

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Uniklinik Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. David Maintz

Prädiktion des KRAS-Mutationsstatus beim nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinom mittels radiomischer Bildanalyse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lars Lotter-Becker

promoviert am 12. November 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Persigehl
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Thomas

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit aus dem Fallarchiv des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik erstellt. Die Auswahl geeigneter Patienten wurde von Herr Priv.-Doz. Dr. Simon Lennartz unterstützt und überprüft.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit von der Data Science Group des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln von Frau Dr. Liliana Lourenco Caldeira und Frau Dr. Mirjam Schöneck.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den (13.01.2026)

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Persigehl, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Simon Lennartz für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Projektleiter.

Ferner danke ich Frau Dr. Mirjam Schöneck und Frau Dr. Liliana Lourenco Caldeira für ihren kritischen Diskurs und die Erstellung und Überlassung notwendiger Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie, für ihre unglaublich motivierende Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Epidemiologie und Pathogenese des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	10
2.2 Klassifikation des Bronchialkarzinoms	12
2.3 Bildgebende Diagnostik des Bronchialkarzinoms	16
2.3.1. Bildgebende Staging-Untersuchungen	16
2.3.2. Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme	17
2.3.3. Technische Grundlagen der Computertomographie	18
2.3.4. CT im Rahmen des Bronchialkarzinom-Screenings	19
2.3.5. CT im Rahmen des Bronchialkarzinom-Stagings	22
2.3.6. Technische Grundlagen der 18-F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT)	22
2.3.7. Dual-Energy-Computertomographie (DECT)	27
2.3.8. Technische Grundlagen der Dual-Energy-CT	27
2.3.9. Dual-Energy CT zur Charakterisierung maligner Lungenläsionen	30
2.3.10. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	31
2.3.11. Magnetresonanztomographie im Rahmen des Bronchialkarzinom-Stagings	33
2.4 Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen des Bronchialkarzinoms	35
2.4.1. Bronchoskopie und Nadelaspirationsverfahren	35
2.4.2. Transthorakale Lungenbiopsie	36
2.4.3. Videoassistierte Thorakoskopie	37
2.5 Biologische Heterogenität des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms und therapeutische Implikationen bei KRAS-Mutation	38
2.5.1. Genetische Grundlagen der KRAS-Mutation	40
2.5.2. Therapeutische Implikationen eines postiven KRAS-Mutationsstatus	44
2.6 Radiomic/Radiogenomic beim Bronchialkarzinom	45
2.6.1. Grundlagen der Radiomic/Radiogenomic	45
2.6.2. Mutationsprädiktion durch Radiomics/Radiogenomics beim NSCLC	49

2.7	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	50
3.	MATERIAL UND METHODEN	51
3.1	Ethikvotum	51
3.2	Patienteneinschluss	51
3.3	Bildakquisition	53
3.4	Segmentierung	54
3.5	Präprozessierung und Merkmalsextraktion	55
3.6	Mermalsauswahl und Ranking	57
3.7	Modellbasierte Mutationsprädiktion (Classification)	60
3.8	Stratifizierte Datenaufteilung	62
3.9	Subgruppenanalyse	64
4.	ERGEBNISSE	66
4.1	Patienten	66
4.2	Vergleich der Datensätze und statistische Analyse	68
4.2.1.	Parameter der Merkmalsextraktion	68
4.3	Ergebnisse der Feature-Testung	69
4.4	Modellbasierte Mutationsprädiktion	71
5.	DISKUSSION	74
5.1	Erreichte Prädiktionsgenauigkeit und Vergleich mit Vorstudien	74
5.2	Kohortengröße und Datenheterogenität als limitierende Faktoren des prädiktiven Modells	77
5.2.1.	Heterogenität bei Karzinomen	78
5.2.2.	Heterogenität bei CT-Scannern und Rekonstruktionsparametern	79
5.3	Methodische Limitationen von Radiomics	81
5.4	Schlussfolgerung	82

6.	LITERATURVERZEICHNIS	83
7.	ANHANG	94
7.1	Abbildungsverzeichnis	94
7.2	Tabellenverzeichnis	96

Abkürzungsverzeichnis

- AUC: Area under the Curve
CCD: Charge-coupled device
cCT: Schädel-Computertomographie
CT: Computertomographie
CV: Crossvalidation
cMRT: Schädel-Magnetresonanztomographie
DECT: Dual-Energy-Computertomographie
DNA: Deoxyribonucleic acid
EBUS: Endobronchialer Ultraschall
EGF: Epidermal growth factor
EGFR: Epidermal growth factor receptor
ERK: Extrazelluläre [signal]regulatorische Kinase
EUS-FNA: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration
Et. al.: et alia
FDG: Fluorodeoxyglucose
GAP: GTPase-aktivierendes Protein
GDP: Guanosindiphosphat
GEF: Guanine [nucleotide] exchange factor
GLCM: Graustufen-Co-Occurrence-Matrix
GLDM: Graustufenabhängigkeitsmatrix
GLSZM: Graustufen-Größen-Zone
GTP: Glutamyltranspeptidase
HF-Impuls: Hochfrequenz-Impuls
HU: Hounsfield unit
HVR: Hypervariable Region
IC: Iodkonzentration
IRA: Iodine related attenuation
IT: Information Technology
KI: Künstliche Intelligenz
k-NN: „k-Nearest Neighbors“
KM: Kontrastmittel
KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
Lung-RADS: Lung Imaging Reporting and Data System
MEK: Mitochondriale Adenyl-/extrazelluläre (signal-)regulierte Kinase
ML: Machine learning
MPP: Median of positive Pixel

MRT: Magnetresonanztomographie
mRMR: Minimum redundancy feature selection
MSCT: Mehrschicht- [Multischnitt-] Spiralcomputertomografie
M-Status: Metastasierungsstatus
mSv: Millisievert
NSCLC: Non-small cell lung cancer
N-Status: Lymphknotenstatus
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
RAF: Ras-activated factor
RAS: Rat sarcoma [A] [Proto-Onkogen]
RFE: Recursive feature elimination
RNA: Ribonucleic acid
ROI: Region of interest
SCLC: Small cell lung cancer
SNR: Singal-to-Noise Ratio
SOS: Son of Sevenless
SPECT: Singel-Photonenemissions-Computertomografie
StrlSchG: Strahlenschutzgesetz
SUVmax: Maxima standardized uptake value
TBNA: Transbronchiale Nadelaspiration
TE: Time to echo
TNM: T = Primärtumor; N = Lyphknoten; M = Fernmetastasen
TR: Time to repetition
T-Stadium: Tumorstadium
TTLB: Transthorakale Lungenbiopsie
UFC-Detektor: Ultra Fast Ceramic Detektor
UPP: Uniformity of positive Pixel
VATS: videoassistierte Thorakoskopie
VOI: Volume of Interest

1. Zusammenfassung

Das Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) ist eine häufig vorkommende Mutation bei nicht-kleinzeligem Lungenkrebs (NSCLC) und beeinflusst das Fortschreiten der Krankheit sowie die Therapiestrategie. In dieser Studie wurde eine Pipeline für maschinelles Lernen (ML) auf radiologische Bildmerkmale angewendet, die aus internen CT-Bildern aus dem Archiv der Uniklinik Köln extrahiert wurden, mit dem Ziel KRAS-Mutationen bei NSCLC-Patienten zu identifizieren.

Zunächst wurden zwei separate Datensätze gebildet und mit statistischen Tests und Techniken zur Dimensionalitätsreduktion analysiert. Anschließend wurde die vorgeschlagene ML-Pipeline auf beide Datensätze angewandt, wobei eine fünffache Kreuzvalidierung auf dem Trainingssatz (70/30-Train/Test-Split) durchgeführt wurde, bevor sie auf dem anderen Datensatz validiert wurde.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die radiologischen Merkmale zwischen den beiden Datensätzen signifikant unterscheiden (Mann-Whitney-U-Test, p-Wert<0,05), obwohl die Methoden zur Merkmalsextraktion identisch sind, was darauf hindeutet, dass eine erfolgreiche Übertragbarkeit des Modells schwierig zu erreichen sein könnte. Dies wurde bei den externen Tests deutlich (externer F1-Score=0,38). Oversampling- und Undersampling-Techniken wurden angewandt, um die positiven und negativen KRAS-Fälle auszugleichen, aber sie halfen nicht, eine bessere Klassifizierung des Vorhandenseins von KRAS-Mutationen zu erreichen. Im Allgemeinen ist die Genauigkeit der KRAS-Vorhersage aufgrund der nur mäßigen Ergebnisse (höchster Test F1-Score=0,62) für die klinische Anwendung nicht ausreichend.

In zukünftigen Arbeiten könnte die Komplexität der KRAS-Mutation untersucht werden, da Submutationen im Behandlungsprozess eine Rolle zu spielen scheinen. Größere multizentrische Datensätze mit ausgeglichenem Tumorstadium (T-Stadium), einschließlich Multiscanner-Datensätzen, scheinen für die Erstellung robuster Vorhersagemodelle erforderlich zu sein.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie und Pathogenese des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Mit ca. 1,8 Millionen dokumentierten Todesfällen pro Jahr ist das Bronchialkarzinom weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache mit ca. 18,0% aller Krebstode.¹ Jährlich kommt es in der Bundesrepublik Deutschland nach der letzten veröffentlichten Schätzungen des Robert Koch-Instituts Berlin für das Jahr 2019 zu etwa 59.221 Neuerkrankungen, davon etwa 35.675 Männer und 23.546 Frauen.² Das Bronchialkarzinom ist damit nach Prostatakrebs bei Männern und Brustkrebs bei Frauen die zweithäufigste Krebsart. Bei Frauen hat das Bronchialkarzinom in Deutschland sowie weltweit nach dem Mammakarzinom und dem Colonkarzinom die 3.-höchste Inzidenz und ist die 2.-häufigste Krebstodesursache. Beim Mann ist es die häufigste krebsbedingte Todesursache und hat nach dem Prostata-CA die 2.-höchste Inzidenz.¹⁻³

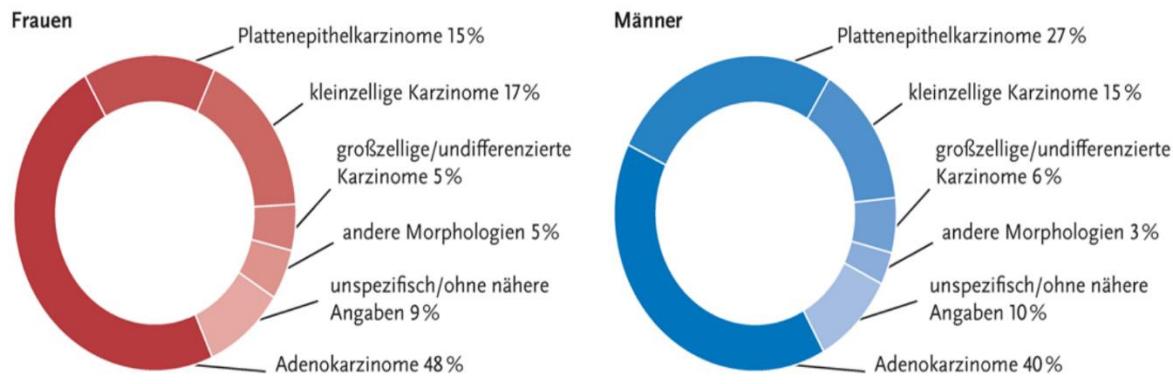
Das Rauchen stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Bronchialkarzinom dar. Es sind über 7.000 Chemikalien im Tabakrauch bekannt, davon sind mehr als 250 Toxine gesichert krebserregend. Dazu gehören polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs), Cadmium und Beryllium (toxische Metalle), Cyanwasserstoff, Kohlenmonoxid und Ammoniak.³ Weitere kausale Faktoren bestehen in der Exposition gegenüber kanzerogenen Chemikalien wie Radon, Asbest, Arsen sowie Feinstaub.⁴

Außerdem kann eine genetische Prädisposition der Entstehung des Bronchialkarzinoms zugrunde liegen.

Die beispielsweise in Tabakrauch enthaltenen Schadstoffe schädigen dabei die Zellen des respiratorischen Epithels. Im Laufe der Zeit wird die Mutationsrate durch den andauernden epithelialen Reparaturbedarf und die erhöhte Zellteilungsrate gesteigert. Schließlich gelingt es den körpereigenen Reparaturmechanismen nicht mehr diese Schäden auszugleichen.⁵

Bei dieser Kanzerogenese des NSCLC entstehen dann durch unkontrollierte Zellteilung lokalisierte Tumorherde bzw. -knoten.⁶

Die folgende Abbildung des Robert-Koch-Instituts gibt die Verteilung der Lungentumoren nach Geschlecht und histologischem Typ wieder.



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abb. 1: Verteilung der histologischen NSCLC-Subtypen nach Geschlecht ²

Im Hinblick auf die histologischen Subtypen des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wird der häufigste Subtyp, das Adenokarzinom, in Deutschland, in ca. 40% der Fälle diagnostiziert. Rund 25% entfallen auf das Plattenepithelkarzinom, knapp 20% auf das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC). Bei weiteren ca. 10% der Tumore ist eine sichere histologische Zuordnung nicht möglich.

Das pulmonale Adenokarzinom entsteht meist in peripheren Lungenabschnitten durch unkontrollierte Zellteilung glandulärer Zellen des Bronchialepithels und lässt sich seinerseits in verschiedene Subtypen unterteilen. Einige hiervon, wie beispielsweise das invasiv muzinöse und das solide Adenokarzinom der Lunge produzieren Muzin, während andere Varianten, wie das lepidische Adenokarzinom der Lunge keine Schleimproduktion aufweisen.⁵ Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom, der zweithäufigsten Unterformen des NSCLC, weist das Adenokarzinom ein langsameres Wachstum auf und wird durchschnittlich in früheren Tumorstadien diagnostiziert.⁷

Der kleinzellige Typ (SCLC) wird, wegen der charakteristischen kleinen spindelförmigen Tumorzellen mit hyperchromatischem Zellkern bei wenig Zytoplasma, auch als Haferzellkarzinom oder „Oat Cell Carcinoma“ bezeichnet. Die Zellen liegen meist einzeln oder im lockeren Zellverband. Immunhistochemisch zeichnen sie sich u.a. durch die Expression von Creatinkinase 7 und 18 aus. Der Zellteilungszyklus ist schneller als der des NSCLC, was insgesamt eine schlechtere Prognose bedingt. Außerdem typisch sind eine zentrale Lage innerhalb der Lunge und das Auftreten paraneoplastischer Syndrome durch ektope Hormonausschüttung.⁸

Abbildung 2 gibt eine schematische Übersicht der Entstehung von Adenokarzinomen (der häufigsten Unterform des NSCLC) und des SCLC aus Zellen des respiratorischen Epithels.

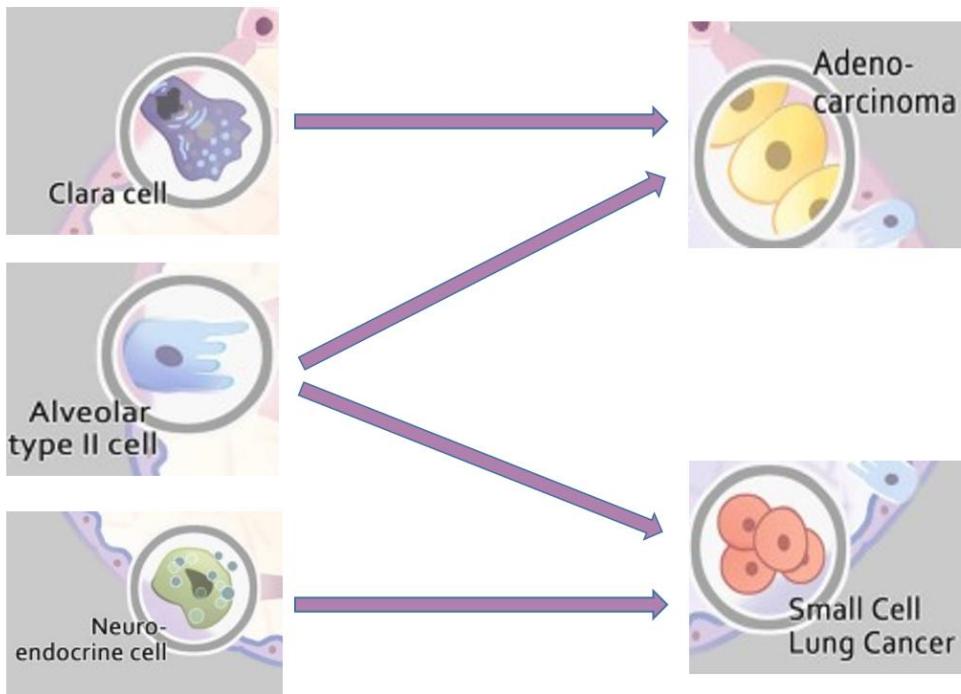


Abb. 2: Entstehung des Adenokarzinoms (NSCLC) und SCLC aus Zellen des respiratorischen Epithels⁹

Aus neuroendokrinen Zellen entwickeln sich SCLC, aus Clara-Zellen entstehen Adenokarzinome. Alveolarzellen Typ II können sowohl SCLC als auch Adenokarzinom hervorbringen. Hierbei ist ergänzend anzumerken, dass sowohl histologische Mischpopulationen aus Adenokarzinom-Zellen als NSCLC und SCLC-Zellen, als auch die sekundäre Transformation von Adenokarzinomen zu einem SCLC in der Literatur beschrieben wurden.⁹

2.2 Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Die Klassifikation der Tumoren und ihr Ausbreitungsgrad stellen ein zentrales Instrument in der Diagnose und Behandlung von Lungenkarzinomen dar. Den bei der Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms getroffenen Entscheidungen liegt die klinische Klassifikation der Tumoren anhand ihrer Ausbreitung zugrunde. Betrachtet werden lokale, regionale und Tumorstreuung fernab der primären Lokalisation.

Diese sogenannte TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms ist somit ein zentrales Element in der Diagnose und Behandlung des Bronchialkarzinoms (T = Primärtumor; N = Lymphknoten; M = Fernmetastasen).

Die T-Kategorie beschreibt den Primärtumor in seiner lokalen Ausdehnung. Hierbei werden, entsprechend der Einteilung der 9. Version für Bronchialkarzinom des American joint committee on cancer (AJCC), insgesamt 12 verschiedene Kategorien für das NSCLC unterschieden. Diese werden in der folgenden Tabelle (Tab.1) dargestellt:

Tab. 1: Die T-Klassifikation^{11,12}

T-Kategorie	Erläuterung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ
T1mi	minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil
T1a	Tumor bis einschließlich 1 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 1 cm und bis einschließlich 2 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 2 cm und bis einschließlich 3 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina • Tumor infiltriert viszerale Pleura

	<ul style="list-style-type: none"> assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
T2a	Tumor bis einschließlich 4 cm
T2b	Tumor mehr als 4 cm und bis einschließlich 5 cm
T3	Tumor mehr als 5 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus,
T4	Tumor größer als 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Der Status der regionären Lymphknoten wird durch die N-Kategorie beschrieben. Beim Bronchialkarzinom werden hierbei die intrathorakalen, die supraklavikulären sowie die Skalenuslymphknoten bewertet. Die Tumorstreuung in alle sonstigen Lymphknotenstationen wird demgegenüber als Fernmetastasen klassifiziert. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die N-Klassifikation des Bronchialkarzinoms.¹⁰

Tab. 2: Die N-Kategorie¹³

N-Kategorie	Erläuterung
Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)

N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

In Fällen mit sogenannter Mikrometastasierung, also Lymphknotenmetastasen, die eine Größe von mehr als 0,2cm nicht überschreiten, kann die zusätzliche Kennzeichnung durch die Hinzufügung eines „(mi)“, z.B. pN1(mi) oder pN2(mi) erfolgen.

Die M-Kategorie beschreibt den Fernmetastasen- Status.

Tab. 3: Die M-Kategorie ¹⁴

M-Kategorie	Erläuterung
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)
M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Ergänzend wird bei der Kategorie M1b die Lokalisation der Metastase als Kürzel mit angebenden:

- Pulmonal: PUL
- Ossär: OSS
- Hepatisch: HEP
- Hirn: BRA
- Lymphknoten, die nicht zu den regionären Lymphknoten zählen: LYM
- Knochenmark: MAR
- Pleural/Perikardial: PLE

- Peritoneal: PER
- Adrenal: ADR
- Hautmetastasen: SKI
- Andere Lokalisationen: OTH

Pleurale oder perikardiale Ergüsse werden in der Regel als M1a klassifiziert, da der Großteil pleuraler oder perikardialer Ergüsse durch den Tumor bedingt werden und Tumorzellen enthalten. In Einzelfällen können jedoch mikroskopische Untersuchungen des Pleura- oder Perikardergusses wiederholt auf Tumorzellen negativ bleiben. Ist die Ergussflüssigkeit nicht blutig und es entwickelt sich kein Exsudat sollte eine in der klinischen Beurteilung eine M0 Klassifizierung erfolgen.

Die TNM-Klassifikation gilt für alle nicht-kleinzelligen Karzinome der Lunge und der zentralen Bronchien. Sie erleichtert den Vergleich von Ergebnissen klinischer Studien und die Auswertung von Registern.

Demgegenüber ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinoms die TNM-Klassifikation nur bedingt geeignet. Man spricht hier stattdessen von "Limited Stage" (LS-SCLC), bei der sich die Ausdehnung auf eine Lungenhälfte und angrenzende Lymphknoten beschränkt, beziehungsweise von "Extensive Stage" (ES-SCLC), wenn der Tumor weiter ausgebreitet ist.¹⁰

2.3 Bildgebende Diagnostik des Bronchialkarzinoms

2.3.1. Bildgebende Staging-Untersuchungen

In der Diagnostik des Lungenkarzinoms kommen drei Verfahren, die jeweils mit ionisierender Strahlung arbeiten, im klinischen Alltag zum Einsatz. Die Thoraxübersichtsaufnahme, die Computertomographie (CT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Letztere wird üblicherweise mit der CT in einem (PET/CT)-Gerät kombiniert verwendet.

Eine weitere Methode von zentralem Stellenwert ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die ohne ionisierende Strahlung erfolgt. Gleches gilt für die seltener und ergänzend zum Einsatz kommende Thoraxsonographie. Diese beiden Verfahren werden im Rahmen der Staging-Diagnostik des Lungenkarzinoms für spezielle Fragestellungen, wie beispielsweise Hirnmetastasen, Sulcus-superior Tumoren, Beurteilung einer möglichen Infiltration von Brustwand oder Mediastinum etabliert.

Grundsätzlich gilt das bildgebende Untersuchungen unter Verwendung von ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlen, radioaktive Isotope) nur bei Patienten durchgeführt werden, wenn ein im Strahlenschutz entsprechend fachkundiger Arzt vor der Untersuchung die rechtfertigende Indikation für den Einsatz ionisierender Strahlung nach § 83 des Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG) bestätigt hat. Dies beinhaltet insbesondere die Prüfung, dass der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

Besteht der Verdacht auf ein Lungenkarzinom mit Therapieoption sollen laut Leitlinie folgende bildgebenden Staging-Untersuchungen durchgeführt werden:

Initial sollte ein Diagnostisches CT des Thorax und Abdomen (Oberbauch und Becken) mit Kontrastmittel durchgeführt werden.

Bei kurativer Behandlungsintention im klinischen Stadium IB–IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT des Gehirns und Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. Falls aus medizinischen Gründen, z. B. diabetischer Stoffwechselleid, eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT indiziert.¹⁰

2.3.2. Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme

Bei Thoraxerkrankungen ist generell die konventionelle Röntgen-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen (p.a. und latearl) das am häufigsten eingesetzte, initiale radiologische Verfahren. Damit werden Bronchialkarzinome entweder als Zufallsbefund oder aufgrund unspezifischer Symptome wie Husten, Auswurf, Haemoptoe, Fieber, Schmerzen, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Leistungsknick und paraneoplastischer Symptome detektiert. Periphere Lungenkarzinome stellen sich, falls abgrenzbar, direkt als Rundherd oder Raumforderung dar. Zentrale Karzinome sind demgegenüber teils nur indirekt als Atelektase oder Mediastinalverbreiterung abgrenzbar. Mitunter kann auch ein (meist unilateraler) Pleuraerguss der einzige Hinweis auf ein Bronchialkarzinomkarzinom sein.¹⁰

Bei der Detektion eines symptomatischen Bronchialkarzinoms erreicht die konventionelle Röntgenbildgebung jedoch nur eine Sensitivität von 77-80%.¹⁵ Daher besteht die Basisdiagnostik des Bronchialkarzinom-Screenings meist aus einer Low-Dose-Computertomographie und/oder einer Bronchoskopie.

Wird im Rahmen des Screenings der V.a. Bronchialkarzinom gestellt, kommen im Rahmen des Stagings weitere Bildgebungen zum Einsatz. Hierbei sind drei Verfahren von zentralem Stellenwert. Die Computertomographie (CT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche überwiegend in Kombination mit der CT in einem Gerät eingesetzt wird (PET/CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Letztere ist bei der Detektion von Hirnmetastasen führend. Für spezielle Fragestellungen (z.B. Beurteilung einer möglichen Infiltration von Brustwand oder Mediastinum) kann neben der MRT, eine dedizierte Thoraxsonographie erfolgen.¹⁰

2.3.3. Technische Grundlagen der Computertomographie

Die Computertomographie (CT) hat sich bei vielen Pathologien als Goldstandard der diagnostischen Bildgebung durchgesetzt.¹⁶ Sowohl zur Beurteilung des Lungenparenchyms an sich, als auch bei der Detektion kleiner Lungenrundherde erweist sich das CT als sensitivster gegenüber der konventionellen Röntgenuntersuchung und des MRT.^{17, 18}

Die Computertomographie ermöglicht unter anderem eine axiale und überlagerungsfreie Darstellung der Körperschichten aus einem 3D-Rohdatensatz. Die zentrale Untersuchungseinheit eines CT-Geräts wird als Gantry bezeichnet und besteht grundsätzlich aus Röntgenquelle und Detektorring, welche sich gegenüberstehen und um die Patientenliege rotieren.

Während der Rotation werden aus dem Fokus der Röntgenröhre fächerartig Röntgenstrahlen emittiert, die auf den Untersuchungskörper treffen, diesen durchdringen und in abgeschwächter Form vom Detektor erfasst werden.

Für die Bildkonstruktion wird der sogenannte Schwächungskoeffizient aus dem Verhältnis von Primärintensität und Intensitätsschwächung durch das Untersuchungsobjekt ermittelt. Dieser ist somit abhängig von Dicke, Dichte sowie Ordnungszahl des Untersuchungsmediums.

Grundsätzlich wird für die Erstellung eines vollständigen Bildes, der darzustellende Körper aus möglichst vielen Richtungen bestrahlt und auf diese Weise eine Vielzahl verschiedener Schwächungskoeffizienten bestimmt, welche zusammen ein räumliches Schwächungsprofil ergeben. Bei modernen CT-Geräten entsendet die Röntgenröhre kontinuierlich aus 360° einen Fächerstrahl, dessen Signale permanent vom Detektor erfasst werden und deren Summation eine 3D-Gesamtprojektion ergibt.

Hierbei besteht die Hauptfunktion des Detektors darin, die analogen Signale der verschiedenen Röntgenintensitäten in elektrische Impulse und somit digitale Signale umzuwandeln. Im Anschluss erfolgt die Bildrekonstruktion durch computerbasierte Anwendung verschiedener mathematischer Funktionen an allen aus der Resorptionsanalyse der Strahlen entstehenden Projektionen (Fourier Transformation).

Dabei errechnet der Computer durch die Profile der verschiedenen Graustufen, welches die Differenzierung von Flächen hoher Dichte (bspw. Knochen oder Kontrastmittel) und Flächen geringer Dichte (bspw. Flüssigkeit oder Weichteile) ermöglicht. Darüber hinaus ist es möglich zwei- und dreidimensionale Rekonstruktionen in Form eines Querschnittsbildes zu erstellen, deren Schichtdicke variabel festgelegt werden kann.

Im Vergleich zum herkömmlichen Röntgenbild lassen sich so auch dichteähnliche Strukturen räumlich differenzieren und es kommt nicht zu Überlagerungseffekten.

Das CT-Bild erlaubt die exakte Messung von Größen und anatomische Zuordnung von Strukturen, da jeder Bildpunkt dreidimensional aufgenommen ist.

Die Anwendung verschiedener Berechnungsalgorithmen erlaubt die Variation des Bildkontrastes und somit eine Anpassung an das Untersuchungsziel.

Durch die Einführung der Spiral-CT und Verwendung mehrzeiliger Detektoren konnten im Rahmen der technischen Weiterentwicklung der Untersuchungstechnik die benötigte Scanzeit verkürzt und die Artefaktanfälligkeit reduziert werden. Bei heutzutage in der klinischen Praxis angewendeten Spiral-Computertomographen rotiert die Gantry unter kontinuierlichem Tischvorschub mit Hilfe der sogenannten Schleifringtechnik in einer helixförmigen Bewegung um die Körperlängsachse des Patienten.

