of various strategies for 18F-FET PET-guided delineation of target volumes in high- grade glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36:182-193, 2009.

Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y., Lodge, M. A. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50, Suppl 1, 122S-150S. doi:10.2967/jnumed.108.057307, 2009.

Warburg, O., Wind, F., Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *The Journal of General Physiology*, 8(6), 519-530, 1927.

Weber, W. A., Ziegler, S. I., Thodtman, R., Hanauske, A. R., Schwaiger, M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med*, 40(11), 1771-1777, 1999.

Weber, W., Avril, N., Schwaiger, M. "Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology" *Strahlenther Onkol*, 175(8): S. 356-73, 1999.

Werner, R.A., Ilhan, H., Lehner, S., Papp, L., Zsoter, N., Schatka, I., Muegge, D.O., Javadi, M.S., Higuchi, T., Buck, A., K., Bartenstein, P., Bengel, F., Essler, M., Lapa, C., Bundschuh, R.A. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol*, 2018.

Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W.D. PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-emissionstomographie, Springer-Verlag, 2013.

Wolf, I. & Seger, R. The mitogen-activated protein kinase signaling cascade: from bench to bedside. *Isr Med Assoc J*, 4(8), 641-647, 2002.

Xing, Y., Bronstein, Y., Ross, M. I., Askew, R. L., Lee, J. E., Gershenwald, J. E., Cormier, J. N. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 103(2), 129-142. doi:10.1093/jnci/djq455, 2011.