Hierdurch ist es möglich in einer Atemanhaltphase (25-30 Sekunden) große Volumendatensätze zu akquirieren und dabei Doppelregistrierungen, sowie artifizielle Verschleierung oder Überspringung anatomischer Details zu vermeiden. Die Geschwindigkeit des Scanvorgangs konnte durch die Verwendung mehrzeiliger Detektoren weiter erhöht werden. Dabei sind die Detektoren nebeneinander in axialer Richtung angeordnet und ihre Signale werden während der Datenauswertung kombiniert.¹⁹

Vor der Entwicklung der Mehrzeilen-Computertomographie musste bei der Verwendung der Einzeilen-CT ein Kompromiss zwischen Scandauer und Auflösung eingegangen werden. Hierbei waren noch relativ große Kollimierungen (5-8 mm) nötig, um einen Thorax oder ein Abdomen in der Zeit einer physiologischen Atemphase darzustellen. Dieses Problem des Missverhältnisses zwischen axialer Auflösung und Auflösung in z-Richtung konnte durch die MSCT-Technik weitgehend gelöst werden²⁰. Die moderne Untersuchung mit bis zu 256- und 320-MSCT erlaubt, aufgrund der zusätzlich verkürzten Gantryrotationszeit mit bis zu 0,33 s, die Aufnahme ganzer Organsysteme in wenigen Sekunden.

Hierdurch wurde es unter anderem möglich, den Kontrastmittelbolus im Rahmen von Mehrphasenuntersuchungen (z.B. CT-Angiographie der Leber) besser auszunutzen.

Eine verkürzte Untersuchungszeit ist vor allem bei Patienten mit Polytrauma, Dyspnoe sowie bei unkooperativen Patienten, Kindern und bei der Darstellung des Herzens vorteilhaft.²¹

Ein Thoraxscan mit einer Länge von Durchschnittlich 35 cm kann mit einem modernen 124-Zeiler in weniger als 4 Sekunden durchgeführt werden und erreicht dabei eine theoretische minimale Schichtdicke von bis zu 0,6 mm.²²

Die CT ist sowohl für die Detektion (Screening) als auch für die Ausbreitungsdiagnostik des Bronchialkarzinoms (Staging) von zentralem Stellenwert.¹⁰

2.3.4. CT im Rahmen des Bronchialkarzinom-Screenings

Das CT ist die sensitivste bildgebende Methode, um ein Lungenkarzinom nachzuweisen. Demgegenüber ist die Spezifität geringer, da entzündliche Prozesse im Lungenparenchym teils nicht sicher differenziert werden können. Die radiologischen Merkmale eines Bronchialkarzinoms können ein breites Spektrum aufweisen, welches vom typischen

spikulierten Rundherd über glatt begrenzte Rundherde bis hin zu infiltrativen Prozessen reichen kann. Letztere können teilweise radiologisch nicht eindeutig von entzündlichen Infiltraten unterschieden werden. Die Spezifität der CT-Untersuchung steigt, wenn Merkmale eines malignen Prozesses vorliegen, wie beispielsweise die Infiltration benachbarter Strukturen oder ein Metastasennachweis.

Besteht bei einem Patienten durch unspezifische Symptome der fragliche Verdacht auf ein Bronchialkarzinom wird daher primär eine CT-Untersuchung mit niedriger Strahlenexposition ohne Kontrastmittel, auch „low-dose CT“ genannt, empfohlen. Bei normalem Habitus des Patienten sollte bei dieser Untersuchung eine effektive Strahlendosis von 1,3 mSv nicht überschritten werden. Dies reicht aus, um pulmonale Rundherde als Hochkontrastläsion im Lungenparenchym zu detektieren.

Werden im Rahmen eines solchen Screenings suspekte Läsionen gefunden oder besteht schon primär der dringende klinische Verdacht auf ein Lungenkarzinom, wird eine Volldosis-CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens in venöser Kontrastmittelphase zum Staging empfohlen. Diese eignet sich im Vergleich zur Niedrigdosis-CT besser, um Weichteilstrukturen, mediastinale Lymphknoten sowie Infiltration benachbarter Strukturen zu erkennen. Zusätzlich wird zur Steigerung der Spezifität die Kombination mit einer FDG-PET entsprechend der S3-Leitlinie empfohlen.¹⁰

Werden im Rahmen von CT-Untersuchungen, die aufgrund sonstiger Indikationen durchgeführt werden, inzidentelle Lungenrundherde nachgewiesen, können die sogenannten Fleischer-Kriterien oder die neueren Lung-RADS Kriterien das weitere Vorgehen vorgeben. Bei den Fleischner-Kriterien handelt es sich um einen Konsensus über das Management von Lungenläsionen, der im Jahr 2005 von der Fleischner Society erarbeitet wurde und fortwährend erneuert wird. Seither bestimmen die initiale Knotengröße, die Wachstumsrate sowie Risikofaktoren für Malignität das Ausmaß und Methodik des anschließenden diagnostischen Schemas. Beispielsweise wird bei inzidentell diagnostizierten, soliden Knoten einer Größe ≤ 6 Millimeter im Durchmesser in einer Routineuntersuchung und bei nicht-vorliegenden Risikofaktoren, von einer weiteren Nachkontrolle abgesehen. Liegt bei gleicher Knotengröße jedoch ein anamnestisches Hochrisikoprofil vor, wird eine Folgeuntersuchung nach 12 Monaten empfohlen. Als weitere Beispiele erfordern Knoten zwischen 6 und 8 Millimetern im Durchmesser zwei Folgeuntersuchungen über einen Zeitraum von 24 Monaten. Bei Knoten ab einer Größe von 8 mm wird nach 3 Monaten die biotische Gewinnung von Tumorgewebe oder eine ergänzende FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen der Fleischner Society zum diagnostischen Management pulmonaler Rundherde geben die Tabellen 4 und 5:

Tab. 4: Empfehlungen der Fleischner Society 2017, solide Rundherde; niedriges Risiko vs. hohes Risiko²³

Empfehlungen 2017 – Solide Rundherde		
	niedriges Risiko:	hohes Risiko:
solitär:		
< 6 mm:	- kein Follow-Up	- CT nach 12 Monaten optional
6 - 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten
> 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3 Monaten/PET/Biopsie erwägen	siehe niedriges Risiko
multiple:		
< 6 mm:	- kein Follow-Up	- Follow-Up-CT nach 12 Monaten optional
6 - 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten
> 8 mm:	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weiteres Follow-Up nach 18-24 Monaten erwägen	- Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz weiteres CT nach 18-24 Monaten

Tab.5: Empfehlungen der Fleischner Society 2017 für, subsolide Rundherde²³

Empfehlungen 2017 – Subsolide Rundherde		
solitär, rein subsolide:	solitär, teilsolide:	multiple, subsolide:
- < 6 mm: kein Follow-Up-CT	- < 6 mm: kein Follow-Up-CT	- < 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei unverändertem Befund CT nach 2 und 4 Jahren erwägen
- ≥ 6 mm: initiales Follow-Up-CT nach 6-12 Monaten, dann CT alle 2 Jahre für insgesamt 5 Jahre	- ≥ 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, bei Befundpersistenz und solider Komponente < 6 mm jährliche CT-Kontrollen für 5 Jahre	- ≥ 6 mm: Follow-Up-CT nach 3-6 Monaten, weitere Diagnostik basierend auf Risikoprofil des dominanten Nodulus

2.3.5. CT im Rahmen des Bronchialkarzinom-Stangings

Sofern keine Kontraindikationen bestehen, wird im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Lungenkarzinom-Patienten eine CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens in venöser Kontrastmittelphase, welche 50 Sekunden nach Bolustracking in der Aorta descendens gefahren wird. Hierbei beträgt der Schwellenwert bei dem die Bildgebung gestartet wird ca. 50 HU.

Mit dieser Bildgebung von Thorax und Abdomen wird ein Großteil der häufigen Metastasierungsorte des Bronchialkarzinoms abgedeckt. Hierzu zählen u.a. lokoregionäre Lymphknoten sowie Metastasen in Leber, Nebennieren und der Lunge selbst.

Als diagnostische Lücke dieser Untersuchung verbleiben Hirnmetastasen, Knochenmetastasen sowie zum Teil auch unspezifischen Lymphknotenmetastasen für die jeweils geringere Sensitivität besteht.

Diese drei Arten von Metastasen sind zwar auch in der CT-Untersuchung detektierbar, jedoch ist die Sensitivität insbesondere bei kleinen Läsionen relativ gering. Beispielsweise von Knochenmetastasen ohne Destruktion der Knochen-Cortikalis. Darüber hinaus werden Schädel, Halswirbelsäule und Appendikularskelett routinemäßig nicht miterfasst. Hierfür ist eine Ganzkörperbildgebung erforderlich. Diese erfolgt vor einem möglichen Einsatz lokaler Verfahren wie Operation oder Strahlentherapie, ggf. in multimodalen Therapiekonzepten, mittels FDG-PET/CT.

Zum Ausschluss von Hirnmetastasen wird in Deutschland bei vermutetem oder nachgewiesenem Bronchialkarzinom und bestehender Therapieoption eine MRT-Untersuchung des Schädels empfohlen, auch wenn keine neurologischen Symptome bestehen.¹⁰.

In einer für diese Empfehlung mit ausschlaggebenden Metaanalyse von Li et. al., wies die cMRT mit ca. 77% eine deutlich höhere Sensitivität für Hirnmetastasen auf als die cCT (im Rahmen der FDG-PET/CT) mit ca. 21%.²⁴

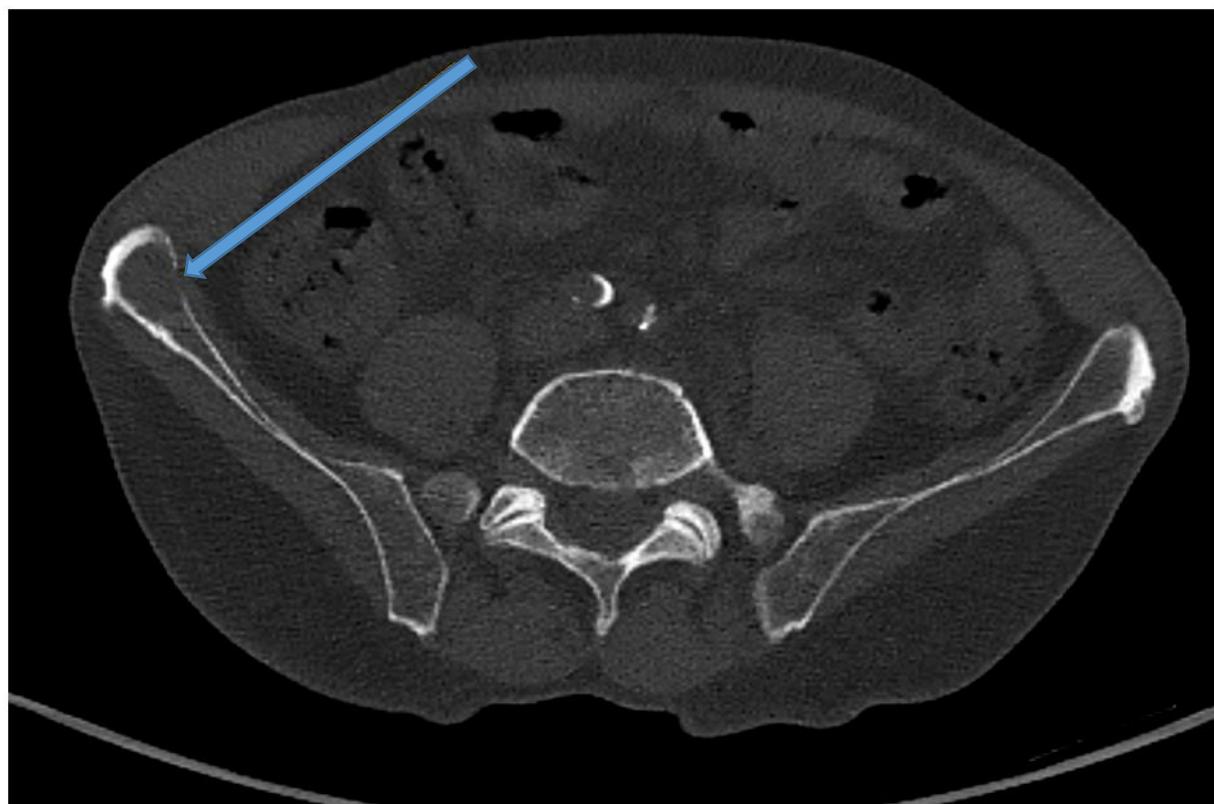
2.3.6. Technische Grundlagen der 18-F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT)

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden radioaktiv markierte Biomoleküle (Tracer) eingesetzt, deren Verteilung im menschlichen Körper mit einer PET-Kamera aufgezeichnet werden kann. F18-Desoxyglukose (FDG), ein mit radioaktivem Fluor markiertes Zuckermolekül, wird bis zu einer bestimmten Stufe wie normaler Zucker verstoffwechselt. Die moderne, integrierte PET/CT kombiniert die hohe Sensitivität eines PET-Vollringscanners mit der sehr guten morphologischen Auflösung der CT.

Die Anwendbarkeit von FDG in der Krebsdiagnostik basiert auf der Tatsache, dass Krebszellen, deren Wachstum entreguliert ist, im Vergleich zu gesunden Zellen einen deutlich erhöhten Glukose-Metabolismus aufweisen. Das FDG reichert sich in den „entarteten“ Krebszellen verstärkt an. Im späteren PET-Bild hebt sich der Tumor dadurch vom umliegenden, gesunden Gewebe ab¹⁰.

Hauptvorteile der metabolischen FDG-PET gegenüber morphologischem CT, sind die höhere Empfindlichkeit, insbesondere gegenüber Knochenläsionen und die bessere Differenzierbarkeit kleiner mediastinaler Lymphknotenmetastasen.²⁵

Abbildung 3 zeigt eine osteolytische Knochenmetastase des rechten Os iliums bei einem an NSCLC erkrankten Patienten im CT- (oben) und FDG-PET/CT-Bild.



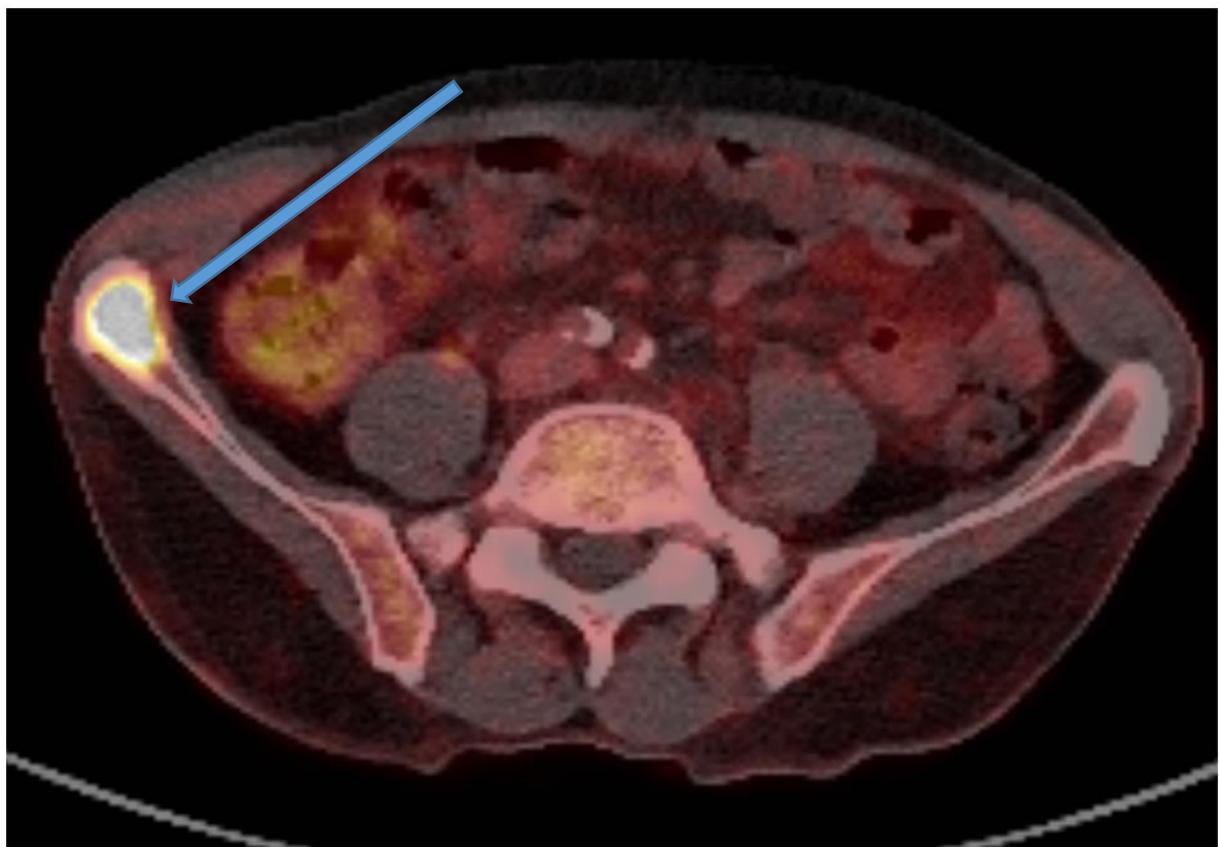


Abb. 3: Knochenmetastase eines NSCLC im rechte OS ilium, im konventionellen CT und im FDG-PET/CT. Der Pfeil markiert die Läsion mit beginnender osteolytischer Destruktion der medialen Kortikalis. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln. Die in der morphologischen CT-Untersuchung schwer detektierbare Knochenläsion ist in der FDG-PET sicher abgrenzbar und als Knochenmetastase zu diagnostizieren.

Der Beispieldfall verdeutlicht exemplarisch die Effektivität des FDG-PET/CT bei der Detektion von Knochenmetastasen. Zwar ist die osteolytische Läsion in dem vorliegenden CT-Bild durch die partielle Arrosion der angrenzenden Kortikalis und lokal aufgehobene Knocheninnenstruktur erkennbar, jedoch wird deutlich das mitunter noch subtilere Knochenmetastasen selbst erfahrenen Untersuchern entgehen könnten.

Eine Metaanalyse von 17 Studien zeigte, dass die vom FDG-PET/CT erreichte gepoolte Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Knochenmetastasen beim NSCLC 92 % bzw. 98% beträgt. Damit ist diese Methode nicht nur der konventionellen CT sondern auch anderen alternativen Methoden, wie der Knochenszintigraphie mit einer Sensitivität: 86% und Spezifität: 88% überlegen.²⁶

Auch bei der Detektion von Nebennierenmetastasen, die beim Bronchialkarzinom häufig sind, ist die FDG PET/CT eine sehr nützliche Methode und der konventionellen CT-Bildgebung bei der Differenzierung von benignen und malignen Nebennierenläsionen ohne Lipidanteile überlegen.²⁷ Die frühzeitige Erkennung von Nebennierenmetastasen ist von entscheidender

Bedeutung, da die Resektion einer Oligometastase der Nebenniere bei NSCLC nachweislich das langfristige krankheitsfreie Überleben verbessert²⁸.

Neben ihrer Bedeutung bei der Ermittlung des M-Status hat die PET/CT auch Vorteile bei der Beurteilung des T- und N-Stadiums. So konnte in Studien gezeigt werden, dass das integrierte FDG-PET/CT-Bilder im Vergleich zu morphologischen CT-Bildern bei der Beurteilung des mediastinalen Lymphknotenstatus (N-Status) sowie der räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase von Tumorgewebe zu unterscheiden (T-Stadium) sensitiver ist.^{29, 30, 31} Abbildung 4 verdeutlicht die erleichterte Identifizierbarkeit von mediastinalen Lymphknotenmetastasen der FDG-PET/CT im Vergleich zur morphologischen CT.

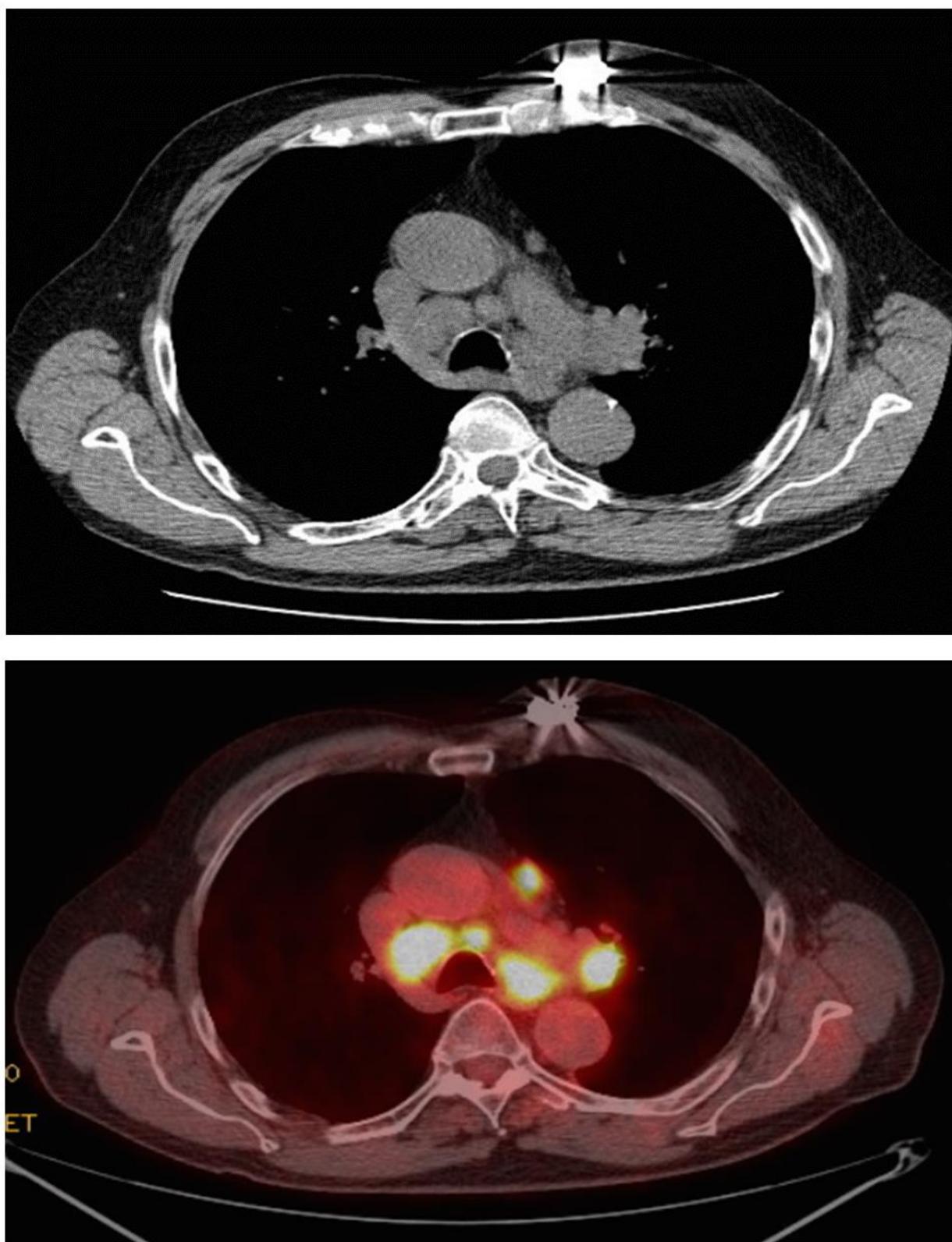


Abb. 4: mediastinale Lymphknotenmetastasen eines NSCLC-Patienten im konventionellen CT und im FDG-PET/CT. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln

Nachteile der PET/CT im Vergleich zur CT oder MRT sind die schlechtere Verfügbarkeit, höheren Kosten und relativ hohe Strahlenbelastung. Hinzu kommen Limitierungen der diagnostischen Aussagekraft bei der Differenzierung entzündlicher Prozesse und Auswertung sehr kleiner intrapulmonaler Läsionen durch Limitationen in der Ortsauflösung.³²

2.3.7. Dual-Energy-Computertomographie (DECT)

Neben der konventionellen CT stellt die moderne Dual-Energy-Computertomographie (DECT) eine neuartige CT-Methode dar, die in verschiedenen klinischen Studien einen möglichen Zusatznutzen bei der Charakterisierung von pulmonalen Läsionen aufzeigen konnte. Es zeichnet sich ab, dass die mit dieser Technik gewonnenen zusätzlichen physiologischen Bildinformationen sowie Informationen zur Perfusion potentiell prognostische und prädiktive Bedeutung haben könnten.

2.3.8. Technische Grundlagen der Dual-Energy-CT

Der Begriff Dual-Energy-Technik (DECT) umfasst verschiedene Konfigurationen von Röntgenstrahler und Detektorsystem. Hiervon werden wiederum zwei Konfigurationen als True-Dual-Energy bezeichnet. In der ersten dieser Anordnungen, der sogenannten Dual-Source-CT, werden zwei gleiche Strahlenquellen sowie zwei Detektoren verwendet, die jeweils um 90° in Rotationsrichtung versetzt, im rotierenden Teil des Gantry angeordnet sind.³³ Das jeweils zugehörige Detektorpaar ist dabei der entsprechenden Röntgenröhre gegenübergestellt (Abb.7). Die Anordnung bietet Vorteile bei einigen klinischen Fragestellungen. Da die beiden Röntgenquellen nicht notwendigerweise mit verschiedenen Energien betrieben werden müssen, kann beispielsweise bei adipösen Patienten die angewandte Strahlendosis erhöht und die Bildqualität verbessert werden.

Das Betreiben der Röntgenstrahler mit gleicher Energie ermöglicht außerdem eine höhere zeitliche Auflösung als es mit einer Singel-Source-CT möglich ist. Das Dual-Source CT benötigt für die Aufnahme einer Einzelschicht nur eine Viertelumdrehung (90°), im Gegensatz zur Single-Source, die eine halbe Umdrehung benötigt. Hierdurch wird eine höhere zeitliche Auflösung von ≤ 83 ms erreicht³⁴. Damit eignet sich diese Technik besonders auch für kardiovaskuläre Aufnahmen, bei denen die zeitliche Auflösung die Bildqualität bestimmt.

Im Dual-Energy Modus werden zwei Dual-Source-Modules mit unterschiedlicher Röntgenenergie betrieben, sodass in einer Rotation zwei Datensätze mit unterschiedlicher Röntgendosis (Dual-Energy) akquiriert werden.

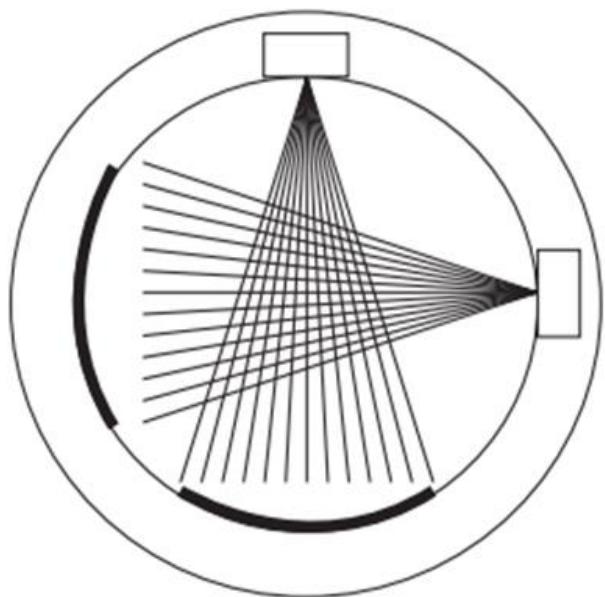


Abb. 5: Aufbau eines Dual-Source Dual-Energy-CT

Das sogenannte KV-Switching Verfahren ist die zweite „echte“ Methode der Dual-Energy-Akquisition.³⁵ Hierbei wird eine speziell ansteuerbare Röntgenröhre verwendet, die in definierten Zeitabständen stufenweise die Röntgenenergie variieren kann (Abb. 8). Im Rahmen der Dual-Energy Aufnahmetechnik werden hierfür zwei Energiestufen verwendet. Technisch wären zwar auch mehrere Stufen möglich, was sich jedoch negativ auf die Ortsauflösung auswirkt und damit klinisch nicht angewendet wird.

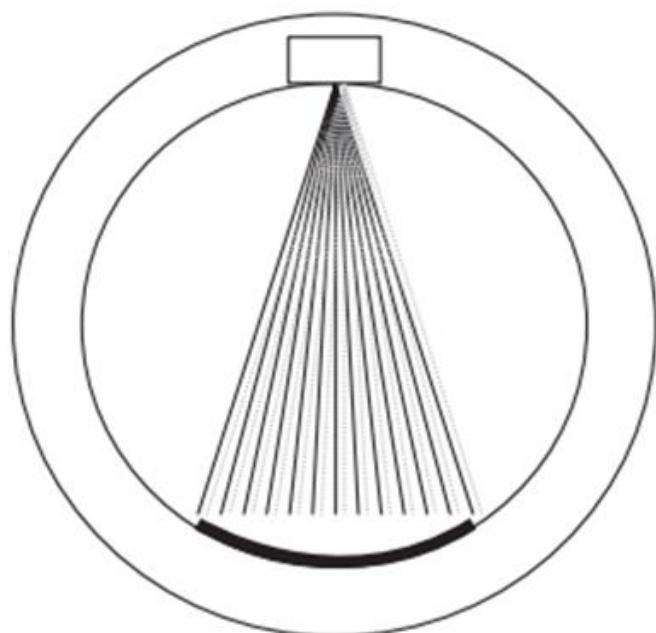


Abb. 6: Aufbau eines KV-Switching-Systems; niedrige Energie: schwarz, hohe Energie: grau gepunktet

Es existieren zwei weitere technische DECT-Ansätze, mit jeweils nur einer Röntgenquelle ohne verstellbare Energiestufen. Der Aufbau entspricht somit zunächst dem eines Computertomographen der 3. Generation.³⁶ Jedoch werden anstelle des konventionellen UFC- oder Xenon-Detektors ein quantenzählender Detektor, entweder ein Sandwich-Detektor oder ein Split-Filter-Detektor verwendet.

Bei einem Dual-Layer-Detektor handelt es sich um einen zweilagigen Detektor (Abb 9.). Die obere, patientennahe Schicht fängt das gesamte eintreffende Energiespektrum auf und misst den am Detektor erzeugten Strom. Durch die erste Schicht erfolgt de facto eine Strahlenaufhärtung. Diese unter Schicht erhält also ein deformiertes Strahlenspektrum und misst hierbei wiederum die eintreffende „zweite“ Energie.^{37,38}

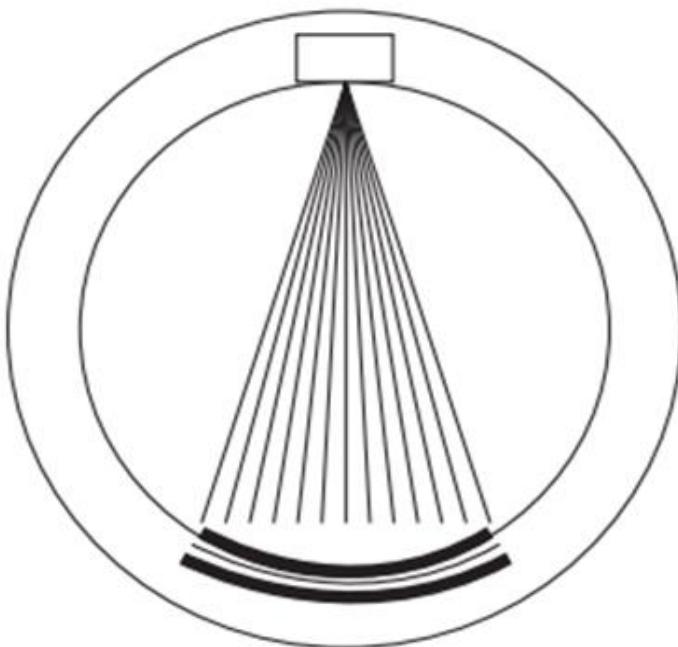


Abb. 7: Aufbau eines Sandwichdetektor-Systems

Bei der Split-Filter-Technologie verwendete Detektor ist in der Mitte halbiert, wobei die Oberfläche einer Seite mit einem strahlaufhäftendem Material besetzt ist und die niederenergetischen Photonen abfängt (Abb. 8).³⁹⁻⁴¹

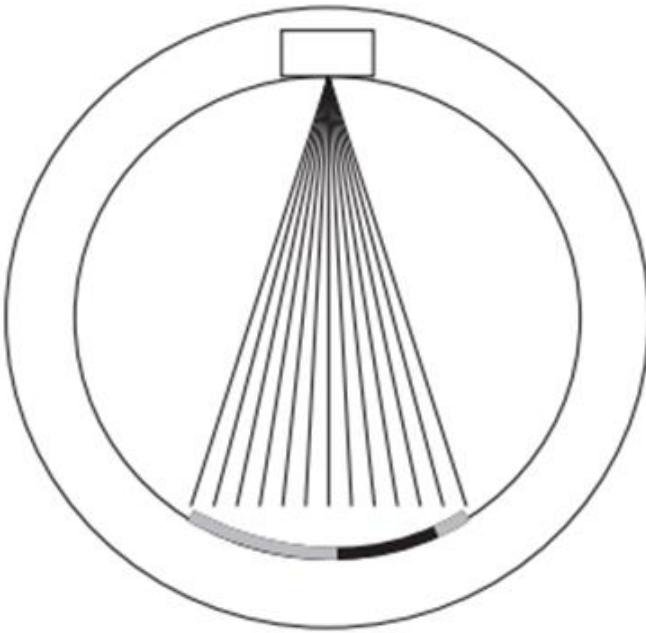


Abb. 8: Aufbau eines Split-Filter Detektorsystems

2.3.9. Dual-Energy CT zur Charakterisierung maligner Lungenläsionen

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Dual-Energy-Bilddatensätze zusätzliche Informationen enthalten, welche neue Möglichkeiten für die erweiterte Diagnostik und Subtypbestimmung maligner pulmonaler Läsionen eröffnen.

Beispielsweise gelang es Deniffel et. al. im Rahmen einer retrospektiven Studie mittels Bildanalyse von CT-Scans, die mit einem Dual-Layer-Spektral-CT durchgeführt wurden, Lungenmetastasen verschiedenen Primärtumoren zuzuordnen. Evaluiert wurden in dieser Studie Lungenmetastasen von 130 Tumorpatienten von insgesamt 11 verschiedenen Primärtumorentitäten. Im Rahmen der Studie zur Charakterisierung von Lungenmetastasen und Zuordnung zum Primärtumor wurden die quantitativen Iodkonzentrationswerte (IC-Werte) und die konventionellen CT-Werte (HU) der Läsionen extrahiert und anhand des Messwertes im Lumen der thorakalen Aorta gemessen. Hierbei gelang es signifikante Unterschiede der IC-Werte und HU-Werte für Lungenmetastasen von Nierenkarzinomen, Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen des Hals-Nasen-Ohren-Traktes aufzuzeigen. Auf Grundlage des IC-Wertes allein wurden außerdem signifikante Unterschiede zwischen Lungenmetastasen von Kolonkarzinomen, Osteosarkomen, Adenkarzinomen der Bauchspeicheldrüse und Urothelkarzinomen beobachtet.⁴²

In einer anderen Studie untersuchten Schmid-Bindert et al. die Korrelation zwischen maximalem standardisierten Aufnahmewert (SUVmax) in der FDG-PET/CT und der maximalen jodbedingten Abschwächung (iodine-related attenuation: IRA) in der DECT bei

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC). Hierbei wiesen Läsionen des NSCLC eine stärkere Korrelation von SUVmax und IRA auf als Läsionen des SCLC. Erstmalig eröffnet sich hiermit eine Möglichkeit der nicht-invasiven Differenzierung dieser beiden Unterformen des Bronchialkarzinoms ohne Biopsie und histopathologischer Befundung.⁴³

2.3.10. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der MRT werden die Wasserstoffatome des Körpers genutzt, um ein Bild zu generieren. Die Atomkerne von Wasserstoff bestehen aus einem einzigen Proton. Diese Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Da Protonen eine positive Ladung tragen, wird durch diesen Eigendrehimpuls ein magnetisches Dipolmoment induziert⁴⁴. Im Körper liegen diese Dipolmomente normalerweise ungeordnet vor. Wird nun ein externes Magnetfeld angelegt, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des externen Magnetfeldes aus. Dabei nehmen mehr Protonen die energetisch bessere parallele Ausrichtung an. Die Summe dieser parallel angeordneten Dipolmomente kann von außen als so genannte Längsmagnetisierung gemessen werden. Bei der Ausrichtung entlang der Längsachse des Magnetfeldes rotieren die Protonen außerdem mit einem konstanten Anstellwinkel um die Längsachse des Magnetfeldes. Diese Bewegung wird Präzession genannt (Abbildung 5). Die Frequenz mit der die Protonen um diese Achse rotieren, heißt Präzessions- oder Lamorfrequenz und ist abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes (B_0) und der stoffspezifischen Konstanten (γ).

$$\omega = \gamma * Bo$$

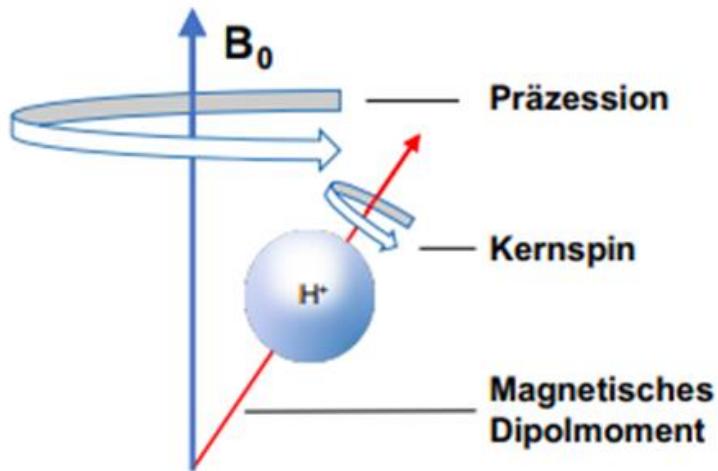


Abb. 9: Präzessionsbewegung und Kernspin

Abb. 9 zeigt wie durch die äußere Anlage eines externen Magnetfeldes, die Ausrichtung der Protonen mit ihrem Dipolmoment entsteht, die parallel oder antiparallel zu dem Magnetfeld ausfällt. Dabei rotieren sie um die eigene Achse (Kernspin) und um die Achse des magnetischen Feldes (Präzession).⁴⁵

H^+ , Wasserstoffatom; B_0 , magnetische Flussdichte. Normalerweise rotieren die Protonen dabei phasenversetzt. Wird nun zusätzlich ein magnetisches Wechselfeld eingeschaltet (Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls)), richten sich mehr Protonen antiparallel aus.

Hierdurch wird die Längsmagnetisierung reduziert. Der HF-Impuls führt dazu, dass die Protonen phasengleich präzidieren und es entsteht eine Magnetisierung in Transversalrichtung.⁴⁶ Der Winkel zwischen dem neu entstehenden Hauptvektor der Magnetisierung und dem Richtungsvektor des homogenen Magnetfeldes wird als Flipwinkel bezeichnet. Wird das magnetische Wechselfeld wieder abgeschaltet kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation). Dabei senden die Protonen selbst wieder ein elektromagnetisches Hochfrequenzsignal aus, das außerhalb vom Körper gemessen werden kann. Dieses Signal ist abhängig von der Geschwindigkeit, mit der sich die Längsmagnetisierung erneut aufbaut und die Transversalmagnetisierung abnimmt. Zeitkonstanten mit denen die Geschwindigkeit dieser Prozesse beschrieben werden sind die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1 -Zeit, Längsrelaxation) und die Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2 -Zeit, Transversalrelaxation).⁴⁷

Da während eines Relaxationsprozesses nur sehr kleine magnetische Signale entstehen, werden die Protonen mehrfach angeregt. Mehrere hintereinandergeschaltete Anregungsimpulse werden als Sequenz bezeichnet. Die sog. Repetitionszeit (time to repetition, TR) gibt dabei an, wie schnell zwei Anregungen aufeinander folgen. Die Echozeit (time to echo, TE) gibt an, wie viel Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme vergeht.

Um aus den generierten Daten ein Bild zu erzeugen, müssen die aufgezeichneten Hochfrequenzsignale in ihre Einzelfrequenzen zerlegt werden.

Der komplexe mathematische Prozess, der dies ermöglicht, wird nach seinem Erstbeschreiber Fourier-Transformation genannt⁴⁵. Wie sich ein Gewebe im Bild letztendlich darstellt, hängt von den Gewebeparametern (T1-Zeit, T2-Zeit, Protonendichte), den Sequenzparametern (TE, TR) und der verwendeten Sequenz ab.⁴⁴

Um einzelne Bereiche oder Schichten des Körpers gezielt darstellen zu können, muss es möglich sein, nicht alle Spins des Körpers gleichermaßen anzuregen. Dies wird durch das Prinzip der Ortskodierung möglich: Der HF-Impuls enthält nur ein kleines Frequenzspektrum. Da durch den HF-Impuls nur die Wasserstoffatome optimal angeregt werden, deren Lamorfrequenz dem HF-Impuls entspricht und die Lamorfrequenz direkt von der Stärke des externen Magnetfeldes abhängt, erlaubt das Zuschalten von Gradientenfeldern nur Spins einer bestimmten Schicht des Körpers anzuregen. Durch Zuschalten von Gradientenfeldern entlang jeder der drei Raumachsen können somit Spins an jedem Punkt des Körpers selektiv angeregt werden.⁴⁵

2.3.11. Magnetresonanztomographie im Rahmen des Bronchialkarzinom-Stagings

Beim Staging des Bronchialkarzinoms wird die MRT wegen ihres der CT überlegenen Weichteilkontrastes zur Detektion bzw. für den Ausschluss von Hirnmetastasen verwendet¹⁰. Hirnmetastasen können bei NSCLC-Patienten in 20-40 % der Fälle auftreten.

Bei inzidentell gefundenen Hirnmetastasen ist das Bronchialkarzinom bei Erwachsenen der häufigste Primärtumor mit in ca. 50 % der Fälle.⁴⁸

Vor diesem Hintergrund wird der Stellenwert dieser Modalität für das Staging. Im Rahmen der Hirnmetastasensuche sollten MR-Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe angefertigt werden.¹⁰

In einer Metaanalyse von Li et. al. aus dem Jahr 2017 wies die cMRT eine deutlich höhere Sensitivität (ca. 77%) für Hirnmetastasen auf als die cCT (ca. 21%).⁴⁹

In der Abbildung 6 werden Hirnmetastasen eines Patienten mit Bronchialkarzinom in Kontrastmittel-gestützter CT- bzw. MRT-Bildgebung gegenübergestellt. Bei diesem beispielhaft ausgewählten Patienten wurde im Rahmen des Stagings die übliche Darstellung von Thorax und Abdomen, aufgrund bekannter zervikaler Lymphknotenmetastasen und

Knochenmetastasen der Halswirbelsäule und Schädelbasis, um eine CT-Untersuchung des Halses in venöser Phase ergänzt. In den hierbei erfassten basalen Hirnabschnitten sind Hirnmetastasen erkennbar. Die vergleichend dargestellten MRT-Bilder wurden in diesem Fall 11 Tage nach der CT Untersuchung angefertigt, sodass die intermodale Vergleichbarkeit der Läsionen gegen ist.

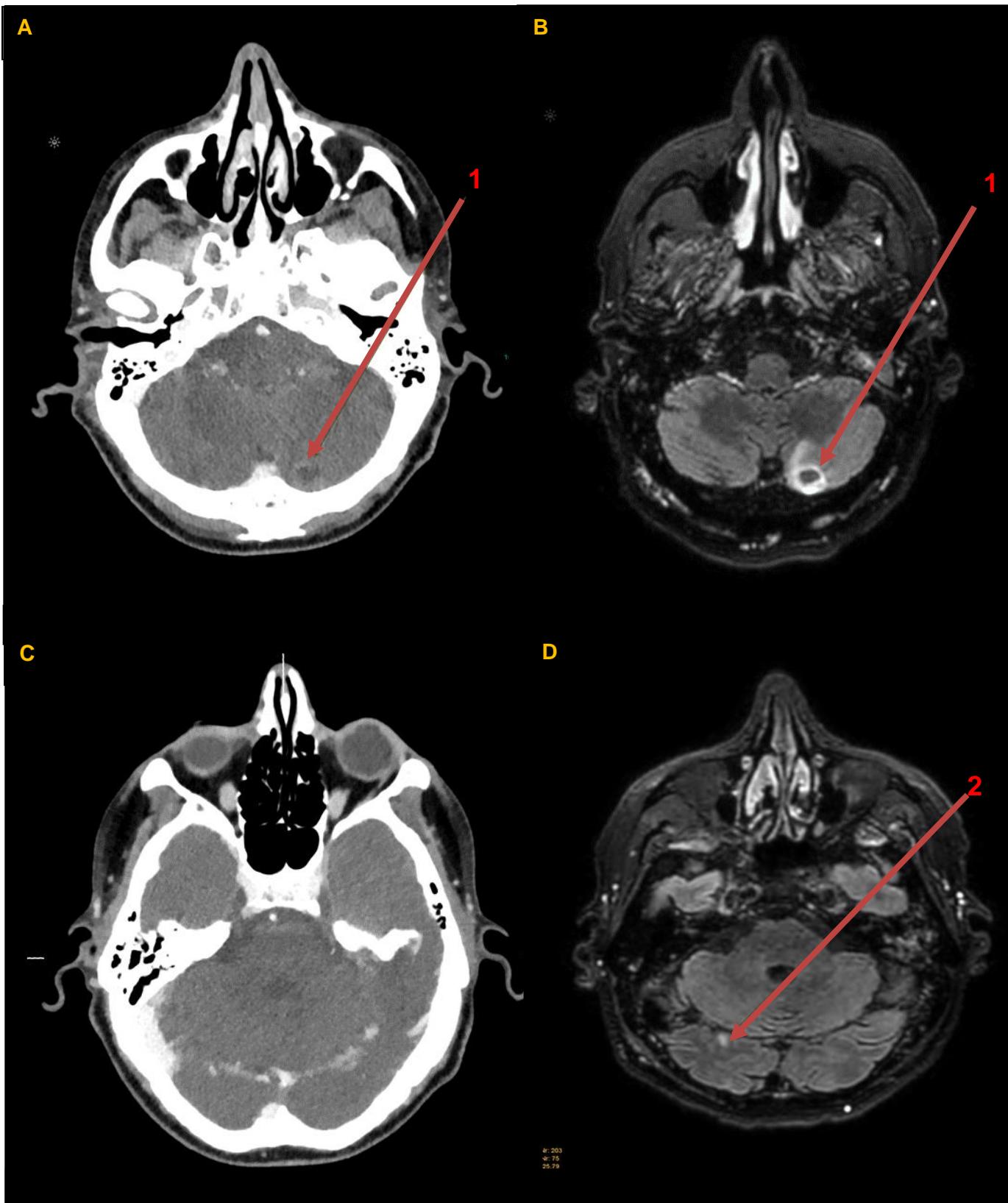


Abb. 10: Hirnmetastasen eines Bronchialkarzinoms. Links (A, C) CT in venöser Kontrastmittelphase; Rechts: MRT (B, D) nach Kontrastmittelapplikation (FLAIR-Sequenz). Pfeil 1 (A, B): Ca. 1,4 cm große Metastase im Kleinhirn links mit Korrelat in der CT und MRT. Pfeil 2 (D): ca. 0,6 cm große Metastase des Kleinhirn rechts, nur in der MRT Untersuchung abgrenzbar. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln.

Das obige Bildbeispiel verdeutlicht die bessere Sichtbarkeit der Hirnmetastasen und damit die Überlegenheit der MRT gegenüber der Kontrastmittel-gestützen CT Untersuchung. An dieser Stelle sollte zusätzlich erwähnt werden, dass im Rahmen der PET-CT nur ein natives Schädel-CT angefertigt wird, dessen Sensitivität für Hirnmetastasen noch geringer ist, als die der cCT mit Kontrastmittel (Abb.10). Daher ist diese Untersuchung für einen sicheren Metastasenausschluss nicht ausreichend.

Eine weitere Limitation der FDG-PET stellt der physiologisch hohe FDG-Uptake des Gehirns dar, sodass kleine Hirnmetastasen auf Grund des Hintergrundsignals nicht abgegrenzt werden können.

Neben dem Ausschluss von Hirnmetastasen kann die MRT zur Beurteilung der Lokalausdehnung von Sulcus-Superior-Tumoren (Pancoast-Tumoren) sowie bei Lungentumoren mit Mediastinalinfiltration oder Spinalkanalinfiltration eingesetzt werden.

Verschiedene Studien konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass dynamische MRT-Untersuchungsprotokolle des Thorax, während fortgesetzter Atmung, bei der Beurteilung einer Infiltration des Mediastinums, der oberen Thoraxapertur und der Brustwirbelsäule der CT überlegen sind.⁵⁰⁻⁵²

Außerdem kommt die MRT im Rahmen des M-Stagings bei der Differentialdiagnostik von fokalen Leberläsionen und Nebennierenläsionen zum Einsatz.¹⁰

2.4 Diagnosesicherung und invasive Staging-Untersuchungen des Bronchialkarzinoms

2.4.1. Bronchoskopie und Nadelaspirationsverfahren

Die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung eines zentral gelegenen Bronchialkarzinoms ist die Bronchoskopie.¹⁰ Hierbei handelt es sich um eine endoskopische Methode zu Untersuchung der Trachea und Bronchien. Grundsätzlich werden die starre und die flexible Bronchoskopie unterschieden. Bei einem starren Bronchoskop handelt es sich um ein röhrenförmiges Instrument, meist aus Edelstahl, über das verschiedene (starre oder flexible) Optiken, Zangen oder andere Werkzeuge eingeführt werden können. Außerdem erfolgt über dieses Rohr auch die Beatmung des Patienten. Die Einführung des starren Bronchoskops selbst kann nur nach Narkose erfolgen. Im Gegensatz hierzu erfordert die flexible

Bronchoskopie lediglich eine Sedierung. Ein flexibles Bronchoskop besteht aus einem biegsamen, dünnen Schlauch. Dieser enthält in seinem Inneren verschiedene Elemente: Lichtleiter, mit deren Hilfe das Licht einer externen Quelle bis an die Spitze des Endoskops transportiert wird, Arbeitskanal sowie Verbindungskabel zur Bildübertragung zwischen den CCD-Chips an der Spitze und außerhalb des Gerätes.⁵³

Die Bronchoskopie erreicht insbesondere bei zentral gelegenen Bronchialkarzinomen hohe diagnostische Sicherheit.^{54, 55}

Demgegenüber erreicht dieses Verfahren bei der diagnostischen Sicherung peripherer Lungenrundherde in einer Metaanalyse aus 18 Studien von Mondonie et. al, nur eine Erreichbarkeit der Läsionen von ca. 53%⁵⁶. Aus diesem Grund ist bei peripher gelegenen Läsionen die transthorakale CT-gesteuerte Biopsie eine häufig angewandte Alternative.

Im Rahmen der Bronchoskopie stehen verschiedene Möglichkeiten der Gewebesicherung zur Verfügung. Bei zentralen gut sichtbaren und einfach zu erreichenden Tumoren wird meist unter Verwendung bronchoskopischer Werkzeuge (Bürste, Nadel, Katheter, Zange) makroskopisch gesichertes Material gefördert. Bei peripheren Läsionen erfolgt die Materialsicherung mittels Feinnadelbiopsie.¹⁰ Das in diesem Kontext gängige Verfahren ist die mittels endobronchialer Sonographie (EBUS) gesteuerte, transbronchiale Nadelaspiration (TBNA).

Bei der EBUS-TBNA wird die Biopsienadel Ultraschall-gesteuert durch die Bronchialwand in das peribronchiale Gewebe eingeführt und anschließend durch Anlegen eines kräftigen Sogs, Gewebe aspiriert.⁵⁷

Die bronchoskopische transbronchiale Nadelaspiration hat eine geringe eingriffsbezogene Letalität. Zu den Hauptkomplikationen zählen, insbesondere bei der Biopsie peripher gelegener Tumoren, leichte Hämorrhagien und ein Pneumothorax mit einer Häufigkeit von 1-4%.

Patienten mit Verdacht auf zentrales Lungenkarzinom mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm sollten grundsätzlich einer Bronchoskopie zugeführt werden.¹⁰

Eine eng verwandte Methode die zur Materialsicherung ösophagusnaher, intrapulmonaler Läsionen eingesetzt wird ist die transösophageale EUS-FNA (endoskopische Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration). Dieses Verfahren erreichte in einer Metaanalyse von Korevaar D et. al., eine diagnostische Ausbeute von durchschnittlich 90%.⁵⁸

2.4.2. Transthorakale Lungenbiopsie

Bei einem peripher gelegenen, > 1 cm großen Lungentumor und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie, kann die transthorakale Lungenbiopsie (TTLB) eingesetzt werden. Bei nicht-pleuraständigen, peripheren Tumoren und negativer bronchoskopischer Biopsie ist die CT-gesteuerte TTLB die Methode der Wahl.¹⁰ Bei diesem Verfahren wird eine ausreichend

dimensionierte Hohlnadel, meist nach örtlicher Betäubung der Einstichstelle, seltener in Regional- oder Allgemeinanästhesie (Narkose), durch die Haut gezielt bis an die pulmonale Läsion vorgeschoben. Hierbei erfolgt die Positionskontrolle meist mittels Computertomographie. Bei einem pleuraständigen Tumor wird zwischen Ultraschall-gesteuerter und CT-gesteuerter Lagekontrolle abgewogen.

Sobald die Hohlnadel mit ihrer Spitze im suspekten Bereich platziert ist, wird über die Hohlnadel eine Stanznadel eingeführt und hierüber erfolgt das Ausstanzen von Gewebe für die histologische Untersuchung. Die Gewebsstanze ist hierbei in der Regel 1 oder 2 cm lang und hat einen Durchmesser von 19-23 Gauge.⁵⁹

Zur Abklärung suspekter Raumforderungen werden bei dieser Methode diagnostische Sensitivitäten um 90% beschrieben.⁶⁰⁻⁶² Insbesondere bei peripheren pulmonalen Läsionen von weniger als 3 cm Durchmesser bestehen höhere Sensitivitäten als bei der Bronchoskopie und die transthorakale Lungenbiopsie ist zu empfehlen.

Der Pneumothorax, die häufigste Komplikation nach TTLB, kann eine Thoraxdrainage erforderlich machen und tritt in Deutschland in 10-30 % der Fälle auf, wobei der Großteil der iatrogenen hervorgerufenen Pneumothoraces nur geringen Ausmaßes sind und rein konserviert kontrolliert werden. In der Regel wird eine vollständige Resorption innerhalb von einer Woche beobachtet.¹⁰

Nationale multizentrische Erhebungen oder große Querschnittsanalysen in Vereinigten Königreich (5444 Biopsien), Japan (9783 Biopsien), Korea (10568 Biopsien) und den Vereinigten Staaten (15865 Biopsien) berichteten Pneumothorax-Raten von 15,0-35,0 % und Raten von Pneumothorax, der eine Thoraxdrainage erforderte, von 3,1-6,6 %.⁶³⁻⁶⁶

In einer Metaanalyse von Holty et al. lag die Rate schwerwiegender Komplikationen, bei der CT-gesteuerten Lungenbiopsie bei ca. 0,3%.⁶⁷ Zu diesen berichteten Komplikationen gehören Blutungen, Pneumomediastinum, drainagepflichtiger Spannungspneumothorax, Herzbeuteltamponade und Hämomediastinum.^{67, 68} Eine andere Metanalyse von Gu et al. berichtete von schwerwiegenden Komplikationen in 2 von 1.299 Fällen (0,15%).^{69, 70}

2.4.3. Videoassistierte Thorakoskopie

Der Begriff „Thorakoskopie“ bezeichnet die Endoskopie im Inneren des Brustkorbs.^{71, 72} Mit der technischen Weiterentwicklung erweiterte sich das Indikationsspektrum dieser Methode. In den Jahren 1992-2002 wurde die Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) vornehmlich für diagnostische Eingriffe wie Pleuro-/Mediastinoskopie und Lungen-/Mediastinal-/Pleuralbiopsien und kleinere chirurgische Interventionen, wie Sympathektomie, Splanchnikoektomie, Pneumothorax Chirurgie oder Nuss Operation, eingesetzt. Ab dem Jahr 2003 erweiterte sich dieses Indikationsspektrum jedoch auch um größere chirurgische Eingriffe, wie Lob-, Thym-, Oesophag-, Pneumektomie.⁷² In einer Studie von Kaiser et al., kam

es bei 10% der Patienten zu Komplikationen.⁷³ In anderen Studien lag die Komplikationsrate im Bereich zwischen 3,7-4,3%.⁷⁴⁻⁷⁶ In einer multizentrischen Studie von Downey et al. lag die Komplikationsrate bei 10%. Dabei wurden keine intraoperativen Komplikationen beobachtet. Die allgemeine postoperative Mortalität lag bei 2%.⁷⁷ In einer weiteren Studie von Imperatori et al. (2008) war ein länger andauerndes Luftleck die häufigste Komplikation, welches in 4,7% der Fälle auftrat. Zu wichtigen weiteren Komplikation von VATS zählen Blutungen (0,5-1,9%), postoperative Wundinfektion (6%), postoperative Schmerzen und Rezidive dieser Komplikationen (0,26-0,5%).⁷⁶

Grundsätzlich ist ein Vorteil dieses Verfahrens, dass es bei sehr kleinen isolierten Befunden möglich sein kann, den Tumor in sano zu exzidieren. Hierdurch kann diese eigentlich diagnostische Methode in passenden Fällen direkt zur Therapie verwendet werden.^{72, 75}

2.5 Biologische Heterogenität des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms und therapeutische Implikationen bei KRAS-Mutation

Die Zellteilungsrate der Tumorzellen des NSCLC ist langsamer als die des SCLC. Die Tumorverdopplungszeit des NSCLC beträgt ohne therapeutische Intervention im Schnitt 180-300 Tage, im Vergleich hierzu beträgt sie beim SCLC nur 10-50 Tage. Die Effektivität der herkömmlichen Zytostatika ist daher beim NSCLC im Vergleich zum SCLC geringer.

Die primäre Strategie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist daher die Operation. Im Frühstadium Ia bis IIb (bis T3N0 oder T2N1, entspricht ca. 25% der NSCLC), ist oft eine kurative Therapie durch Resektion des Primärtumors mit Lobektomie, evtl. mit Bilobektomie und mediastinaler Lymphadenektomie möglich. Ist der Tumor im Frühstadium ungünstig gelegen oder bereits weit ausgedehnt und keine OP möglich, oder wird die OP durch den Patienten abgelehnt, so ist eine Radiotherapie mit 60-70 Gy eine Alternative zur OP.

In einigen Fällen ist es hilfreich, vor der OP eine neoadjuvante Radiotherapie, Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie durchzuführen, um den Tumor zu verkleinern (sogenanntes down staging) und besser oder überhaupt operieren zu können.

Bei fortgeschrittenem Stadium IIIa bis IIIb (bis T4N2 oder jedes TN3, ca. 25% der NSCLC) ohne Metastasen ist primär keine OP angezeigt. Als Therapiestandard gilt heute (seit 2019) eine sequenzielle Radiochemotherapie. Als Erstlinientherapie kommen Kombinationen aus den Substanzen Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed oder Bevacizumab infrage. Ergänzend dazu ist eine Antikörpertherapie möglich. Seit Ende 2005 ist in Deutschland Erlotinib, ein Tyrosinkinasehemmer, zugelassen, welcher den Wachstumsfaktor HER1 blockiert und die Prognose verbessern kann. Alternativ kann Gefitinib eingesetzt werden. Weitere Substanzen (z.B. Pralsetinib) befinden sich in klinischer Prüfung.

Bei fortgeschrittenen Tumoren mit KRAS-G12C-Mutation kann der KRAS-Inhibitor Sotorasib als Monotherapie eingesetzt werden. Nach erfolgloser Chemotherapie ist eine Zweitlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie Atezolizumab, Durvalumab oder Pembrolizumab möglich.^{78, 79}

Die Entwicklung dieser Medikamentengruppe der Biologika folgte der Entdeckung einer großen Anzahl verschiedener histogenetischer Untergruppen des NSCLC. Der genetische Code der Tumorzellen der verschiedenen Untergruppen weist jeweils spezifische molekulare Abweichungen auf. Diese werden durch Veränderungen im Zellgenom bedingt (Mutationen, Amplifikationen, Translokationen u.a.). Die Genomvariationen führen zur Ausprägung charakteristischer Oberflächenmerkmale. Diese Merkmale an der Zelloberfläche sind der therapeutische Ansatzpunkt der Biologika.⁸⁰

Diese Medikamentengruppe nimmt im komplexen Therapieschema des NSCLC bereits eine wichtige Rolle ein und wird gezielt gegen verschiedene Genomvariationen, den sogenannten Treibermutationen, eingesetzt, um das Tumorwachstum zu inhibieren. Dabei kommen sie individualisiert teils in frühen, teils auch in fortgeschrittenen Tumorstadien zum Einsatz.

Daher sollte vor Beginn der medikamentösen Therapie ermittelt werden, ob und welche der, für die individualisierte Therapie, relevanten Genomvarianten vorliegt.¹⁰

Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die bisher bekannten und bestimmbaren Mutationen, Amplifikationen und Translokationen, die das entkoppelte Wachstum eines NSCLC bedingen können.

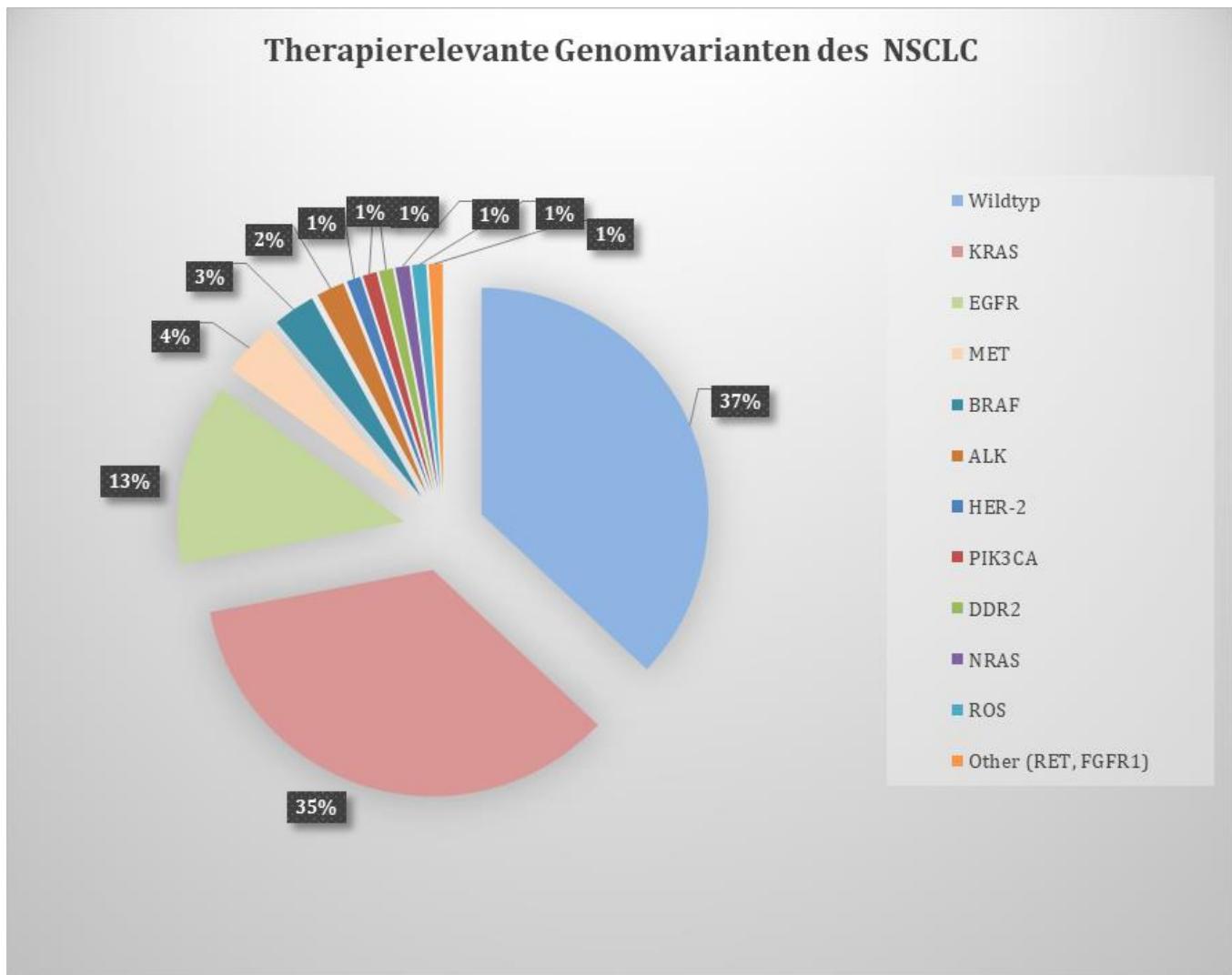


Abb. 11: Häufigkeit der bekannten das Tumorwachstum treibenden Genomvarianten beim NSCLC⁸¹

Es stellte sich heraus, dass es sich bei der sogenannte KRAS-Mutation um die beim NSCLC häufigste Treibermutation handelt. Im Folgenden wird diese Genomvariante näher erläutert und ihre therapeutischen Implikationen dargestellt.

2.5.1. Genetische Grundlagen der KRAS-Mutation

Das sogenannte Rat-Sarcoma (RAS) ist das am häufigsten mutierte Onkogen bei malignen Erkrankungen des Menschen. Hierbei stellt das Kirsten-Rat-Sarcom (KRAS) die am häufigsten mutierte RAS-Isoform dar.

Die KRAS-Mutationen liegen bei ca. 35% der Patienten mit NSCLC vor.⁸²

Dabei ist die KRAS-Mutation häufiger bei Adenokarzinomen (20-40 %) und seltener (~5 %) bei Plattenepithel-NSCLC.^{83, 84}

Beim NSCLC tritt die KRAS-Mutation bei Nikotinabusus häufiger auf als bei Nichtrauchern mit ca. 30 % im Vergleich zu ca. 11 % und kommt im westlichen Raum im Vergleich zum asiatischen öfter vor mit 26 % im Vergleich zu 11 %.⁸⁵

Seit sich die große Bedeutung bei der Entstehung und dem Progress von Krebserkrankungen abzeichnet, widmen sich zahlreiche Studien dem besseren Verständnis von KRAS.

Die genauere Erforschung der molekularen Struktur des an GDP-gebundenen Proteins, für welches das mutierte KRAS-Gen codiert, führte zur Entwicklung erster Medikamente (Biologica), deren Wirksamkeit sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationsschemata belegt werden konnte und bereits im klinischen Alltag Anwendung finden.

Insbesondere bei KRAS G12-C-Inhibitoren wie AMG510 (Sotorasib) und MRTX849 (Adagrasib), die in klinischen Studien ermutigende Ergebnisse erzielt haben.

AMG510 war das erste Medikament, das auf die spezifische Mutation KRAS G12C abzielte und wurde im Jahr 2021 für den klinischen Einsatz zugelassen.

Das auf dem kurzen Arm von Chromosom 12 (12p11.1-12p12.1) lokalisierte KRAS wurde erstmals im Jahr 1982 aus menschlichen Bronchialkarzinomzellen isoliert.⁸⁶

Die Struktur von RAS-Gene besteht aus vier Exons, die auf die gesamte Länge von etwa 30 kb DNA verteilt sind. Das KRAS-Gen kodiert für zwei eng verwandte Protein-Isoformen, KRAS-4B und KRAS-4A, die aus 188 bzw. 189 Aminosäuren bestehen, was auf das unterschiedliche Clipping des vierten Exons zurückzuführen ist.⁸⁷

Der Begriff KRAS wird im Allgemeinen als KRAS-4B bezeichnet, da die mRNA, die für KRAS-4B kodiert, in den Zellen den bei weitem größten Anteil ausmacht.⁸⁸

Die Kristallstruktur von RAS besteht aus sechs Beta-Strängen und fünf Alpha-Helices, die zwei Hauptdomänen bilden: eine katalytische Domäne, die G-Domäne und eine hypervariable Region (HVR). Die G-Domäne besteht aus drei Regionen: Switch I, Switch II und der P-Schleife, die Guaninnukleotide bindet und die Signalübertragung durch Wechselwirkung mit Effektoren aktiviert. Die HVR umfasst das CAAX-Motiv, das mit der Membranlokalisierung zusammenhängt.⁸⁹

Was die Funktion betrifft, so ist RAS eine Art membrangebundenes regulatorisches Protein (G-Protein), das Guanin-Nukleotid bindet und zur Familie der Guanosintriphosphatasen (GTPasen) gehört [90]. RAS fungiert als binärer Schalter zwischen Guanosindiphosphat (GDP)/Triphosphat (GTP), der wichtige Signaltransduktionen von aktivierte Membranrezeptoren zu intrazellulären Molekülen steuert.⁹¹ Der binäre Schalter wird hauptsächlich durch zwei Arten von regulatorischen Proteinen bestimmt: Guaninnukleotid-Austauschfaktoren (GEFs) wie Son of Sevenless (SOS) und GTPase-aktivierende Proteine (GAPs) wie Neurofibromin 1 (NF1)⁹². Im inaktiven Ruhezustand liegt KRAS üblicherweise an GDP gebunden vor. Dies ist auf die intrinsische GTPase-Aktivität von KRAS zurückzuführen, die in der Lage ist, GTP zu GDP zu hydrolysierten.⁹³ Wenn die Zellen relevante Stimuli erhalten,

wie z. B. die Interaktion von EGF und EGFR, scheint der KRAS-GDP-Komplex in Anwesenheit von GEFs eine verringerte Affinität von KRAS zu GDP zu haben. In diesem Zustand wird GDP durch GTP ersetzt, das eine höhere Affinität und eine etwa 10-fach höhere zelluläre Konzentration als GDP besitzt.⁹⁴ Die KRAS-GTP-Bindung führt zu einer veränderten Konformation in den Schaltern I und II der G-Domäne, woraufhin KRAS aktiviert wird und als Monomer oder Dimer an seine nachgeschalteten Moleküle bindet. Hierdurch werden wiederum eine Reihe von Signalkaskaden aktiviert. Im Gegensatz dazu fördern GAPs die Bindung zwischen GDP und KRAS, indem sie die GTPase-Aktivität von KRAS verstärken und so den inaktiven Zustand von KRAS aufrechterhalten (Abb. 12).⁹⁵

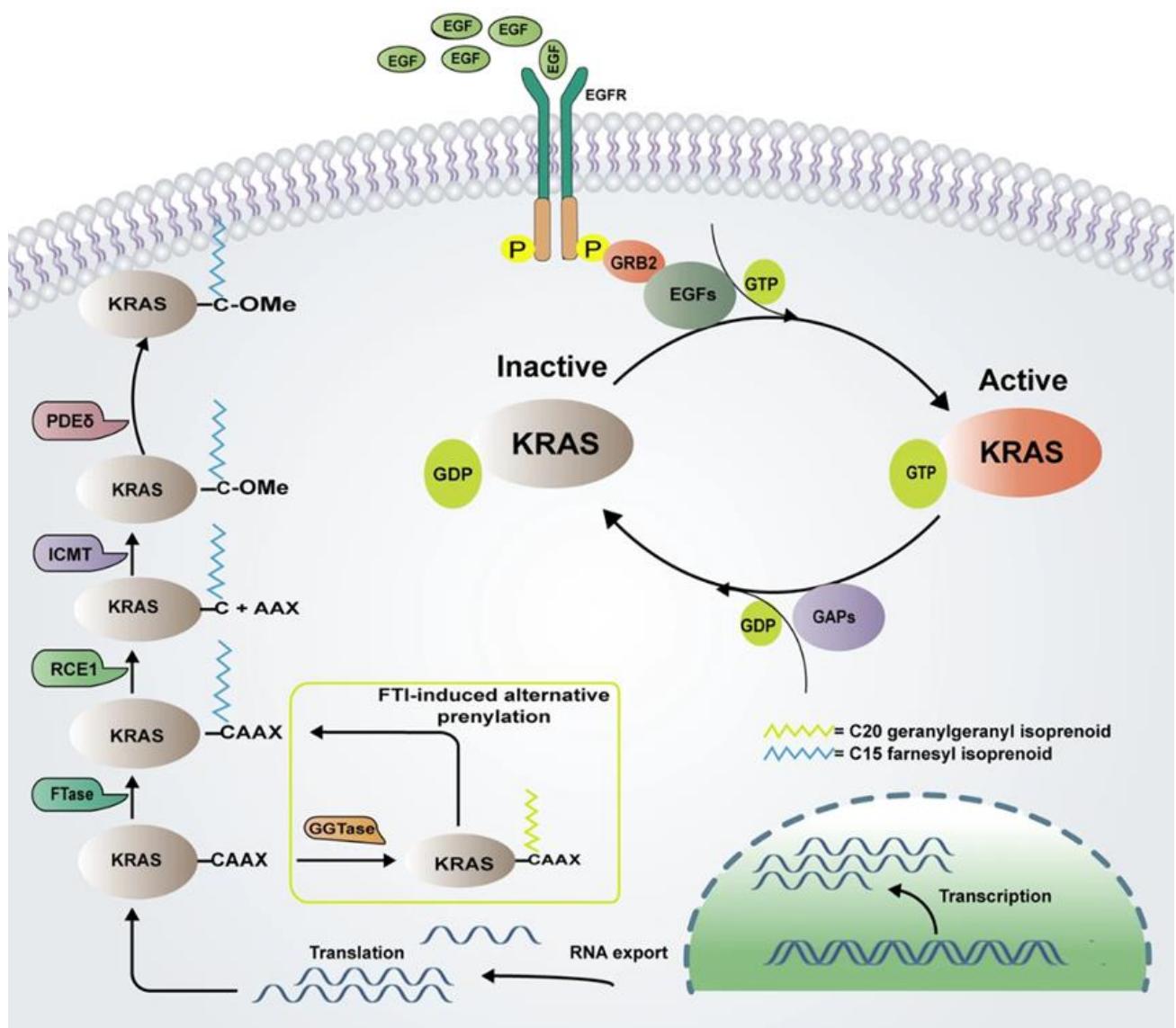


Abb. 12: Funktion von KRAS. FTase: Farnesyltransferase; GGTase: Geranylgeranyltransferase; RCE1: RAS-converting enzyme 1; ICMT: Isoprenylcystein-carboxylmethyltransferase; PDE δ : Phosphodiesterase δ^{86}

Das aktivierte KRAS-Protein kann ein breites Spektrum nachgeschalteter Signalwege aktivieren.⁹⁶ Abbildung 13 veranschaulicht die Regulierung der KRAS-Aktivierung und Signaltransduktion.

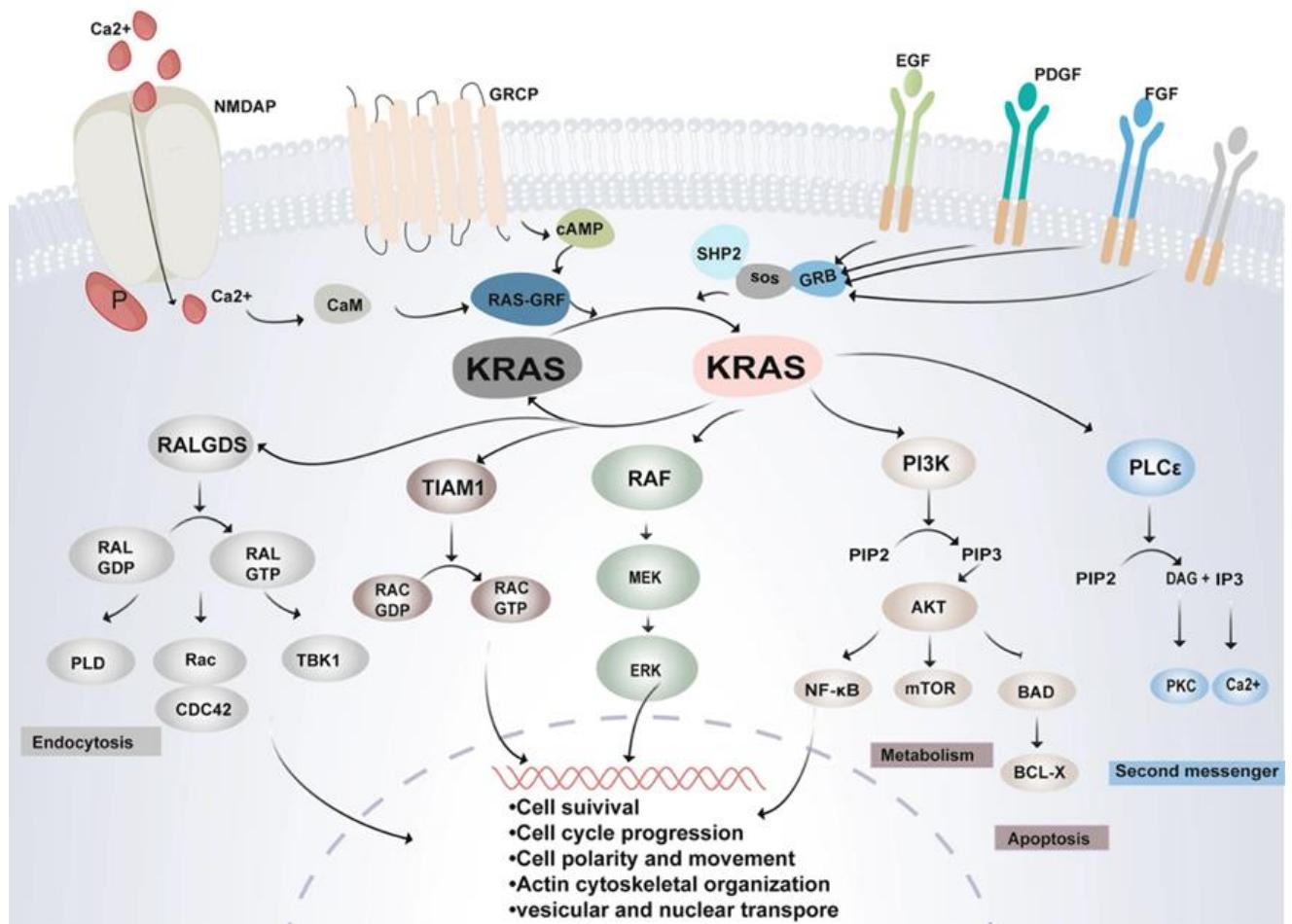


Abb. 13: Regulierung der KRAS-Aktivierung und Signaltransduktion⁸⁶

Das Muster der Aktivierung von KRAS hängt von der Membranlokalisierung und der Aktivierung benachbarter Membranrezeptoren ab. Im Ruhezustand bindet KRAS mit GDP. Wenn extrazelluläre Wachstumsfaktoren, wie EGF Signale an die Rezeptoren binden, interagiert SOS, eine Art GEF (guanine [nucleotide] exchange factor), mit dem KRAS-GDP-Komplex, was zur Freisetzung von GDP und zum Ersatz von GTP führt. Die Bindung von GTP und KRAS führt zu strukturellen Veränderungen von Schalter I und Schalter II und damit zur Aktivierung von KRAS. Im Gegensatz dazu verstärken die GAPs die intrinsische GTPase-Aktivität von KRAS, um die Reaktion zu beschleunigen, bei der GTP zu GDP hydrolysiert wird. Der KRAS-Zyklus zwischen aktiverter und inaktiver Konformation fungiert als fein regulierter molekularer Schalter, der mehrere Signalkaskaden steuert. Hierzu zählen insbesondere der RAF-MEK-ERK-Weg, der die Proliferation steuert und der PI3K-AKT-mTOR-Weg, der das Zellüberleben fördert. Die weiteren dargestellten Signalwege sind für das KRAS-

abhängige Tumorwachstum, die Endozytose sowie die Organisation des Zytoskeletts verantwortlich.⁹⁷

2.5.2. Therapeutische Implikationen eines postiven KRAS-Mutationsstatus

KRAS spielt eine zentrale Rolle bei der Signaltransduktion von Tumorzellen und steht somit in direktem Zusammenhang mit der Entstehung und Entwicklung von Tumoren.

Seit 40 Jahren ist die therapeutische Ansteuerbarkeit der KRAS- Mutation wissenschaftliches Forschungsziel.

Diese Bestrebungen blieben jedoch zunächst erfolglos und die Forschung konzentrierte sich zunächst auf andere wichtige Moleküle des KRAS-Signalwegs, wie bspw. RAF, ERK und MEK. Somit waren KRAS-gesteuerte Tumoren jedoch nicht greifbar. KRAS-mutierte Tumoren sind heterogen, was die zum Teil geringe Wirksamkeit unspezifischer KRAS-Inhibitoren erklärt. Selektive Inhibitoren, die auf spezifische KRAS-Mutationen abzielen, werden dringend benötigt, um die verschiedenen Funktionen der KRAS-Mutation im Einklang mit den Anforderungen der Präzisionsonkologie wirksam zu hemmen⁸⁶.

Für die spezifische Mutation KRAS G12C konnten jedoch in jüngerer Zeit wesentliche Fortschritte bei der Entwicklung direkt wirksamer Medikamente gemacht werden.

Im Gegensatz zu anderen KRAS-Mutationen, wie KRAS G12D und G12V, kann KRAS G12C alternative Interaktionen mit seinen nachgeschalteten Effektoren durch einen aktiven Zyklus zwischen dem GDP-gebundenen und dem GTP-gebundenen Zustand aufrechterhalten.⁹⁸

Dieser Unterschied ermöglicht es, durch Reaktion mit Cysteinresten, KRAS G12C, in seiner inaktiven Konformation zu sperren.

Die Thiolgruppe im Cysteinrest bildet eine Disulfidbrücke mit Cystein 12 und führt so zur spezifischen und langanhaltenden Inhibition von KRAS G12C.⁹⁹

Das Medikament, das sich diese Strategie zunutze macht heißt Sotorasib (AMG510) und wurde im Januar 2022 in der europäischen Union zugelassen.

Es handelt sich hierbei um den ersten, bei Menschen einsetzbaren, kovalenten KRAS G12 C-Inhibitor, der selektiv und irreversibel an das mutierte Protein bindet und es im inaktivierten, GDP-gebundenen Zustand hält.¹⁰⁰ Die Wirksamkeit von Sotorasib in Monotherapie wurden (Phase I/II) -Studie von Hong D.S. et. al. und Li L.T., bei bereits vortherapierten NSCLC-Patienten mit vorliegender KRAS G12C -Mutation und lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Tumorstadium gezeigt. Bei diesen Patienten wurde durch den Einsatz von Sotorasib eine mediane Dauer des Therapieansprechens von ca. 10 Monaten sowie eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 6,8 Monaten erreicht. Die mediane Zeit bis zum objektivierbaren Therapieansprechen betrug ca. 1,4 Monate.¹⁰¹

Sotorasib ist heute bereits fester Bestandteil der NSCLC-Therapie und ist Mittel der Wahl bei erwachsenen Patienten mit positivem KRAS (G12C)-Mutationsstatus und wird bei fortgeschrittenen Tumoren als Monotherapie eingesetzt.⁸⁶

Ein weiterer KRAS(G12C)-Inhibitor, Adagrasib (MRTX849) wurde im November 2023 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Es bindet wie Sotorasib ebenfalls irreversibel und selektiv an die sogenannte „switch II-Tasche“ des KRAS-Proteins und fixiert dieses ebenfalls im GDP-gebundenen inaktiven Zustand. Bei längerer Halbwertszeit (24h vs. 5,5h), höherer oraler Bioverfügbarkeit und weitreichender Gewebsverteilung, deuten präklinische Daten darauf hin, dass Adagrasib die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die bereits gesammelten klinischen Daten, belegen, als entscheidender Vorteil gegenüber Sotorasib, die antitumorale Wirkung des Medikaments bei Hirnmetastasen.

Aufgrund der zunehmenden Relevanz eines positiven KRAS-Status im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen, steigt auch der Stellenwert der diagnostischen Sicherung.¹⁰²

2.6 Radiomic/Radiogenomic beim Bronchialkarzinom

Das Diagnostikfeld der Radiogenomik ist ein relativ neuer Ansatz der Krebsdiagnostik, der eine Bewertung und Vorhersage der molekularen Grundlagen von Tumorzellen anhand von Bildgebungsphänotypen bzw. radiologischen Merkmalen der Tumorläsionen ermöglicht. Mit dieser Methode lassen sich Assoziationen zwischen radiologischen Merkmalen und molekularen Merkmalen auf genomicscher, transkriptomischer und proteomischer Ebene herstellen.¹⁰³

2.6.1. Grundlagen der Radiomic/Radiogenomic

Einer der grundlegenden Aspekte für das Verständnis der Krebspathobiologie ist die Korrelation genomicscher Veränderungen mit dem Krebs-Phänotyp. Vor diesem Hintergrund konnten durch Forschungsfortschritte der DNA- und RNA-Analyse von Krebszellen, bereits schon eine Vielzahl direkter Verbindungen zwischen genomicschen Daten, Tumortypen und bildmorphologischen Veränderungen gefunden werden.

Die Radiomic ergänzt die traditionelle Krebsbildung, die der Eckpfeiler der Krankheitsdiagnose, der Stadieneinteilung, der Bestrahlungsplanung und der Überwachung war, durch quantitative Aspekte. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um eine Methode zur Bewertung von bildgebenden Biomarkern.¹⁰⁴ Unter dem Begriff „Bildmerkmale“ im Zusammenhang mit Radiomics versteht man nicht das vom menschlichen Auge gesehene visuelle Bild, sondern Bilddaten, die dem menschlichen Auge möglicherweise verborgen bleiben. Hierbei kann es sich z.B. um quantitative Formmerkmale, komplexe mehrdimensionale Muster, feinste Graustufungen, Homogenität, Heterogenität, interpixel-Relationen, Texturen oder spektrale Eigenschaften in einer Region of Interest (ROI) handeln.

Die Bestimmung des Mittelwerts der Signalwerte innerhalb einer ROI ist ein Beispiel für eine einfache statistische Auswertung, die bereits fest in den klinischen Workflow integriert ist.

Durch Identifikation und Analyse radiomischer Bildmerkmale werden sogenannte radiomischen Features erstellt, die die biologischen Bildmerkmale statistisch beurteilbar machen.

Mithilfe von maschinellem Lernen können diese anschließend in der Auswertung mit Zielparametern verknüpft werden. Auf diese Weise kann beispielsweise die Ausprägung der intratumoralen genetischen Heterogenität, verschlüsselt in eine Radiomics-Signatur, in Zusammenhang mit Therapieansprechen oder Prognose gebracht werden. Bestimmte Features könnten demnach spezifisch für bestimmte Pathologien, z.B. Tumorentitäten sein.

Die Kombination der Radinomic und der genomischen DNA- und RNA-Analyse mit den auf genomisch-transkriptomisch-proteomischer Ebene zugrundeliegenden Merkmalen wird als "Radiogenomic" bezeichnet, ein neuartiger Ansatz, mit dem sich die biologischen Grundlagen von Bildgebungsphänotypen identifizieren lassen.¹⁰⁵

Angesichts der hohen Verfügbarkeit von Bildgebungsdaten bei Patienten mit Bronchialkarzinom, war diese spezifische Krebsart bereits von Beginn an im Fokus von Radiomic- und Radiogenomic-Studien.¹⁰³

Um ausgewählte Bereiche bzw. Volumina aus medizinischen Bilddatensätzen einer mathematischen Transformation zugänglich zu machen und in verwertbare Daten umzuwandeln, ist eine Kette aufeinander folgender Arbeitsschritte nötig. Diese Abfolge von Arbeitsschritten wird als „Radiomics-Pipeline“ bezeichnet.¹⁰⁶

Abbildung 14 dient der übersichtlichen/schematischen Darstellung dieser einzelnen Arbeitsschritte, welche anschließend kurz erläutert werden.

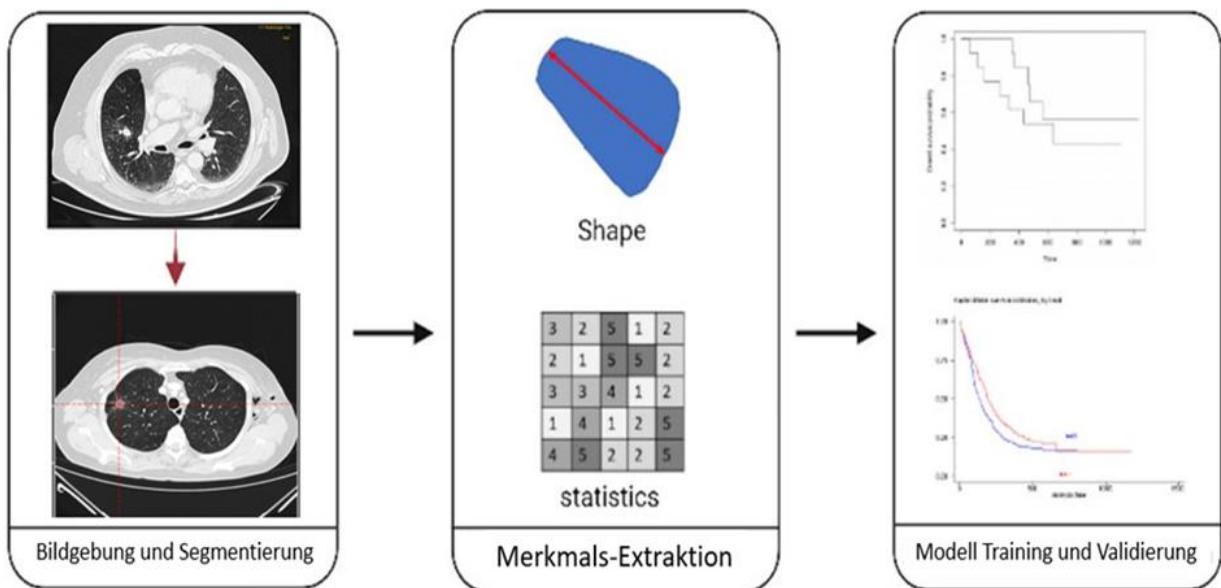


Abb. 14: Typischer Arbeitsablauf einer radiomischen Analyse: 1. Auswahl der Bildgebungsmodalität. 2. Segmentierung des Volumens von Interesse (VOI). 3. Selektion radiomischer Merkmale. 4. Training und Validierung des „machine learning“-Modells⁹⁹

Der erste Schritt ist die Definition des Problems auf klinischer Ebene. Eine erfolgreiche Anwendung von Radiomics und „Machine Learning“ ist in erster Linie von einer soliden, klinisch sinnvollen Formulierung des klinischen Anwendungsfalls abhängig. Bei der Betrachtung verschiedener Anwendungsfälle ist es von größter Bedeutung, die endgültige Auswahl passender Fälle nicht nur nach ihrer klinischen Stichhaltigkeit abzuwägen, sondern stattdessen eine realistische Betrachtung einer angemessenen Datenmenge anzustellen, die für ein effizientes Training des maschinellen Lernalgorithmus erforderlich ist, um ein robustes, präzises und allgemein gültiges Modell zu erstellen.¹⁰⁷

Letzteres gilt besonders, wenn es sich bei den Eingabedaten um medizinische Bilder handelt, die grundsätzlich dynamisch sind und häufig, beispielsweise aufgrund der Informationsdarstellung oder des Fehlens von allgemein angenommenen standardisierten Aufnahmeprotokollen, intrinsische Variabilität aufweisen.¹⁰⁸ Der Rohdatensatz medizinischer Bilder, aus statistischer Sicht die sogenannte Grundwahrheit muss robust sein, leicht zu beschaffen sein und möglichst wenig von menschlicher Interpretation abhängen. Bei der Analyse radiologischer Bilder ist letzteres in der Regel jedoch unvermeidlich und sollte daher von Expertengremien erstellt werden, um die Auswirkungen der Interobserver-Variabilität zu minimieren.

Bei der Identifizierung aussagekräftiger potenzieller Datenquellen, die für die radiogenomische Analyse herangezogen werden können, sollte spezifisches Fachwissen berücksichtigt werden. Bisherige Forschungsansätze zeigten deutlich, dass bei der gewählten Bildgebung eher

Robustheit der Bildinformationen, wie in der CT gegenüber hoher Vielfalt der Bildmerkmale, wie in der MRT, zu bevorzugen sind. Standard-Bildgebungsverfahren sind ebenfalls vorzuziehen, da sie einfacher zu beschaffen sind und ein größeres Potential für die klinische Anwendbarkeit bieten.¹⁰³

Grundsätzlich sind alle modernen Bildgebungsmodalitäten der radiomischen Analyse zugänglich. Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sind einige der klinischen Modalitäten, die häufig zur Extraktion von Texturmerkmalen eingesetzt werden. Die Vielfalt der Scanner ermöglicht ein breites Spektrum an Aufnahme- und Bildrekonstruktionsprotokollen, so dass im Rahmen der Datenerfassung, dem nächsten Arbeitsschritt der Radiomics-Pipeline, eine Standardisierung dieser Protokolle erforderlich ist.¹⁰⁹ Die Herausforderung der Standardisierung von Daten besteht darin, die aufgrund technischer Details entstehenden, numerischen Variationen von Texturmerkmalen zu minimieren, da diese fälschlicherweise mit biologischen Effekten in Verbindung gebracht werden können. Aus diesem Grund folgen die Aufnahmeprotokolle, die Segmentierung von Geweben und die Berechnung radiomischer Merkmale genauen Richtlinien.^{110, 111}

Nach Generierung und Auswahl geeigneter radiologischer Bilder, ist die Segmentierung einer der zentralen und zeitaufwendigsten Arbeitsschritte für die Berechnung von Texturmerkmalen. Es gibt viele Herausforderungen im Zusammenhang mit der Segmentierung, einschließlich einer hohen benutzerabhängigen Variabilität, der sogenannten „inter-reader variability“. Selbst bei Verwendung automatisierter Algorithmen mit künstlicher Intelligenz (KI) handelt es sich bei der Segmentierung um einen zeitaufwendigen Arbeitsschritt, da ein Eingreifen durch einen Radiologen zur Korrektur und Validierung der Ergebnisse erforderlich ist. Es wird empfohlen, dass zwei oder mehr Reader die Segmentierung durchführen, um subjektive Meinungen über die genauen Grenzen auszugleichen.

Außerdem gilt es nur Merkmale für die finale Analyse auszuwählen, die möglichst unempfindlich gegenüber verbleibenden diskreten Unterschieden bei der Definition der „radiomic signature“ sind. Nach der Definition eines Volumens von Interesse (VOI) durch einen Auswerter im Rahmen der Segmentierung, erfolgt die Berechnung radiomischer Merkmale. Solche Merkmale können Forminformationen, Signalintensitäten, Heterogenität oder texturbezogene Informationen von Geweben innerhalb des VOI widerspiegeln¹¹².

Ein kritischer Aspekt, welcher sich im Rahmen einer radiomischen Analyse ergibt, besteht darin, dass mitunter die Anzahl der verfügbaren Patienten weitaus geringer ist als die Anzahl der Bildgebungsmerkmale, die wir von jedem einzelnen Patienten extrahieren können.

Daher ist es nötig eine große Patienten Kohorte aufzustellen, um einen Datensatz zu erhalten, der die natürliche Variabilität in ausreichendem, statistisch aussagekräftigen Maß wiederspiegelt. Dies wiederum ist problematisch, da eine Radiomics-Studie nur Bilddatensätze

einer Bildgebungsmodalität von gleichbleibend guter Bildqualität verwenden kann und es mit hohem Aufwand verbunden ist ausreichende Patientenzahlen zu akquirieren. Der Prozess zur Ermittlung des perfekten Gleichgewichts zwischen der Anzahl der Merkmale und der entsprechenden Modellleistung wird als Merkmalsauswahl (Feature Selection) bezeichnet und ist der nächste wesentliche Schritt der „Radiomics-Pipeline“. Zur Lösung des Dimensionalitätsproblems werden verschiedene statistisch-mathematische Methoden eingesetzt, darunter „Filter“-, „Wrapper“- und „Embedded“-Methoden, die im Wesentlichen darauf abzielen, die stabilsten und informativsten Merkmale für das Modelltraining auszuwählen. Diese endgültig für das Training verwendeten Merkmale werden als „radiomic signature“ bezeichnet. Die statistische Zuverlässigkeit der Merkmale sollte auf verschiedenen Ebenen bewertet werden, hierzu zählen die sogenannte Robustheit (robustness), zeitliche und räumliche Stabilität (temporal and spatial stability) und Reproduzierbarkeit (reproducibility). Ein typischer Arbeitsablauf in der ersten Phase erlaubt es beispielsweise, nur stabile Merkmale zu übermitteln. Eine sogenannte „Null- oder Fast-Null-Varianz“-Methode entfernt dabei unbrauchbare Merkmale. Eine anschließende Korrelationsanalyse entfernt redundante Merkmale und schließlich werden anspruchsvolle statistische Methoden wie Minimum redundancy feature selection (mRMR) oder Recursive feature elimination (RFE) verwendet, um die „radiomic signature“ fertig zu stellen.¹⁰³

Im finalen Schritt werden Modelle des maschinellen Lernens trainiert und validiert, um klinische Ergebnisse vorherzusagen oder Patienten anhand von genetischen oder molekularen Merkmalen zu klassifizieren.

Bei einem Datenumfang von ca. 100 - 1000 Patienten, wie in diesem Projekt, sollten die radiomischen Merkmale mit klassischen Algorithmen des maschinellen Lernens (ML) untersucht werden. Hierzu zählen unter anderem „logistic regression“, „naïve Bayes“, „random forests“, „support vector machines“ und „boosted trees“. Nach Abschluss der Trainingsphase wird der Algorithmus ausgewählt, der bei der Vorhersage bis dahin unbekannter Daten, aus dem sogenannten Validierungssatz (validation set), die besten Ergebnisse erzielt¹¹³.

2.6.2. Mutationsprädiktion durch Radiomics/Radiogenomics beim NSCLC

Es existieren bereits einige Studien, die demonstrieren, dass die radiomische bzw. radiogenomische Analyse potentiell eine relevante prognostische und prädiktive Rolle für Patienten mit NSCLC spielen könnte. Speziell bei Patienten mit Bronchialkarzinom sind die häufigsten Modalitäten, die in Studien verwendet werden, CT und FDG PET/CT, da sie im Rahmen der klinischen Routinediagnostik eine führende Rolle spielen.

In einer Studie von Li et al. wurden subsolide Knoten von 154 Patienten mit pulmonalem Adenokarzinom untersucht, die zuvor einer vollständigen Exom-Sequenzierung unterzogen

worden waren. Die radiogenomische Analyse ergab, dass ein höherer Anteil solider Komponenten in den subsoliden Knoten mit einer signifikant höheren Mutationshäufigkeit in EGFR und KRAS korrelierte. Die Ergebnisse deuteten an, dass diese Gene die Progression von pulmonalen Adenokarzinomen bedingen und auf diese Weise vorhergesagt werden können¹¹⁴. In einer anderen Studie zeigten Shu Li et. al., dass die radiogenomische Analyse erfolgreich zur Vorhersage des Mutationsstatus der Subtypen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) bei NCLC-Patienten eingesetzt werden kann. Genauer gelang es, die Bildmerkmale der Rezeptor-Subtypen 19Del und L858R zu unterscheiden¹¹⁵. Zhou et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen CT-Hounsfield-Dämpfungsmessungen (Hounsfield attenuation) und EGFR-Expression. Sie stellten fest, dass das Vorhandensein unregelmäßiger Ränder und umgebender milchglasartiger Trübungen (ground-glass opacities) positiv mit der EGFR-Expression korrelierte¹¹⁶.

In einer Studie von Rizzo et al. wurde gezeigt, dass die EGFR-Mutation mit CT-Merkmalen wie dem Vorhandensein eines Bronchopneumogramms, Pleura-Retraktion, kleiner Läsionsgröße und dem Fehlen einer Fibrose assoziiert ist. Im Gegensatz dazu wurde die ALK-Mutation mit vorhandenem Pleuraerguss in Verbindung gebracht. Eine runde Form, unspezifische Knoten in vom Tumor betroffenen Lappen und Raucheranamnese waren Variablen, die mit einer KRAS-Mutation in Verbindung standen¹¹⁷.

In weiteren, unserem Projekt ähnlichen Ansätzen, sammelten beispielsweise Gevaert et al. Indizien dafür, dass das Vorhandensein eines Bronchopneumogramms innerhalb der Tumorläsion mit einer Überexpression des KRAS-Onkogens zusammenhängen könnte¹¹⁸. Weiss et al. zeigten in diesem Zusammenhang auf, dass die radiogenomischen Merkmale „Lower kurtosis“ und „positive skewness“ signifikant mit einem postiven KRAS-Mutationsstatus korrelieren¹¹⁹.

2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen ob mit Hilfe radiogenomischer Analyse der DECT-Bildmerkmale eine Klassifikation einer NSCLC-Läsion im Hinblick auf den KRAS-Status möglich ist, um so auch das Potential für die klinische Anwendbarkeit beurteilen zu können. Um dies zu erreichen, wurde versucht, eine optimierte, auf radiologische DECT-Bildmerkmale anwendbare Pipeline für maschinelles Lernen (ML) zu entwickeln, zu trainieren und zu testen. Mit den erbrachten Ergebnissen sollte beurteilt werden, ob diese Methode das Potential hat, als Alternative invasiver Methoden, klinisch eingesetzt zu werden.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Für diese monozentrische, retrospektive Studie lag seitens der Ethik-Kommission der Universität zu Köln ein positives Ethikvotum vor (Aktenzeichen 2019-19-1196).

3.2 Patienten

Geeignete Patienten wurden retrospektiv aus der bestehenden onkologischen Datenbank der Uniklinik Köln zusammengestellt. Bei den eingeschlossenen CT-Datensätzen, handelte es sich um CTs aus der retrospektiven Auswertung ab Ethikvotum bis zum 01.05.2019.

Die primären Einschlusskriterien waren ein Patientenalter von ≥ 18 Jahren, das Vorliegen eines histopathologisch gesicherten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie Therapienaivität zum Zeitpunkt der ausgewerteten initialen Bildgebung.

Darüber hinaus musste eine genetische Subtypanalyse vorliegen aus der die Treibermutation des Tumors hervor ging. Bei geeigneten Patienten wurden abschließend die CT-Datensätze der initialen Bildgebung identifiziert, auf Vollständigkeit überprüft und die Position etwaiger Lungenrundherde bzw. Raumforderungen unter Hinzuziehung der vorliegenden radiologischen Berichte korreliert.

Die auf diese Weise akquirierte Kohorte umfasste insgesamt 212 Patienten mit einem NSCLC, 58 Patienten hiervon mit KRAS-Mutation. Bei insgesamt 58 dieser Patienten wies das NSCLC eine KRAS-Mutation auf.

Im Rahmen der durchgeföhrten Analyse wurden Patienten mit nodulären pulmonalen Läsionen mit einem Durchmesser im Weichteilfenster von ≤ 30 mm (Nodules) und Läsionen von > 30 mm Durchmesser (Masses) separat ausgewertet, unter der Annahme das sich die radiologischen Bildeigenschaften und somit auch die radiomischen Features voneinander abweichen könnten. Auf diese Weise sollte ermittelt werden ob sich die Analysemethode für eine der beiden Kategorien besser eignet. Abb. 15 zeigt ein Beispiel für die Segmentierung eines Lungenrundherdes (Durchmesser ≤ 3 cm) ohne Kontakt zur Pleura.

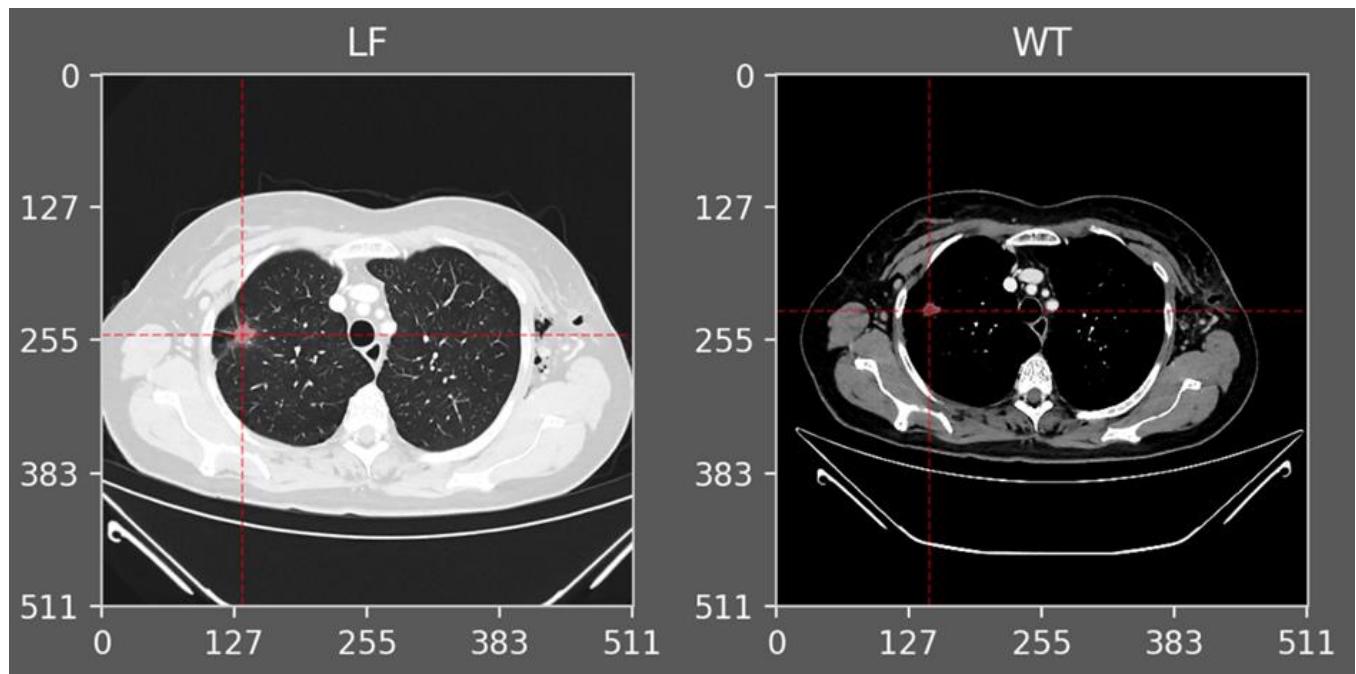


Abb. 15: Exemplarisch NSCLC-Patient mit Lungentumor im rechten Oberlappen (< 3 cm) mit diskreten Ausläufern zur Pleura, ohne Zeichen einer direkten Pleurainfiltration (cT2aNxMx)

Insgesamt wurden 61 Patienten mit Lungenrundherden (Nodules) analysiert, hierbei lag in 17 Fällen eine KRAS-Mutation vor. Bei den restlichen 151 Patienten waren die entsprechenden Lungenraumforderungen (Masses) im Durchmesser größer als 3 cm, hierunter befanden sich 41 KRAS-positive Fälle.

Der Begriff „Lungenläsionen“ wird im weiteren Verlauf ebenfalls verwendet und fasst alle analysierten „Nodules“ und „Masses“ zusammen.

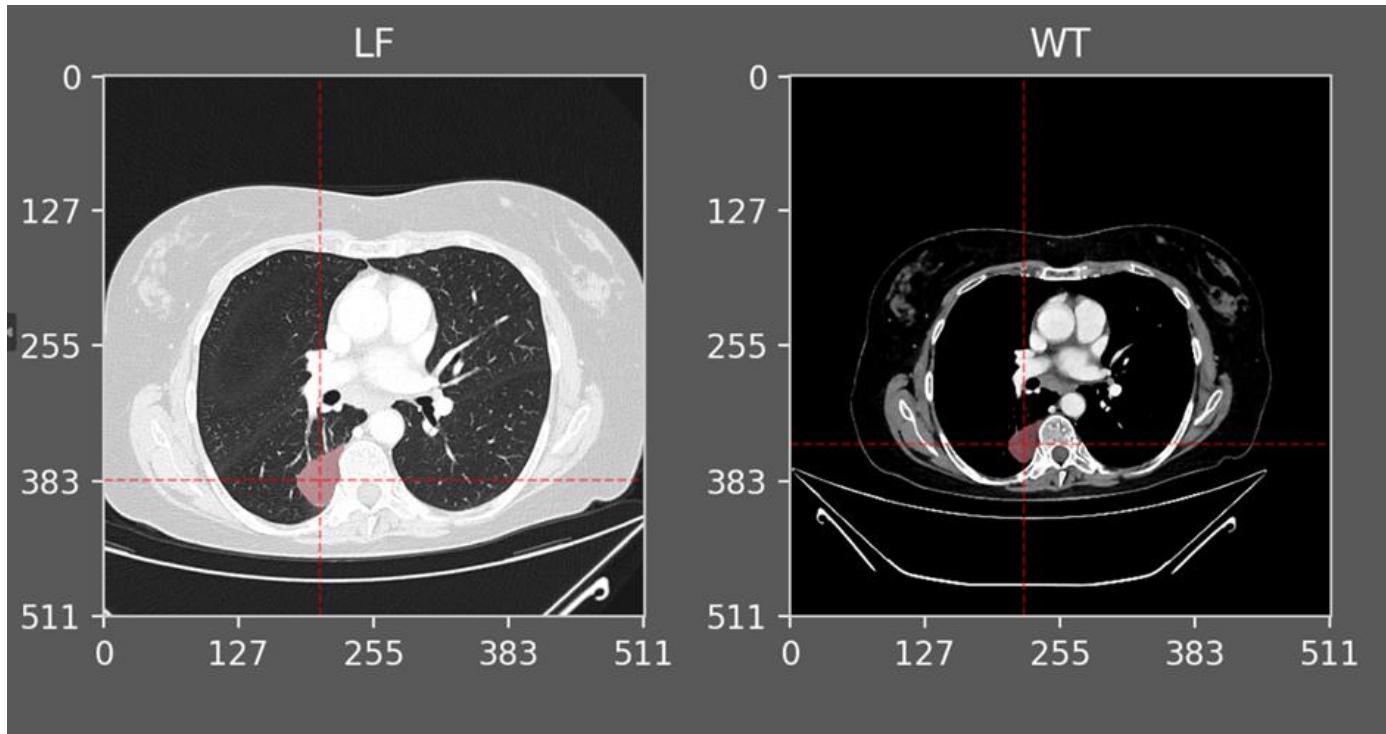


Abb.16: Beispiel für eine Läsion (> 3 cm) mit direktem breitbasigen Kontakt der Pleura (cT3 Nx Mx)

3.3 Bildakquisition

Der CT-Datensatz umfasste Aufnahmen von verschiedenen CT-Geräten. IQon Spectral CT (75 Patienten); Philips Brilliance 64 – CT (64 Patienten); Philips CT 6000 iCT (33 Patienten); Siemens Somatom Dual Source-CT (19 Patienten), Siemens Biograph mCT (9 Patienten), Siemens Definition Flash-CT (6 Patienten) und GE Bright Speed 16 (6 Patienten).

Exemplarische und häufige Scanparameter eines eingeschlossenen CTs waren: Rückenlage, inspirierender Atemanhalt, Rotationszeit ca. 0,33 sec, Kollimation ca. $64 \times 0,625$ mm; Matrix ca. 512×512 ; Rohrspannung 120 kVp; Röhrenstrom, 200 mA; Pitch, 0,9; Sichtfeld, 200 bis 300 mm; Rekonstruktionsintervall, 1 mm; Fusionskernel: YA und L, Schichtdicke, 0,6 mm, 1 mm, 2 mm; Voxel-Abstand (X- und Y-Richtung), 0,68-0,87 mm.

Darüber hinaus waren alle eingeschlossenen CT kontrastmittelgestützt mit einem Körpergewicht-anangepassten Bolus (Dosierung ca. 0,2-0,4g Jod / kg Körpergewicht) aus jodiertem Kontrastmittel (Accupaque, 350 mg J/ml), der über eine periphere Vene mit einer Flussrate von ca. 3,5 mL/s verabreicht wurde, gefolgt von einer Kochsalzlösung von 30 mL. Die Bolus-Tracking-Technik mit einer Verzögerung von 50 Sekunden nach Erreichen des Schwellenwertes von 150 HU in der Aorta descendens, um Scans des Thorax in venöser Phase zu erhalten.

Für alle CT-Bilddaten wurde ein Standard-Lungenfenster und Standard-Weichteilfenster ausgewählt. In einer Subgruppe wurden die mittels Dual-Energy-CT-Technik, genauer der

hybrid-iterativen Spektralrekonstruktionsmethode (Spectral, Filter B, Level 3, Philips Healthcare), Jodkarten (IM) rekonstruiert und erfasst.

3.4 Segmentierung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Primärläsionen der NSCLCs der eingeschlossenen Patienten, in Zusammensetzung mit den vorliegenden radiologischen Befunden, durch den Doktoranden 3-dimensioal segmentiert. Zunächst wurde die Lokalisation der malignen Läsionen den radiologischen Berichten entnommen und im CT-Bild aufgesucht. Mit Hilfe einer proprietären Forschungssoftware „Mint Lesion Research“ (Mint Medical GmbH) wurde die Fläche der Läsionen in jeder einzelnen Bildschicht in der sie sichtbar waren, manuell umrandet. Die Segmentierungen wurden von einem zweiten unabhängigen Radiologen mit mehr als 5 Jahren Erfahrung in der CT-Bildgebung doppelt überprüft und gegebenenfalls angepasst. Die Segmentierungen wurden so durchgeführt, dass Tumorkomponenten vollständig erfasst waren, wohingegen die Inklusion von angrenzendem, nicht betroffenen Lungengewebe bzw. unmittelbar angrenzenden mediastinalen Strukturen oder Thoraxwand im Falle von zentralen bzw. peripheren Tumoren vermieden wurde.

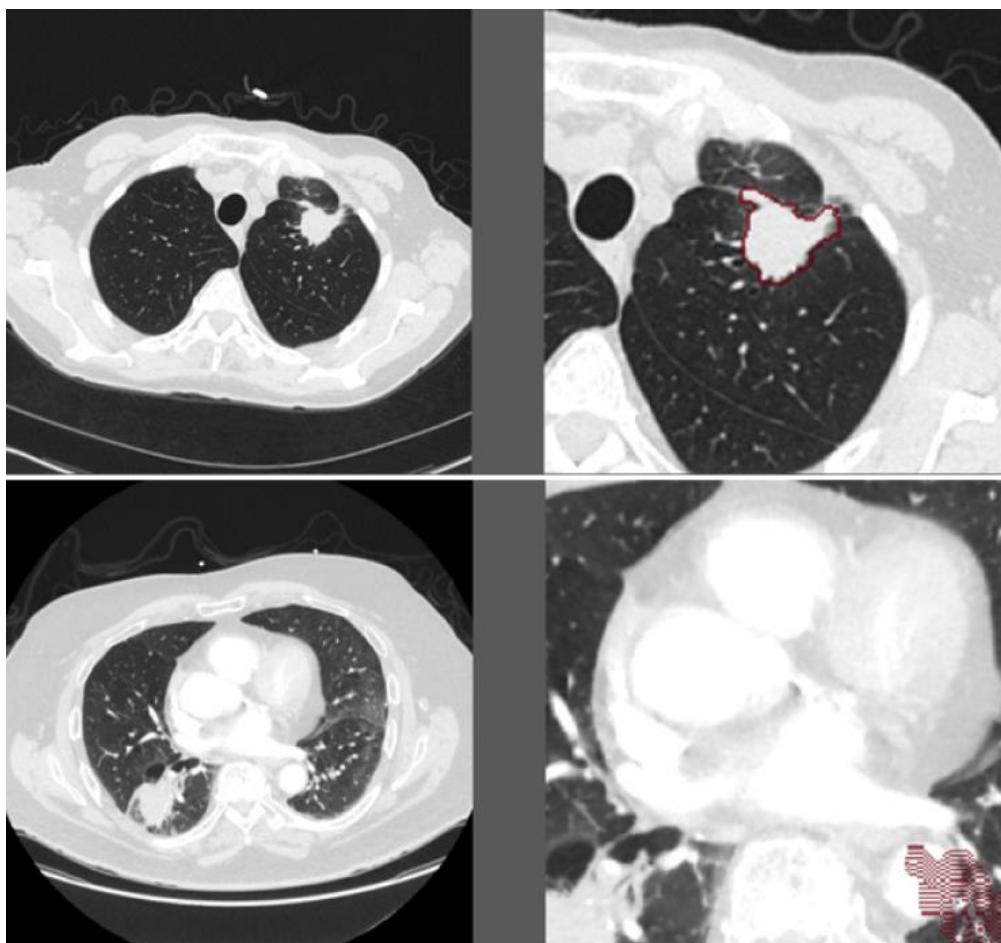


Abb 17. Eine Visualisierung von zwei CT-Bildern, die eine erfolgreiche Segmentierung (oben links) und ein fehlerhaftes Bild (unten rechts), das nach der visuellen Analyse ausgeschlossen wurde.

3.5 Präprozessierung und Merkmalsextraktion

Nach der manuellen Segmentierung mit „Mint Lesion Research“ (mint lesion research, Mint Medical GmbH) und Erfassung der ROI (Region of Interest), erfolgte der Datenexport . Die ursprüngliche Läsionskontur wurde auf den Lungenmetastasenbildern skizziert. Einige Segmentierungsergebnisse sind exemplarisch in Abb. 15 dargestellt.

Im Anschluss wurden die Datensätze der Segmentierung exportiert und mit „PyRadiomics“ analysiert. Hierbei handelt es sich um ein sogenntes „Open-Source-Python-Package“ für die Extraktion von Radiomics-Merkmalen aus 2D- und 3D-Bildern und binären Masken. Mit dieser Methode lassen sich phänotypische Merkmale in der medizinischen Bildgebung durch den Einsatz automatisierter Algorithmen zu quantifizieren.

Insgesamt wurden auf diese weise in unserer Studie 105 radiomische Merkmale aus den CT-Bildern jedes Patienten extrahiert, darunter die Intensitätsmerkmale des Tumors, Formen, Texturen, Wavelets und Gabor-Merkmale. Zu den Intensitätsmerkmalen gehörten Statistiken erster Ordnung, die aus dem Histogramm aller Tumorvoxel-Intensitätswerte berechnet werden. Die Formmerkmale spiegen die Form und Größe des Tumorbereichs wider. Die Texturmerkmale lieferten Informationen über die relativen Positionen der verschiedenen Graustufen im Bild, einschließlich der Grey Level Co-occurrence Matrix und der Grey Level Run Length Matrix. Wavelet-Merkmale umfassten Intensitäts- und Texturmerkmale, die aus der Wavelet-Transformation des Originalbildes abgeleitet wurden. Zu den erfassten Gabor-Merkmalen gehörten Multiskalen- und Multidirektions-Gabor-Magnituden-Texturdarstellung und die Gabor-Phasen-basierte Texturdarstellung.

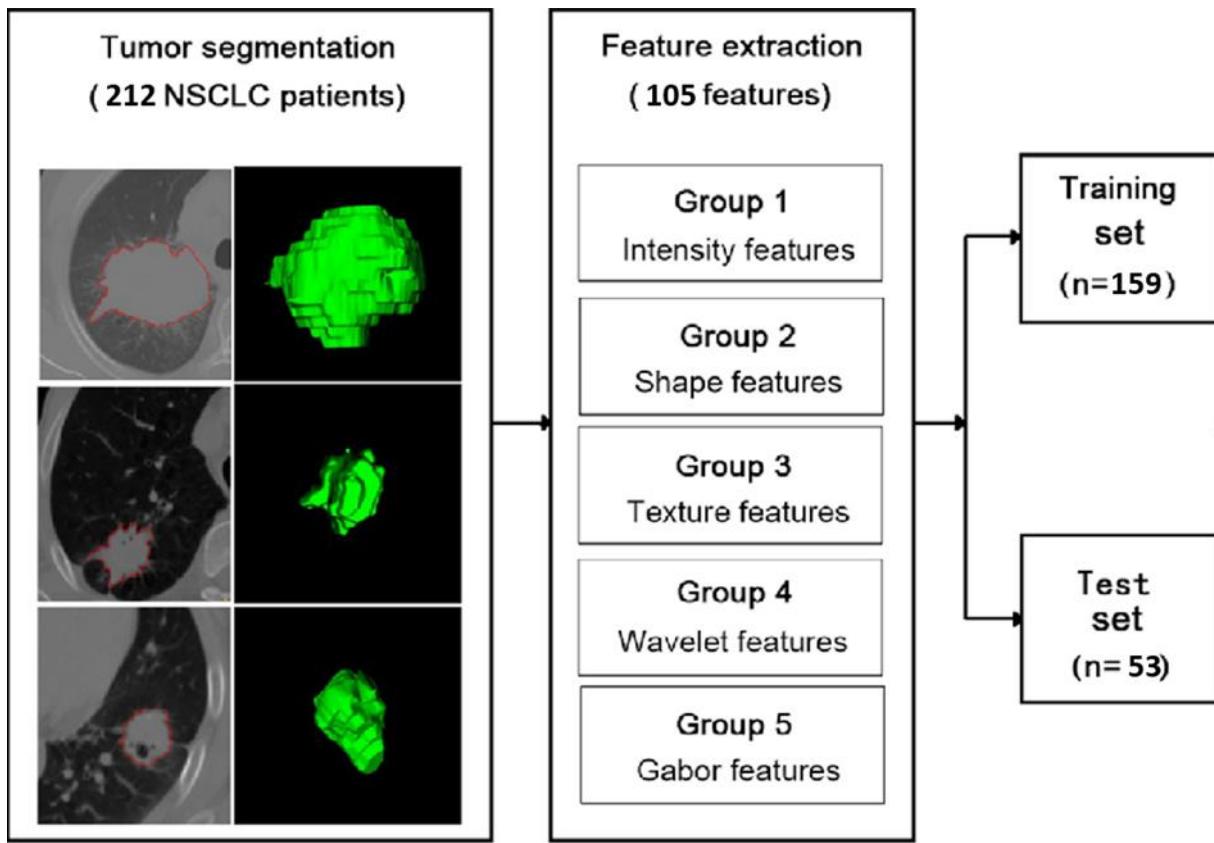


Abb. 18: Flowchart des Preprocessing von Segmentierung bis Training

Anschließend wurden die Segmentierungen durch computergesteuerte statistische Kontrolle nochmals überprüft, um die Konstanz der relevanten Volumina, zwischen „Input“-Läsion und Rekonstruktion („Output-Läsion“) zu gewährleisten.

Basierend auf den realen und artifiziellen bzw. segmentierten ROIs wurden volumetrisch Hounsfield Unit Dämpfung (HU), Joddichte (ID [mg/ml]) sowie Texturfeatures erster Ordnung bestimmt. Zu diesen zählen u.a. die Merkmale Entropie, Kurtosis, Schiefe, Gleichmäßigkeit und Einheitlichkeit der positiven Pixel (UPP) und der Mittelwert der positiven Pixel (MPP). Die berechneten Daten wurden im CSU-Format als strukturierter Datensatz exportiert und in Excel-Format konvertiert.

Hierfür wurden die Radiomics-Merkmale aus den eingegebenen 3D-rekonstruierten Läsionen mit einem einzigen Codierungsnetzwerk („encoder network“) extrahiert. Zur Veranschaulichung ist ein Modell dieses Prozesses in Abbildung 16 dargestellt.

Die Größe der analysierten Voxel betrug 1,00 x 1,00 x 1,00 mm. Die hierbei vom Kodierungsnetzwerk aus jedem Block (e_2 bis e_5, siehe Abb. 16) extrahierten Bildmerkmale wurden verwendet, um die sogenannten „Region Maps“ zu erstellen. Das Decoder-Netzwerk („decoder network“), das mit jedem Block (e_2 bis e_5) verbunden ist, wurde ebenfalls zur Erstellung der Region-Maps eingesetzt. Die auf diese Weise erstellten Region-Maps (Ausgang von o_1 bis o_4) wurden in eine sogenannte Verlustfunktion („loss function“) substituiert und

der sogenannte Verlustwert berechnet. Die Ergebnisse (Outputs) umfassten das tiefste Encodernetz (deepest encoder network) (e_1 bis e_5) und das tiefste Decoder-Netzwerk (deepest decoder network) (d_5-1 bis d_5-4) und hiermit die von o_4 erstellte Region Map. Außerdem hatte jeder Block eine Gehäuseeinheit und alle Blöcke außer e_1 enthielten eine Dropout-Schicht (Dropout 3D) vor der finalen Faltungsschicht (convolutional layer). In dem angewendeten Modell sind Encoder und Decoder durch Verkettung verbunden. Die Abstimmung der Hyperparameter des Modells wurde manuell von Datenwissenschaftlern des Universitätsklinikums Köln durchgeführt.

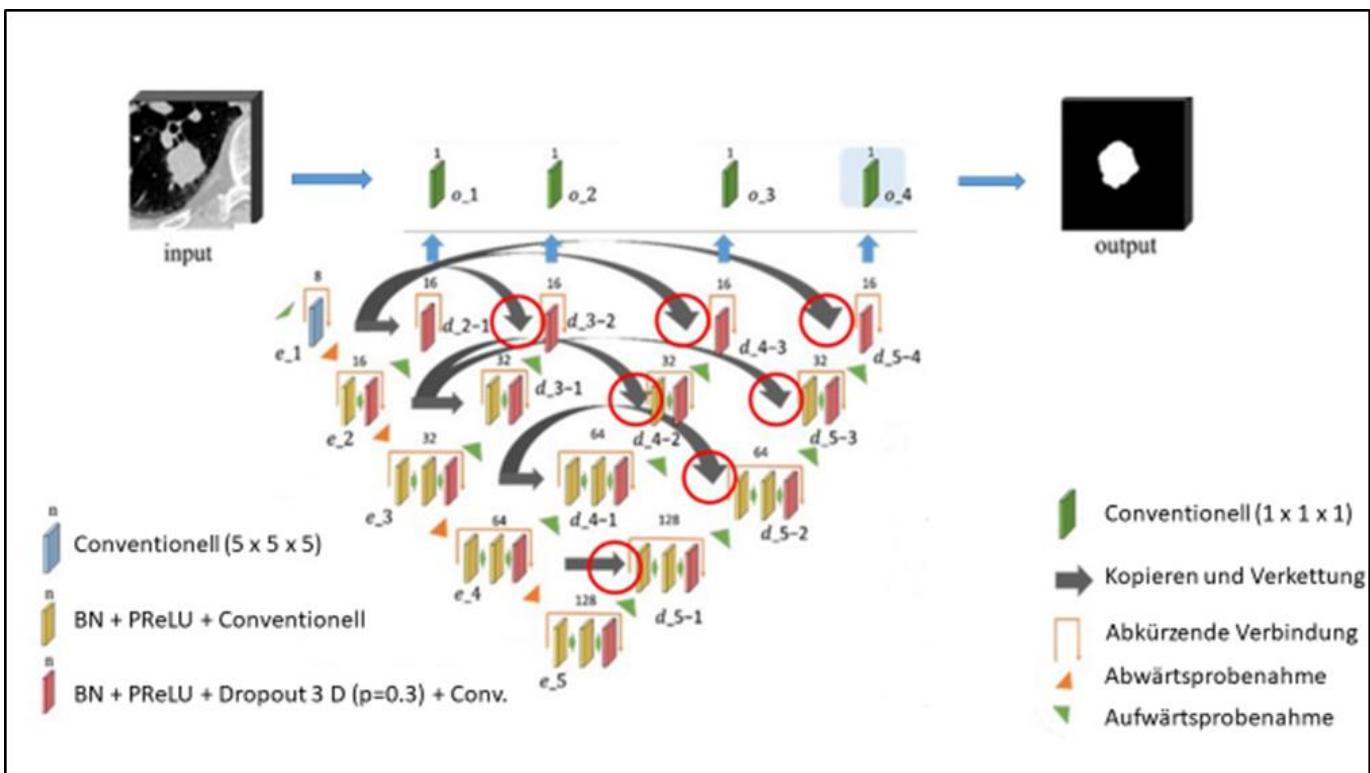


Abb. 19: Architektur des verwendeten verschachtelten dreidimensionalen (3D) vollständig verbundenen „Convolutional network“. Die Verbindungen sind durch die roten Kreise gekennzeichnet, wobei der Encoder und der Decoder durch Verkettung verbunden sind

3.6 Mermalsauswahl und Ranking

Im Anschluss an die Extraktion der Bildmerkmale erfolgte die Unterteilung in Subgruppen.

Die extrahierten Features-Gruppen, umfassten:

1. Formbasiert (shape-based): In dieser Gruppe sind Descriptoren für die dreidimensionale Größe und Form der ROI (Region of Interest). Diese Merkmale sind unabhängig von der Graustufenintensitätsverteilung in der ROI und werden daher nur aus dem nicht abgeleiteten Bild (non-derived image) berechnet.

2. „Firstorder features“: Features erster Ordnung beschreiben die Verteilung der Voxel-Intensitäten innerhalb der durch die sogenannte Maske definierten Bildregion durch allgemein verwendete und grundlegende Metriken.
3. „Grey level cooccurrence matrix“ (22 Merkmale): Eine Graustufen-Co-Occurrence-Matrix (GLCM) beschreibt die gemeinsame Wahrscheinlichkeitsfunktion zweiter Ordnung einer durch die Maske eingeschränkten Bildregion. Bestimmte Elemente dieser Matrix geben an, wie oft die Kombination zweier Ebenen (i und j) in zwei Pixeln im Bild vorkommt, die durch einen Abstand von δ Pixeln entlang des Winkels θ voneinander getrennt sind.
4. Grey level dependence matrix: Eine Graustufenabhängigkeitsmatrix (GLDM) quantifiziert Graustufenabhängigkeiten in einem Bild. Eine Graustufenabhängigkeit ist definiert als die Anzahl der miteinander verbundenen Voxel im Abstand δ , die vom zentralen Voxel abhängig sind. Ein Nachbarvoxel mit der Graustufe (j) gilt als abhängig vom Zentralvoxel mit der Graustufe (i), wenn $|i-j| \leq \alpha$. In einer Graustufenabhängigkeitsmatrix $P(i,j)$ beschreibt das (i,j) -te Element die Anzahl, wie oft ein Voxel mit Graustufe i mit j abhängigen Voxeln in seiner Nachbarschaft im Bild erscheint.
5. Grey level run length matrix: Eine Graustufenabhängigkeitsmatrix (GLDM) quantifiziert Graustufenabhängigkeiten in einem Bild. Eine Graustufenabhängigkeit ist definiert als die Anzahl der miteinander verbundenen Voxel im Abstand δ , die vom zentralen Voxel abhängig sind. Ein Nachbarvoxel mit der Graustufe (j) gilt als abhängig vom Zentralvoxel mit der Graustufe (i), wenn $|i-j| \leq \alpha$. In einer Graustufenabhängigkeitsmatrix $P(i,j)$ beschreibt das (i,j) -te Element die Anzahl, wie oft ein Voxel mit Graustufe i mit j abhängigen Voxeln in seiner Nachbarschaft im Bild erscheint.
6. Grey level size zone matrix: Eine Graustufen-Größen-Zone (GLSZM) quantifiziert die Graustufenzonen in einem Bild. Eine Graustufenzone ist definiert als die Anzahl der zusammenhängender Voxel, die die gleiche Graustufenintensität aufweisen. Ein Voxel gilt als zusammenhängend, wenn der Abstand nach der Unendlichkeitsnorm 1 beträgt (26 zusammenhängende Bereiche in 3D, bzw. 8 zusammenhängende Bereiche in 2D). Im Gegensatz zu GLCM und GLRLM ist die GLSZM drehungsunabhängig, wobei nur eine Matrix für alle Richtungen im ROI berechnet wird.
7. Neighbouring Grey tone difference Matrix: Eine Grautondifferenzmatrix quantifiziert die Differenz zwischen einem Grauwert und dem durchschnittlichen Grauwert seiner Nachbarn im Abstand δ . Die Summe der absoluten Differenzen für den Grauwert i wird in der Matrix gespeichert.

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 105 verschiedene Bildmerkmale aller Lungenläsionen analysiert. Viele der als Prädiktoren verwendeten Bildmerkmale (Radiomic-Features) wiesen eine starke statistische Korrelation zu einander auf, z.B. liefert der maximale Durchmesser eine analoge Information wie maximaler Radius, hingegen ist das Merkmal Homogenität eine von der Größe unabhängige Information.

Dies erfordert eine Auswahl der statistisch relevantesten Merkmale, um Kollinearität zu vermeiden, die Dimensionalität zu gewährleisten und das Rauschen („noise“) zu minimieren. Hierfür wurden 4 Methoden verwendet.

1. Die erste Methode zur Untersuchung der statistischen Abhängigkeit zwischen Merkmal und KRAS-Mutationsstatus war ein ANOVA f –Test zur Darstellung der linearen Abhängigkeit der beiden Variablen.
2. Die zweite Methode, die angewendet wurde, war „Mutual Information“. Hierbei werden durch Verwendung von Entropie nicht nur lineare, sondern verschiedene statistische Abhängigkeiten erfasst.
3. Die dritte Methode, die angewendet wurde, ist die Berechnung der sogenannten AUC (area under the curve). Hierbei wird ein bestimmter Schwellenwert einem Merkmal zugeordnet (True positive Rate).
4. Extreme gradient boosting (XGBoost) ist eine Open-Source-Bibliothek, die eine effiziente und effektive Implementierung des Gradient-Boosting-Algorithmus bietet.

Aus den durch die vier Methoden ermittelten Ergebnissen, wurden jeweils die Merkmale mit den geringsten Korrelationswerten selektiert. Die statistisch aussagekräftigsten 10% der Merkmale wurden in vier Gruppen zur sogenannten Kreuzvalidierung (Cross Validation) eingeteilt. Diese Kreuzvalidierung ist statistische Methode zur Schätzung der Leistungsfähigkeit eines Vorhersagemodells.

Mithilfe dieser Modellvalidierungstechnik wurde im Rahmen dieser Studie beurteilt, wie die Ergebnisse einer statistischen Analyse auf einen unabhängigen Datensatz verallgemeinert werden können. Grundsätzlich umfasst die Kreuzvalidierung ein sogenanntes „Resampling“- und „Sample-Splitting“, Verfahren bei denen verschiedene Teile der Daten zum Testen und Trainieren eines Modells in verschiedenen Iterationen verwendet werden. Sie wird häufig in Situationen verwendet, in denen das Ziel die Vorhersage ist und man abschätzen möchte, wie genau ein Vorhersagemodell in der Praxis funktionieren wird. Sie kann auch dazu verwendet werden, die Qualität eines angepassten Modells und die Stabilität seiner Parameter zu bewerten.

3.7 Modellbasierte Mutationsprädiktion (Classification)

Ausgangspunkt für die Klassifikation waren die im Rahmen der Merkmalsselektion und des Merkmalsrankings erstellten vier Merkmalsgruppen (Feature-Sets). Hierfür wurden nur Merkmale mit ausreichender statistischer Korrelation ausgewählt ($> 0,8$). Die hierfür verwendeten Methoden waren der „ANOVA-f-Test“, „Mutual Information“, „Area under the Curve“ und „Instant Gradient Boosting“.

Die Merkmalsgruppen (Feature-Sets) wurden im Rahmen der inneren Kreuzvalidierungsschleife für das Training des sogenannten „Klassifizierers“ (Ensemble Classifier) verwendet.

Dieser setzt sich aus mehreren Sätzen verschiedener radiomischer Merkmale, den sogenannten Klassifikatoren, zusammen. Die Klassifikatoren des Ensembles führen jeweils eine Klassifizierung der ungesesehenen Instanz, bzw. einer dem System bislang unbekannten malignen Lungenläsion, durch. Ihre Vorhersagen werden kombiniert und bilden zusammengenommen ein statistisches Abstimmungs- bzw. Wertungssystem, den Ensemble Classifier.

Um die Effektivität des Trainings des Ensemble Classifiers zu erhöhen, wurde eine weitere Methode Namens „Gritt search“ eingesetzt. Hierbei werden mehrere Klassifikationsmethoden und Parameter zur Verfügung gestellt und diese in allen möglichen Kombinationen getestet. Hierbei handelt es sich um einen sogenannten „brute Force“-Ansatz, welcher durch den hohen Datendurchlauf gute Ergebnisse erreichen kann.

Hierfür wurden insgesamt 4 verschiedene statistische Klassifikationssysteme verwendet:

1. Logistische Regression: Es handelt sich hierbei um ein statistisches Modell, das die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses modelliert, indem die logarithmische Wahrscheinlichkeit für das Ereignis eine Linearkombination aus einer oder mehreren unabhängigen Variablen ist. Bei der Regressionsanalyse (logistische Regression oder „Logit-Regression“) erfolgt die Schätzung der Parameter eines logistischen Modells (der Koeffizienten in der Linearkombination)¹²⁰.
2. „Random forest“: Es handelt sich um eine Ensemble-Lernmethode für Klassifizierung und Regression, die im Rahmen der Trainingsphase eingesetzt wird und durch Konstruktion einer Vielzahl von „Entscheidungsbäumen“ funktioniert. Bei Klassifizierungsaufgaben ist der sogenannte Output von Radom Forest, diejenige Merkmalsklasse die von den meisten „Entscheidungsbäumen“ ausgewählt wird. Bei Regressionsaufgaben wird der Mittelwert oder die durchschnittliche Vorhersage der einzelnen Bäume angegeben^{121,122}.
3. „k-Nearest Neighbors“-Klassifikation (k-NN): Hierbei handelt es sich um eine nichtparametrisch überwachte Lernmethod die für die Klassifizierung radiomischer Merkmale verwendet wird. Bei der k-NN-Klassifikation ist das erbrachte statistische

Ergebnis die Ausgabe einer Klassenzugehörigkeit. Ein Objekt wird durch ein Pluralitätsvotum seiner Nachbarn klassifiziert, wobei das Objekt der Klasse zugeordnet wird, die unter seinen nächstgelegenen Nachbarn („k“) am häufigsten vorkommt. Hierbei ist der Wert „k“ eine, normalerweise kleine, positive ganze Zahl. Ist $k = 1$, so wird das Objekt der Klasse dieses seinen nächsten Nachbarn zugeordnet¹²³.

4. „Extreme Gradient Boosting“ (XGB-Classifier): Dies ist ein leistungsfähiger und weit verbreiteter Gradient-Boosting-Algorithmus, der zur Lösung vieler verschiedener Probleme des maschinellen Lernens eingesetzt wird. Es handelt sich um eine Implementierung von Gradient Boosting, die speziell auf Effizienz und Skalierbarkeit ausgelegt ist. Mathematisch gesehen ist XGBoost eine Ensemble-Lernmethode, die die Vorhersagen mehrerer schwächer Modelle kombiniert, um eine starke Vorhersage zu erstellen. Die schwachen Modelle in XGBoost sind Entscheidungsbäume, die mit Gradient Boosting trainiert werden. Das bedeutet, dass der Algorithmus bei jeder Iteration einen Entscheidungsbaum an die Residuen der vorherigen Iteration anpasst.

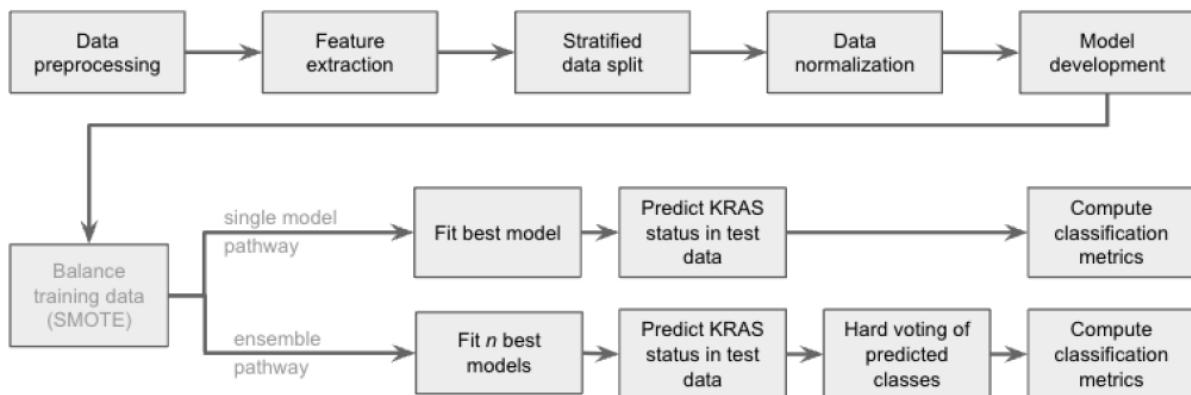
Die Ergebnisse dieser Klassifizierungsmethoden wurden ebenfalls in vier Kategorien ausgewertet:

1. Precision
2. Recall
3. F1-Score
4. Balanced Accuracy

Im nächsten Schritt wurde aus den vier „CrossValidation-Sets“ die Anzahl richtig bestimmter und falsch bestimmter Fälle in einer sogenannten „Confusion Matrice“ aufsummiert. Im Anschluss wurden aus der Summe der „CrossValidation-Sets“ die viel versprechensten Kombinationen („Pipelines“) ausgewählt, welche in den Kategorien „Precision“ (Präzision), „Recall“ (Reproduzierbarkeit), „F1-Score (F1-Wert)“ und „Balanced Accuracy“ (balancierte Genauigkeit) die besten Werte erreichten.

Für jede dieser Gruppen der „inner Crossvalidation“ wurde das beste Modell, aus den statistisch robustesten Merkmalen, selektiert und zu dem statistisch stärksten möglichen Ensemble Classifier zusammengefügt. Diese wurde im Anschluss erneut an den Gruppen der „outer Crossvalidation“ getestet (vergleiche Abbildung 19).

A



B



Abb. 20: Visualisierung der angewandten Pipeline des maschinellen Lernens einschließlich der beiden Auswertungspfade, unter Verwendung eines einzelnen Klassifikationsmodells oder eines Ensemble-Klassifikators (A). Für die Modellentwicklung, werden die Trainingsdaten in eine 5-fache Kreuzvalidierung aufgeteilt, bei der eine Vielzahl von Merkmalen, Merkmalselektoren und Klassifikatoren getestet und mithilfe der Rastersuche optimiert werden (B). wird nur angewendet auf unausgewogenen Datensätzen angewandt.

3.8 Stratifizierte Datenaufteilung

Insgesamt wurden ca. 75% der Bilddatensätze (entspricht 159 Patienten) für das Training der radiomischen Analysesoftware verwendet. Die verbleibenden ca. 25% der Bilddatensätze (entspricht 53 Patienten) wurden, nach Abschluss der Trainingsphase, für die Testung der radiomischen Analysesoftware verwendet.

In der Testungsphase entschied der Ensemble Classifier, auf Grundlage des bis zu diesem Zeitpunkt absolvierten „Machine learnings“, ob eine neu vorgestellte, unbekannte Läsion einen positiven KRAS-Mutationsstatus aufweist oder nicht.

Die Prädiktion wurde mit dem jeweils vorliegenden, molekulargenetisch gesicherten Mutationsstatus verglichen und so eine Erfolgsquote ermittelt.

Die Tabelle (Tab.6) zeigt die Verteilung der Patienten auf die inneren und äußeren Cross Validation.

Tab. 6: Charakterisierung und KRAS-Status der Läsion und deren Verteilung auf die Gruppen der inneren und äußeren CV

				ÄUßERE KREUZVAIDIERUNGSSCHLEIFE		INNERE KREUZVAIDIERUNGSSCHLEIFE	
	Läsions-anzahl	Klasse	Läsions-anzahl	Training	Testung	Training	Testung
GANZE KOHORTE	212	KRAS neg.	154	116, 116, 115, 115	38, 38, 39, 39	87, 87, 87, 87	29, 29, 29, 29
		KRAS pos.	58	43, 43, 44, 44	15, 15, 14, 14	32, 32, 32, 33	11, 11, 11, 10
		Gesamt	212	159	53	119/120	39/40
KNOTEN	61	KRAS neg.	44	29, 30, 29	15, 14, 15	19, 20, 19	10, 9, 10
		KRAS pos.	17	11, 11, 12	6, 6, 5	7, 7, 8	4, 4, 3
		Gesamt	61	40	21	26/27	13/14
MASSEN	151	KRAS neg.	110	73, 73, 74	37, 37, 36	48, 49, 49	25, 24, 24
		KRAS pos.	41	27, 28, 27	14, 13, 14	18, 18, 18	9, 9, 9
		Gesamt	151	101	50	66/67	33/34
FILTER L	89	KRAS neg.	61	41, 40, 41	20, 21, 20	27, 27, 28	14, 14, 13
		KRAS pos.	28	43, 43, 44, 44	15, 15, 14, 14	32, 32, 32, 33	11, 11, 11, 10
		Gesamt	89	60	29	39/40	19/20

FILTER YA	44	KRAS neg.	31	21, 20, 21	10, 11, 10	14, 14, 14	7, 7, 7
		KRAS pos.	13	8, 9, 9	5, 4, 4	5, 5, 6	3, 3, 2
		Gesamt	44	29/30	14/15	19/20	9/10
WF	212	KRAS neg.	154	116, 116, 115, 115	38, 38, 39, 39	87, 87, 87, 87	29, 29, 29, 29
		KRAS pos.	58	43, 43, 44, 44	15, 15, 14, 14	32, 32, 32, 33	11, 11, 11, 10
		Gesamt	212	159	53	119/120	39/40
LF	212	KRAS neg.	154	116, 116, 115, 115	38, 38, 39, 39	87, 87, 87, 87	29, 29, 29, 29
		KRAS pos.	58	43, 43, 44, 44	15, 15, 14, 14	32, 32, 32, 33	11, 11, 11, 10
		Gesamt	212	159	53	119/120	39/40

3.9 Subgruppenanalyse

Insgesamt bestand die Patientenkohorte aus 212 Patienten mit histologisch gesichertem Befund eines NSCLC. Bei insgesamt 58 dieser Patienten wiesen die Tumorzellen in der vorrausgegangenen molekulargenetischen Auswertung einen positiven KRAS-Mutationsstatus auf. Entsprechend lag bei 154 Patienten ein negativer KRAS-Mutationsstatus vor.

Im Rahmen der durchgeföhrten radiomischen Analyse wurden Patienten in sechs verschiedene Subgruppen eingeteilt. Der Ansatz der separaten radiomischen Analyse verschiedener Untergruppen beruht auf der Annahme, dass sich die Prädiktionsleistung unter bestimmten Voraussetzungen verbessert werden kann. Beispielsweise weisen Lungenrundherde ohne Kontakt zur Pleura in Bezug auf ihre radiologischen Bildmerkmale im Vergleich zu Lungenraumforderungen mit Pleurakontakt, starke Unterschiede auf.

In dieser Studie wurden insgesamt die 61 Patienten mit Nodules (Durchmesser ≤ 30 mm) untersucht, hiervon waren 17 Patienten KRAS-positiv. Insgesamt waren weitere 151 Patienten mit Mass-Läsionen (Durchmesser > 30 mm) enthalten, unter denen sich insgesamt 41 KRAS-positive Fälle befanden. Neben einem Analyselauf der alle Läsionen umfasste, wurden die

Subgruppen Nodules und Masses, jeweils zusätzlich separat analysiert. Außerdem wurden in weiteren Subgruppenanalysen alle Fälle verwendet und dabei Fensterung bzw. Kernel der vorliegenden CT-Bilder verändert.

Die sechs Subgruppen waren:

1. „Whole cohort LT“: Umfasst die Auswertung gesamten Kohorte mit allen Läsionen, jeweils mit initialer Verwendung von CT-Bildern im Lungenfenster. Als Lungenfenster bezeichnet man eine Form der Kontrastoptimierung in der Computertomographie, bei der die Darstellung der Lunge verbessert wird. Dabei wurde im Rahmen dieser Studie ein Fensterzentrum von -600 HU und eine Fensterbreite von 1.500 HU gewählt.
2. „Whole cohort WF“: Umfasst die Auswertung gesamten Kohorte mit allen Läsionen, jeweils mit initialer Verwendung von CT-Bildern im Weichteilfenster. Als Weichteilfenster bezeichnet man eine Form der Kontrastoptimierung in der Computertomographie, bei der die Darstellung der Weichteile verbessert wird. Dabei wurde im Rahmen dieser Studie ein Fensterzentrum von 40 HU und eine Fensterbreite von 350 HU gewählt.
3. „Nodules“: Lungenrundherde mit einem Durchmesser \leq 3 cm.
4. „Masses“: Tumorraumforderungen mit einem Durchmesser $>$ 3 cm.
5. „FILTER YA“: Ausgewählte Lungenrundherde im Lungenfenster unter Anwendung des vorgefertigten Rekonstruktionsfilters Kernel „YA“
6. „FILTER L“: Ausgewählte Lungenrundherde im Lungenfenster unter Anwendung des vorgefertigten Rekonstruktionsfilters Kernel „L“

Kernel „YA“ und Kernel „L“ ähneln jeweils den, im klinischen Alltag standardisiert zur Bildrekonstruktion verwendeten, Kerneleinstellungen „Siemens B20“ bzw. „Siemens B70“.

Für alle 212 zur Verfügung stehenden Fälle wurden die Rohdaten der CT-Projektion („Sinogrammdaten“) jedes Scans gesammelt. Anschließend wurde jeweils für beide Subgruppen (YA und L) nur der größte repräsentative Lungenrundherd ohne Pleurakontakt ausgewählt und in die Studie aufgenommen. Die verwendeten Kernel-Filter oder auch Faltungsalgorithmen verändern die Frequenzinhalte der Projektionsdaten vor der Rückprojektion während der Bildrekonstruktion in einem CT-Scann. Dieser Prozess korrigiert das Bild, indem er die Unschärfe reduziert. Untersucht wurde der Einfluss des verwendeten Kernels auf die radiomischen Bildfeatures.

Hierbei erzeugt der Kernel „L“ ein Bild mit erhöhter Konturschärfe und stärkerem Kontrast zwischen Läsion und Parenchym, während der Kernel „YA“ ein „weicheres“ Bild erzeugt und Gewebeinhomogenität und Unterschiede der Kontrastmittelanreicherung innerhalb Läsion

selbst erkennbar macht. Abb. 20 verdeutlicht den Einfluss des Kernels auf das CT-Bild der ROI.

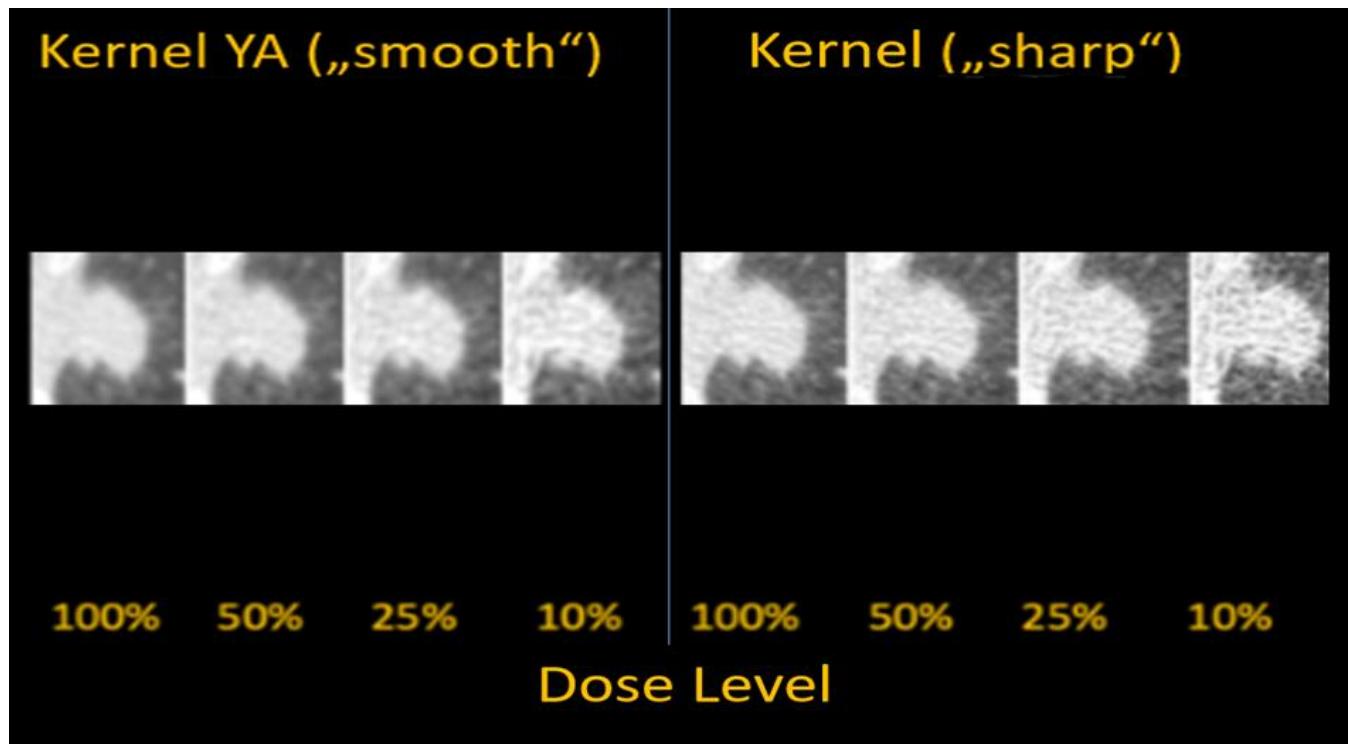


Abb. 21: Beispielhafte Knotenregion bei verschiedenen CT-Bildbedingungen; vier Dosisstufen, zwei Kernel YA und L. (Verwendetes Dosislevel für Studieneinschluss: 100%)

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

In die Studie wurden insgesamt 212 Patienten mit NSCLC eingeschlossen. Hiervon waren 112 männlich und 100 weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei ca. $64,1 \pm 9,9$ Jahren. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei $64,3 \pm 10,6$ Jahren, dass der Frauen bei $63,9 \pm 9,4$ Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 24,1 Jahre alt, der älteste 84,9 Jahre. 75% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 57 Jahre. Bei 183 (ca. 87%) Patienten lag ein Adenokarzinom vor, bei 25 (ca. 12,40%) der Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 2 Patienten (ca. 1,1%) ein neuroendokrines Karzinom, bei weiteren 2 Patienten (ca. 1,1 %) war das NSCLC gering differenziert und keinem Subtyp eindeutig zuzuordnen (vgl. Abb. 21).

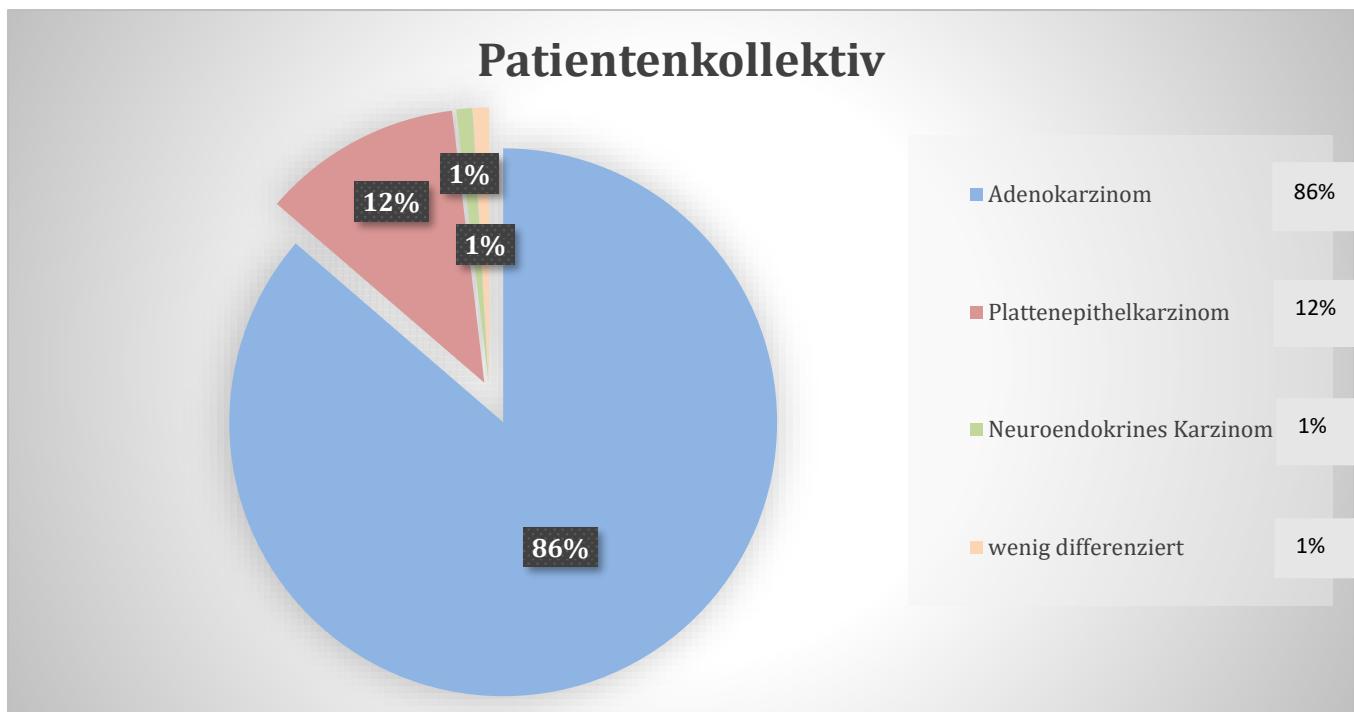


Abb. 22: Verteilung der histopathologischen NSCLC-Subtypen innerhalb der Patientenkohorte

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag beim Hauptteil der Patienten das Tumorstadium cT4 vor, insgesamt 92 Patienten (ca. 44%). Bei 34 Patienten (ca. 16%) lag das cT3 Stadium vor. 36 Patienten (ca. 17%) befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im cT2 Stadium und 40 Patienten (ca. 19%) im T-Stadium 1, 14% in 1b und 5% in 1a.

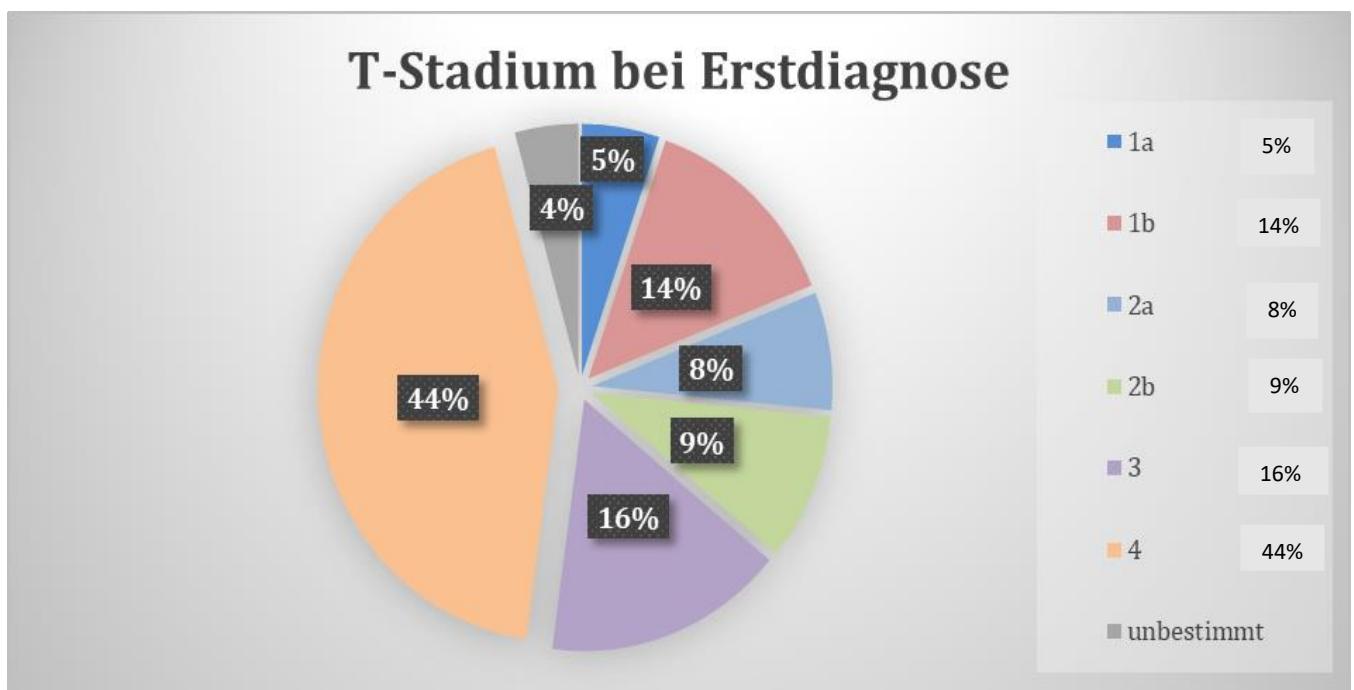


Abb. 23: Häufigkeit der verschiedenen T-Stadien bei Erstdiagnose innerhalb der Patientenkohorte

Bei Erstdiagnose wurden bei 86% (182 Patienten) Metastasen gesichert. Hierbei wurden bei einem Hauptanteil, insgesamt 61% (128 Patienten), sowohl Lymphknoten- als auch hämatogene Fernmetastasen (N+ M+) diagnostiziert. Lediglich in 13% der Fälle (28 Patienten) lagen bei Erstdiagnose ausschließlich Lymphknotenmetastasen (N+ M0) vor. In 12% der Fälle (26 Patienten) lagen ausschließlich Fernmetastasen ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen vor (N0 M+). Bei weiteren 14 % (30 Patienten) fanden sich keine Metastasen (N0 M0) (vgl. Abb 20.).

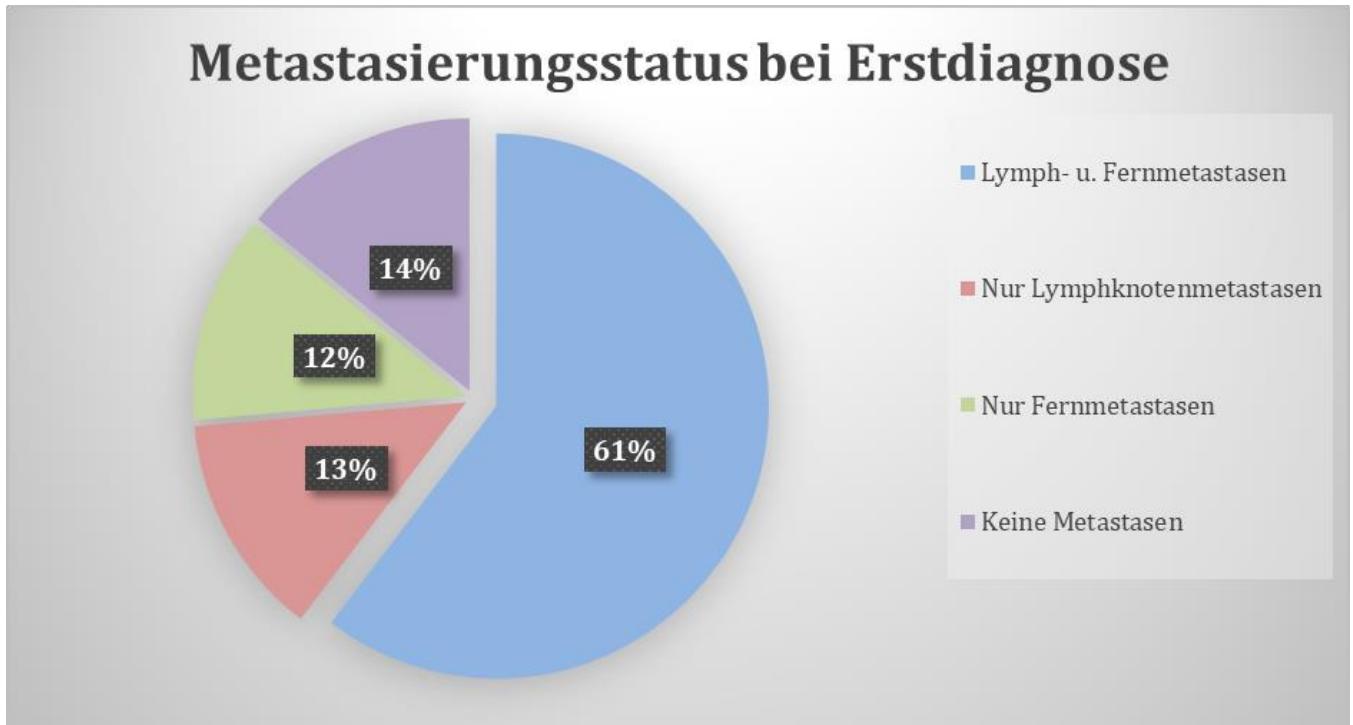


Abb. 24: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungsstadien bei Erstdiagnose innerhalb der Patientenkohorte

4.2 Vergleich der Datensätze und statistische Analyse

4.2.1. Parameter der Merkmalsextraktion

Bevor die Daten in eine "Machine Learning-Pipeline" eingespeist wurden, wurden die sogenannten Maskeninformationen der radiomische Merkmalsextraktion, von Mermalen, die mit Standardparametern extrahiert, und Merkmalen, die mit den optimierten internen Parametern extrahiert wurden, verglichen. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass die Wahl der Merkmalsextraktionsparametern nicht zu wesentlichen Unterschieden führt.

Beispielsweise zeigte das Merkmal "original_shape_VoxelVolume" bei diesem Vergleich insgesamt eine mittlere Volumenabnahme von 1 % mit einer Standardabweichung von 3 %, wenn es mit den optimierten internen Parametern extrahiert wurde. Auch beim Vergleich des

Merkmals “original_shape_Sphericity” wurde, unter Verwendung der optimierten Parameter, im Vergleich ein mittlerer Verlust von -0,01 % mit einer Standardabweichung von 2,6 % festgestellt.

4.3 Ergebnisse der Feature-Testung

Alle in diese Studie eingeschlossenen CT-Datensätze wurden klinikintern an verschiedenen CT-Geräten am Uniklinikum Köln (UKK) generiert. Insgesamt kamen hierbei 7 verschiedene CT-Gerätemodelle des Instituts für Radiologie, der Nuklearmedizin und der MVZ Radiologie zum Einsatz. Tabelle 7 zeigt, wie viele Patienten an den jeweiligen Geräten untersucht wurden.

Tab. 7: Übersicht der CT-Scanner mit Anzahl der jeweils eingeschlossenen Patienten.

Gerätename	Anzahl untersuchter Patienten
CT2iQ	76
Brilliance 64	64
iCT	36
Simens Somatom Force	20
Simens Biograph	8
Simens Definition Flash	4
GE Bright Speed	4

Die in dieser Studie analysierten NSCLC-Läsionen entsprachen jeweils den Primärtumoren in der Lunge. Die Identifikation und Beschreibung der Lokalisation wurde jeweils durch radiologische Fachärzte vorgenommen. Die Lokalisation der Läsionen verteilte sich innerhalb des Patientenkollektivs wie folgt:

20,3% (43 Patienten) im linken Oberlappen, 36,8% (78 Patienten) im rechten Oberlappen, 6,1% (13 Patienten) im Mittellappen, 9,0% (19 Patienten) im linken Unterlappen, 14,2% (30 Patienten) im rechten Unterlappen, weitere 3,8% (8 Patienten) waren links hilär und 9,9% (21 Patienten) rechts hilär (vgl. Abb. 24).

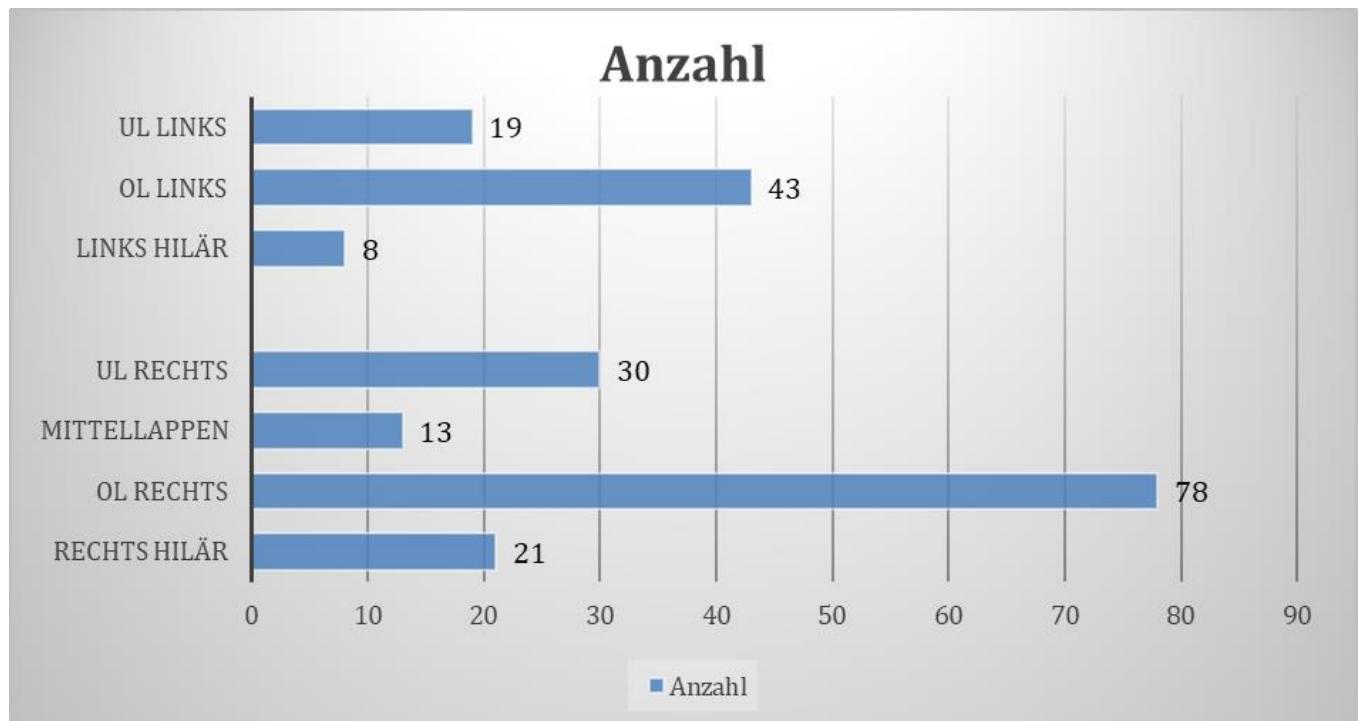


Abb.25: Verteilung der segmentierten NSCLC-Läsionen in Bezug auf Lokklation

Insgesamt wurden 105 radiomische Bildmerkmale der Rundherde und Lungenraumforderungen ausgewertet. Die einzelnen Merkmale wurden anhand ihrer „Performance“ (statistischen Leistungsstärke) unter Anwendung von ANOVA-f-Test, „Mutual Information“, AUC (area under the curve) und Extreme gradient boosting (XGBoost) selektiert und eine Rangordnung erstellt.

In Abbildung 25 wird die statistische „Performance“ eines einzelnen beispielhaft ausgewählten radiomischen Merkmals „original_firstorder_10Percentile“ in diesen vier Kategorien der „outer Crossvalidation“ veranschaulicht.

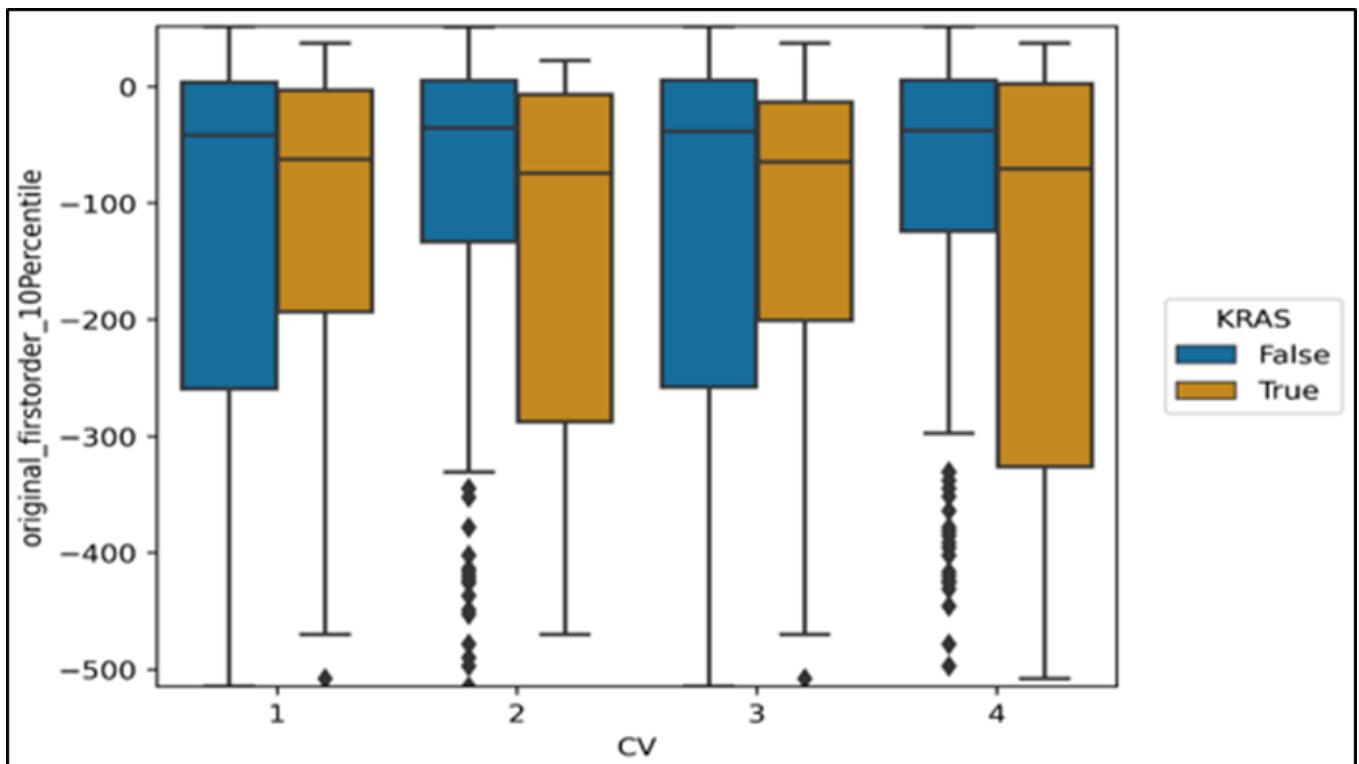


Abb. 26: Boxplot zur Veranschaulichung der statistischen Leistungsstärke des radiomischen Merkmals „original_firstorder_10.Percentile“

Nach Abschluss der „Feature-Selection“ und des „Feature-Rankings“ erfolgte im Rahmen der „Classification“ die „inner Crossvalidation“. Hierbei wurde mit Hilfe der vorselektierten, statistisch stärksten Merkmalen ein „Ensemble classifier“ erstellt und dieser im Anschluss erneut an einer der Gruppen der „outer Crossvalidation“ getestet (siehe auch Abbildung 19).

4.4 Modellbasierte Mutationsprädiktion

Die Ergebnisse des „Ensemble classifier“ wurden wiederum in vier statistischen Kategorien ausgewertet („Precision“, „Recall“, „F1-Score“ und „Balanced Accuracy“). In Tabelle 8 sind exemplarisch die Ergebnisse dargestellt, die der „Ensemble Classifier“ bei der Testung der ersten der vier „Crossvalidation“-Gruppen erzielt hat.

Tab. 8: Ergebnis-Übersicht des „Ensemble classifiers“ in den Kategorien „Precision“, „Recall“, „F1-Score“ und „Balanced Accuracy“ zur Differenzierung von einer nicht vorliegenden KRAS-Mutation (noKRAS) und Vorhandensein einer KRAS-Mutation (KRAS)

Classifier	Class	Precision	Recall	F1-Score	b.acc. score	AUC	accuracy score
VotingClassifier	noKRAS (n=37)	0,694	0,676	0,685	0,449	0,342	0,549
VotingClassifier	KRAS (n=14)	0,2	0,21	0,207	0,549	0,342	0,549

Anhand dieser Ergebnisse wurde jeweils eine „Confusion Matrix“ erstellt. Exemplarisch entspricht Tabelle 4 der Matrix der in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse der ersten der vier „outer CV-Groups“ (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Ergebnis-Übersicht der Classification als “Confusion-Matrix”

		vorhergesagter KRAS-Status		
		0	1	
tatsächlicher KRAS-Status	0	25	12	
	1	11	3	

In der Matrix steht die Ziffer 1 für das Vorliegen einer KRAS-Mutation (KRAS +) und die Ziffer 0 steht für das Fehlen der KRAS-Mutation (KRAS -). Entsprechend lässt sich aus der Matrix ablesen, dass der „Ensembl classifier“ bei insgesamt 3 Fällen aus der ersten Gruppe der „outer Crossvalidation“ richtig klassifiziert wurden, das heißt sie wurden als KRAS-positiv vorhergesagt und es lag tatsächlich ein entsprechend positiver KRAS-Status („true positive rate“) vor. Darüber hinaus wurde bei 25 Patienten das Fehlen der Mutation bzw. ein KRAS-negativer Mutationsstatus richtig vorhergesagt („true negative rate“). Insgesamt wurde initial

bei 12 Fällen ein positiver KRAS-Status vorhergesagt, obwohl keine Mutation vorlag („false positive rate“). Entsprechend wurde bei 11 Fällen ein negativer KRAS-Status vorhergesagt, obwohl in Wahrheit KRAS vorlag („false negativ rate“). Die Testung wurde im Anschluss an den drei weiteren „Crossvalidation-Gruppen“ durchgeführt und jeweils für die verschiedenen Subgruppen wiederholt. Die Gesamtergebnisse der einzelnen Untergruppen sind in der Übersichtstabelle (Tab. 10) dargestellt.

Tab. 10: Ergebnis-Übersicht des „Ensembl classifiers“ bei der Merkmalsprädiktion der verschiedenen Subgruppen

Subgroup	Balanced Accuracy	F1-Score	Sensitivity	Specificity	Area under the curve
Whole (LF)	0,45 +/- 0,05	0,13 +/- 0,03	0,10 +/- 0,03	0,79 +/- 0,08	0,44 +/- 0,08
Whole (WT)	0,47 +/- 0,04	0,19 +/- 0,08	0,17 +/- 0,07	0,77 +/- 0,03	0,38 +/- 0,07
Nodule	0,59 +/- 0,02	0,34 +/- 0,08	0,29 +/- 0,15	0,88 +/- 0,12	0,66 +/- 0,01
Mass	0,53 +/- 0,02	0,16 +/- 0,05	0,10 +/- 0,04	0,95 +/- 0,03	0,57 +/- 0,01
Kernel YA	0,61 +/- 0,14	0,39 +/- 0,28	0,45 +/- 0,32	0,77 +/- 0,13	0,74 +/- 0,15
Kernel L	0,45 +/- 0,06	0,18 +/- 0,17	0,22 +/- 0,24	0,69 +/- 0,12	0,46 +/- 0,04

Es wurde im Einzelnen die jeweilige Prädiktion des Programms mit dem tatsächlichen, im Vorfeld pathologisch gesicherten Mutationsstatus verglichen.

Im Lungenfenster erreichte die radiomische Analyse aller Läsionen der 58 KRAS-positiven Fälle eine AUC von 0.44 (± 0.08) und eine Balanced Accuracy von 0.45 (± 0.05). Die Analyse aller Läsionen im Weichteilfenster erreichte eine AUC von 0.38 (± 0.07) und eine Balanced Accuracy von 0.47 (± 0.04). Aufgrund der Diversität der radiologischen Bildeigenschaften wurden „Nodules“ und „Masses“, in einem zusätzlichen Analyselauf, getrennt voneinander ausgewertet.

Hierbei war die Vorhersagekraft des Modells für Nodules (≤ 30 mm) stärker mit einer AUC von 0.66 (± 0.01), bzw. eine Balanced Accuracy von 0.59 (± 0.02).

Im Vergleich ergab die Analyse der Masses (Lungentumore > 3 cm) eine AUC von 0.57 (± 0.01), die Balanced Accuracy lag bei 0.53 (± 0.02).

Die Vorhersagekraft des radiomischen AnalysemodeLLS wurde zusätzlich nach Veränderung des Kernels der CT-Bilder (Kernel YA und L) getestet. Bei der Anwendung des Kernels YA erreichte die radiomische Analyse aller Läsionen eine AUC von 0.74 (± 0.15) und eine Balanced Accuracy von 0.61 (± 0.14). Im Vergleich wurde bei der Anwendung des Kernels L eine schwächere AUC von 0.46 (± 0.04) und eine Balanced Accuracy von 0.45 (± 0.06) erreicht.

5. Diskussion

5.1 Erreichte Prädiktionsgenauigkeit und Vergleich mit Vorstudien

Das Bronchialkarzinom ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache.¹⁻² Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) machen 80% aller primären Bronchialkarzinome aus.⁵ Der Entwicklung eines invasiven Adenokarzinoms, der häufigsten Subgruppe des NSCLC, kann eine genetische Mutation in den Genen des viralen Onkogenhomologes zugrunde liegen, welche für das monomere G-Protein K-RAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) codieren^{5, 8}. Diese daher als KRAS-Mutation bezeichnete Veränderung liegt bei bis zu 30% der Patienten mit NSCLC vor.^{87, 88} Das Vorliegen dieser Mutation hat, insbesondere bei fortgeschrittenem klinischen Stadium 4, einen wichtigen Stellenwert für die Therapie. Die Erforschung der Gen-Mutation und des an GDP-gebunden KRAS-Proteins führte zur Entwicklung mehrerer Medikamente (Biologica), deren Wirksamkeit sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationsschemata belegt werden konnte.⁸⁹⁻⁹¹

Beim NSCLC kann KRAS in verschiedenen Submutaionsformen vorliegen. Die häufigste somatische KRAS-Mutation ist hierbei mit ca. 42% das sogenannte KRAS G12C (Mutation von Guanin zu Thyminan der Kodierungsposition 34), gefolgt von KRAS G12V (Mutation von Glycin zu Valin) mit ca. 21 % und KRAS G12D (Mutation von Glycin zu Asparaginsäure) mit ca. 17 %. Andere Punktmutationen in Codon 12 wie G12A/R/S sind selten.

Bislang ist nicht bekannt ob der Submutationsstatus Auswirkungen auf die radiogenomischen Bildmerkmale hat.

In diesem Projekt wurde bei Patienten mit positive KRAS-Status diesbezüglich nicht weitergehend differenziert, wodurch die Aussagekraft des Modells möglicherweise negativ beeinflusst worden sein könnte. In zukünftigen Projekten könnte eine getrennte Analyse der verschiedenen Submutationen erfolgen um die Ergebnisse zu verbessern.

Um den KRAS-Mutationstatus zu bestimmen ist bislang eine Gewinnung von Protagewebe unumgänglich.

Für die Gewinnung einer histologischen Gewebeprobe stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, jedoch handelt es sich hierbei um invasive Eingriffe, die je nach Vorerkrankungen und Allgemeinzustand mit für den Patienten nicht unerheblichen gesundheitlichen Risiken verbunden sind.¹²⁴

Vor diesem Hintergrund besteht großes Interesse an der Erforschung nicht-invasiver radiologischer Verfahren zur Prädiktion des Mutationsstatus, welche invasive Methoden in Zukunft ersetzen könnten.

In dieser Arbeit wurde ein Radiomics-basierter Ansatz zur effizienten Erkennung bzw. Prädiktion eines positiven KRAS-Mutationsstatus bei Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) untersucht.

Das Projekt steht damit in einer Reihe weiter Radiomics-Studien, welche bereits das Potential von Machine-Learning-Modellen, basierend auf radiologischen Bildern extrahierten Radiomics Features, bei der Differenzierung des Treibermutationsstatus aufzeigen konnten.¹²⁵

Das übergeordnete Ergebnis dieser Studie ist, dass das anwendete Modell, basierend auf den, aus Dual-Energy-CT-Bilddatensätzen extrahierten Radiomics Features, Vorhersagen bezüglich des KRAS Mutationsstatus in moderatem Umfang ermöglicht. Die hierbei erreichte statistische Genauigkeit war jedoch nicht hoch genug, um eine verlässliche klinische Anwendbarkeit, im Sinne einer Alternative zu Biopsie und Genomanalyse, aufzuzeigen.

Im Detail betrachtet, erreichte der schichtbasierte Radiomics-Ansatz am Validierungsdatensatz von insgesamt 58 KRAS positiven Patienten, eine statistisch nicht signifikante AUC von 0.44 (± 0.08) und eine Balanced Accuracy von 0.45 (± 0.05) bei der Analyse aller Läsionen im Lungenfenster.

Die Analyse aller Läsionen im Weichteilfenster erreichte eine AUC von 0.38 (± 0.07) und eine Balanced Accuracy von 0.47 (± 0.04). Dieses Vorgehen bestätigt, dass CT-Filter radiomisch Bildmerkmale beeinflussen. Hierbei scheint das Weichteilfenster für das angewandte Machine-Learning-Modell geringfügig besser geeignet zu sein.

In einem zweiten Analyselauf erfolgte die Aufteilung aller Läsionen nach Fleischner-Kriterien in „Nodules“ (noduläre pulmonale Läsionen mit einem Durchmesser von ≤ 30 mm gemessen im Weichteilfenster) und „Masses“ (pulmonale Raumforderungen mit einem Durchmesser von > 30 mm gemessen im Weichteilfenster).

Ziel dieses Vorgehens war es die Heterogenität innerhalb des Datensatzes zu reduzieren und zu prüfen, ob hierdurch eine verbesserte Vorhersage des Mutationsstatus erreicht werden konnte.

Durch die separate Auswertung wurde die Vorhersagekraft des Modells für „Nodules“ auf eine AUC von 0.66 (± 0.01) gesteigert. Die Balanced Accuracy war 0.59 (± 0.02). Im Vergleich ergab die Analyse für „Masses“ eine AUC von 0.57 (± 0.01), die Balanced Accuracy lag bei 0.53 (± 0.02).

Die beim Vergleich dieser Kategorien sichtbare Überlegenheit der Vorhersagekraft bei „Nodules“, begründet sich möglicherweise durch eine geringere Variabilität der radiologischen Bildmerkmale und radiomischen Features. Beispielsweise weisen größere pulmonale Raumordnungen häufiger zentral nekrotische Anteile sowie eine insgesamt sehr variable Tumorinteraktion mit umgebendem, nicht-pulmonalem Gewebe (bspw. Pleura) auf, wodurch die radiologischen Bildmerkmale mitunter erheblich variieren. Ebenfalls liegt auf histologischer Ebene bei fortgeschrittenen Tumorstadien häufiger eine stärkere Tumorheterogenität und Entdifferenzierung der Zellen vor (höheres G-Stadium), was die Variabilität der radiomischen Features ebenfalls erhöhen könnte.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Vorhersagekraft des radiomischen Modells in Abhängigkeit der Bildrekonstruktion (Bildfenster) im Unterschied der verwendeten Kernel YA und L analysiert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, weil bekannt ist, dass der bei der Bildrekonstruktion verwendete Kernel die Radiomic Features beeinflusst.

Bei der Anwendung des Kernel YA bei der Bildrekonstruktion erreichte die radiomische Analyse aller Läsionen eine AUC von 0.74 (± 0.15) und eine Balanced Accuracy von 0.61 (± 0.14). Im Vergleich wurde bei der Anwendung des Kernel L eine schwächere AUC von 0.46 (± 0.04) und eine Balanced Accuracy von 0.45 (± 0.06) erreicht. Dies ist ein Indiz dafür, dass ein Kernel mit geringerer Konturschärfe und geringerem Kontrast (Kernel YA) für den gewählten Ansatz besser geeignet ist.

Eine mögliche Erklärung für diesen signifikanten Unterschied ist, dass das mit Kernel „YA“ rekonstruierte „weichere“ Bild, feine Gewebeinhomogenitäten und Unterschiede der Kontrastmittelanreicherung innerhalb Läsion besser zur Geltung bringt und sich so die radiomischen Bildmerkmale besser differenzieren lassen.

Zudem könnte der Unterschied durch einen homogeneren Bildeindruck aufgrund eines angemesseneren Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) erklärt werden.

Im Vergleich mit ähnlich angelegten Studien fällt unser Ergebnis aber insgesamt etwas schwächer aus. Beispielsweise erreichten Moreno et. al. durch radiomisch Analyse im Rahmen eines ähnlichen Machine-Learning-Modells eine Vorhersagegenauigkeit für KRAS bei NSCLC mi einer AUC von 0,65-0,71.¹²⁶ Vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage ist jedoch bekannt, dass die Radiomics-Ergebnisse zwischen Studien teilweise nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind. Hauptgründe sind vorwiegend Größenunterschiede der verwendeten Datensätze sowie Unterschiede der angewendeten Radiomics-IT-Workflows.

Unsere Radiomics-Studie entspricht in vielen Punkten einem robusten Studiendesign. Hierzu zählen das Management fehlender/unvollständiger Daten sowie die Preprocessing-Schritte. Diese umfassen die Anwendung von Filtern, Datennormalisierung, Feature-Extraktion und -Selektion, die Datensatzkonstruktion in Trainings-, Validierungs- und Testdaten sowie den Ausgleich von Klassenimbalancen.

Insgesamt wurde auf diese Weise sichergestellt, dass das Vorgehen den Empfehlungen der Image Biomarker Standardisation Initiative entsprach.

In unserer Studie wurden „Radiomics-Features“ aus CT-Bildern von insgesamt 212 NSCLC-Patienten der Uniklinik Köln extrahiert. Jeweils lag vor Studieneinschluss die histopathologisch gesicherte Diagnose eines NSCLCs sowie der Mutationsstatus vor. Bei insgesamt 58 Patienten lag ein positiver KRAS-Status, bei entsprechend 154 Patienten ein negativer KRAS-Status vor.

Die CT-Datensätze wurden in eine proprietäre Software zur onkologischen Nachbeobachtung übertragen (mint lesion research, Mint Medical GmbH). Alle enthaltenen Lungenläsionen wurden manuell segmentiert.

Anschließend wurden die Segmentierungen nochmals von einem Radiologen überprüft, um die Konstanz der relevanten Volumina zwischen beiden Rekonstruktionen zu gewährleisten.

Im nächsten Schritt wurden aus den vorbearbeiteten Datensätzen insgesamt 105 verschiedene radiomische Bildmerkmale (bspw. Entropie, Kurtosis, Schiefe, Gleichmäßigkeit, Einheitlichkeit der positiven Pixel (UPP), etc.) ermittelt.

Für die Prädiktion des Mutationsstatus wurden diese „Radiomic Features“ aller Fälle in „innere“ und „äußere“ Kreuzvalidierungs-Gruppen eingeteilt. Mit Hilfe der „inner Crossvalidation“ wurde der „Ensemble Classifier“ erstellt und anschließend an den Gruppen der „outer Crossvalidation“ trainiert und getestet.

Im Anschluss erfolgte zusätzlich die Unterteilung und separate Analyse verschiedener Subgruppen, um herauszuarbeiten welche Grundbedingungen die Vorhersagekraft des Modells beeinflussen.

Nach Abschluss der Trainingsphase wurde getestet, wie gut das Machine-Learning-Modell bei neuen, bzw. unbekannten Läsionen den KRAS-Mutationsstatus vorhersagen konnte.

Es wurde im Einzelnen die jeweilige Prädiktion des Programms mit dem tatsächlichen, im Vorfeld histopathologisch gesicherten, Mutationsstatus verglichen.

5.2 Kohortengröße und Datenheterogenität als limitierende Faktoren des prädiktiven Modells

Eine Limitation dieser Studie liegt vor allem in dem verwendeten, relativ kleinen Datensatz von insgesamt 58 Lungenkarzinomen mit KRAS-Mutation. Hierbei stellten bei der Analyse insbesondere die Inhomogenität der CT-Daten hinsichtlich der heterogenen Tumorstadien (cT Stadium) eine Limitation dar.

Auch wenn für das Training des Machine-Learning-Modells getrennte Trainings-, Validierungs- und Testdatensätze verwendet wurden, wäre es aussagekräftiger, wenn das trainierte Modell an einem unabhängigen Datensatz aus einer anderen Quelle getestet worden wäre, dies hätte die Generalisierbarkeit des Modells beweisen können. Diese Einschränkung könnte im Rahmen künftiger Arbeiten angegangen werden, wenn mehr Daten zur Verfügung stehen, die den Anforderungen der Studie entsprechen.

Die retrospektive Selektion geeigneter Probanden aus dem Archiv der Uniklinik Köln war anspruchsvoll, da Patienten mit der Erstdiagnose eines NSCLCs insbesondere bei der Anfertigung der CT-Diagnose häufig schon extern eine Firstline-Therapie erhalten hatten und nicht als therapienaiiv gewertet und so nicht eingeschlossen werden konnten.

Trotz einer intensiven Suche war es schwierig anhand der Informationen im RIS-System eine ausreichende Anzahl geeigneter Patienten zu rekrutieren. Insgesamt war die Gesamtzahl der Patienten bzw. CT-Datensätze zwar ausreichend für ein suffizientes Training des radiomischen Modell, jedoch ist anzunehmen, dass umfangreichere Datensätze die Ergebnisse verbessern könnten. Zukünftige Studien sollten daher möglichst hohen Patientenzahlen generieren, um die Vorhersagekraft des Modells zu erhöhen. Hierfür könnte sich insbesondere eine multizentrische Studie eignen.

Die aufgrund des retrospektiven Studiencharakters bestehende Heterogenität der Daten kann als weiterer möglicher Grund für die, im Vergleich zu oben genannten Studien, geringere prädiktive Genauigkeit angesehen werden. Diese erstreckt sich zum einen auf die eingeschlossenen Karzinome selbst, zum anderen auf technische Parameter wie den Einschluss von Untersuchungen mit Verwendung verschiedener Faltungskerne (Filter) bzw. CT-Scannertypen.

Dabei wäre für die bessere Verallgemeinbarkeit des KI-Modells eine homogene Datenakquise und -archivierung als Grundlage wünschenswert.

Da die Studienergebnisse zum Teil stark divergieren, ist der Ausblick dieser Methode unklar. Bei zunehmender Anwendung von Radiogenomics scheint jedoch eine Leistungssteigerung des Systems weiterhin möglich.

Im Zuge der Digitalisierung werden weltweit exponentiell immer mehr medizinische Bilddaten sowie digitalisierte klinische Informationen archiviert. Einhergehend steigt das Potential für Akquisition größerer Datensätze und aussagekräftigere retrospektive Studien.

Das The Cancer Imaging Archive (TCIA) ist hier erwähnenswert, das Informationen aus medizinischer Bildgebung, klinische und histologische Daten, bis hin zu genomischen Daten in einem Open-Access-Setting anbietet.

5.2.1. Heterogenität bei Karzinomen

Ein weiterer Faktor, der die Analyse der CT-Datensätze negativ beeinflusst haben könnte, besteht darin, dass sich die überwiegende Anzahl der Patienten unseres Kollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium befand, wie c T4 bzw. Stadium IIIb/IV.

Diese fortgeschrittenen Stadien gehen häufig mit einer fortgeschrittenen histopathologischen Heterogenität und Entdifferenzierung der Tumorzellen (Grading: $G \geq 3$) einher.¹²⁷ Es ist wahrscheinlich das dies auch zu einer stärkeren Diversität der Bildmerkmale führt. An dieser Stelle kommt hinzu, dass die Genauigkeit der manuell durchgeföhrten Segmentierung der Läsionen bei Infiltration von Umgebungsstrukturen abnimmt, da zum Teil keine klare Abgrenzbarkeit bzw. Grenze zwischen infiltriertem und gesundem Gewebe bildgebend möglich ist.

Ein weites Indiz, welches diesen Zusammenhang belegt, ist die Überlegenheit der Vorhersagekraft unseres Modells bei nodulären pulmonalen Läsionen mit einem Durchmesser im Weichteilfenster von ≤ 30 mm (Nodules) im Vergleich mit größeren Raumforderungen > 30 mm (Masses). Die kleineren Läsionen, meist ohne direkte Infiltration von Nachbarorganen, beispielsweise der Pleura, Thoraxwand oder Mediastinum, sind häufig mit früheren Tumorstadien assoziiert und scheinen, den Ergebnissen unserer Studie zufolge, charakteristischere Bildmerkmale für einen positiven KRAS-Mutationsstatus zu enthalten. Vor diesem Hintergrund wäre ein zukünftiger Studienansatz, welcher sich auf die Analyse von kleineren Lungenkarzinomen beschränkt, von Interesse für die weiterführende Validierung unseres Radiomics-Ansatzes.

Bei NSCLC-Fällen mit KRAS-positivem Mutationsstatus kommen Ko-Mutationen und genetische Subtypen vor, die beispielsweise die Ergebnisse einer Immuntherapie beeinflussen. In einer Studie aus dem Jahr 2015 beschrieben Skoulidis und Kollegen drei große Untergruppen von KRAS-mutierten Adenokarzinomen. Durch Analyse von Genexpressionsprofilen und gleichzeitig auftretenden genomischen Veränderungen zeigten sie Unterschiede in biologischer Struktur, Immunprofilen und therapeutischer Anfälligkeit¹²⁸.

Die drei wichtigsten KRAS-mutierten Untergruppen wurden durch Ko-Mutationen in STK11/LKB1 (KL-Untergruppe), TP53 (KP-Untergruppe) und CDKN2A/B-Inaktivierung sowie eine geringe Expression des Transkriptionsfaktors NKX2-1 (TTF1) (KC-Untergruppe) definiert. Die KP-Untergruppe der Patienten mit einer Ko-Mutation in TP53 zeigte in Studien beispielsweise eine höhere Tumormutationslast und Merkmale einer Entzündungsreaktion mit erhöhter Expression von ko-stimulatorischen (d. h. CD28) und ko-inhibitorischen Signalen, einschließlich PD-L1.

Während mehrere präklinische und klinische Studien Patienten mit KRAS-mutiertem NSCLC und TP53-, STK11-, KEAP1- oder CDKN2A-Komutationen beschrieben haben, gab es bisher keine Arbeit, die die Auswirkungen bzw. Unterschiede des KRAS-Subtyps in Bezug auf die radiologischen Bildfeatures untersucht hat.¹²⁹⁻¹³¹

In diesem Zusammenhang ist es denkbar, dass die Heterogenität den Untergruppen von KRAS-mutierten NSCLCs die Ergebnisse unseres Projektes negativ beeinflusste.

Das Patienten-Kollektiv dieser Studie umfasste Patienten mit verschiedenen Treibermutationen und bei der begrenzten Anzahl KRAS-positiver Patienten erfolgte vorab keine Differenzierung der einzelnen genetischen Subgruppen dieser Mutation.

5.2.2. Heterogenität bei CT-Scannern und Rekonstruktionsparametern

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Vorhersagekraft des radiomischen Modells nach Bildrekonstruktion mit Kernel YA und L untersucht.

Dieses Vorgehen wurde gewählt, weil bekannt ist, dass CT-Kernel die Radiomics-Merkmale beeinflussen. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, mit welchem der beiden Kernel sich bessere Vorhersagewerte aus einer homogenen Datengruppen erzielen lassen.

So wurde Bei der Anwendung des Filtertyps YA erreichte die radiomische Analyse aller Läsionen eine AUC von 0.74 (± 0.15) und eine Balanced Accuracy von 0.61 (± 0.14).

Im Vergleich wurde bei der Anwendung des Filtertyps L eine schwächere AUC von 0.46 (± 0.04) und eine Balanced Accuracy von 0.45 (± 0.06).

Die unter Verwendung des Kernels YA erreichte Genauigkeit ist jedoch ebenfalls nicht ausreichend, um eine sichere klinische Anwendbarkeit, wie beispielweise als Alternative einer histopathologischen Auswertung, zu gewährleisten.

Aufgrund der herausfordernden Patientenrekrutierung und der Notwendigkeit auf über einen langen Zeitraum archivierte CT-Datensätze zurückgreifen zu müssen, war es auch nicht möglich nur Patienten einzuschließen, die an nur einem einzigen CT-Gerätemodell untersucht wurden. Erschwerend kam hinzu, dass die archivierten Datensätze von insgesamt sieben verschiedenen CT-Gerätemodellen erhoben worden waren.

In diesem Zusammenhang zeigte eine Studie von Mackin et. al., dass eine statistische relevante Variabilität radiomischer Bildmerkmale besteht, wenn CT-Bilder verschiedener CT-Scanner (Geräte) für die Berechnung verwendet werden. Die Schlussfolgerung besagter Studie, die CT-Bilder von 20 NSCLC Patienten untersuchte, war darüber hinaus, dass diese „Inter-Scanner“-Variabilität, in ihrer Größenordnung mit der pathophysiologischen Variabilität dieser Merkmale in CT-Bildern von NSCLC-Tumoren vergleichbar ist.¹³² Diese Unterschiede zwischen den Scannern sollten berücksichtigt und ihre Auswirkungen in zukünftigen Radiomics-Studien minimiert werden.

Technisch ideal wäre dabei ein Ansatz, bei dem nur Datensätze eines einzigen Gerätes herangezogen würden.

Aber, wie bereits oben erwähnt, ist für die breite klinische Anwendung und Entscheidungsfindungen vorrangig ein robuster Radiomics-Ansatz erforderlich, der weitgehend unempfindlich gegenüber den Variablen des verwendeten Bildgebungsprotokolls und CT-Scannermodells ist.

Bei der Planung dieses Projektes wurde von der Annahme ausgegangen, dass die Radiomics-Analyse, auch im Zusammenhang mit genetischen Daten, ein geeignetes Instrument zur objektiven und quantitativen radiologischen Bildauswertung darstellt.

Die Zuverlässigkeit („Robustness“) dieser Methode in Bezug auf Variabilität der Segmentierung ist jedoch noch nicht nachgewiesen worden.

Beispielsweise wurde in Studien beobachtet, dass radiomische Merkmale von Bildartefakten, welche in klinisch angefertigten CT-Bildern nicht selten sind, beeinflusst werden.¹³³ Darüber hinaus hängt die Reproduzierbarkeit radiomischer Merkmale von der Segmentierung der

Tumorläsion (ROI) ab, welche wiederum von verschiedenen medizinischen Wissenschaftlern vorgenommen und deren absolute Reproduzierbarkeit angezweifelt werden muss.

5.3 Methodische Limitationen von Radiomics

Aus klinischer Sicht sollte die Robustheit in Bezug auf die Segmentierungsvariabilität sichergestellt sein, bevor radiomische Bildmerkmale in die klinische Routinebeurteilung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Einzug erhalten.

In einer Studie von Belfiore et. al. wurde die Robustness radiomischer Merkmale in Bezug auf die ROI-Segmentierung bei der präoperativen CT von NSCLC bewertet.

Die Ergebnisse zeigten, dass nur bestimmte Merkmale robust waren und einen hohen „Intra-Class Correlation Coefficient (ICC) aufwiesen. Gleichwohl wurde eine große Anzahl von Merkmalen identifiziert die vulnerabel gegenüber der Segmentierung waren und einen niedrigen ICC aufwiesen. Es zeichnete sich außerdem ab, dass die Segmentierungsvariabilität bei der manuellen Abgrenzung steigt, je größer der Tumor ist¹³⁴.

Vor diesem Hintergrund muss im Rahmen dieser Projektarbeit insbesondere die Objektivität und Reproduzierbarkeit der Segmentierung kritisch hinterfragt werden. Perspektivisch sollte, aufgrund der hohen Vulnerabilität, diesem Schritt höchste Priorität zugeordnet werden und Expertenkonsens bezüglich der genauen ROI-Definition bestehen. Moderne automatische 3D-Segmentierungstools könnten hierbei hilfreich sein.

Perspektivisch könnte die höhere Zuverlässigkeit der Segmentierung kleinerer NSCLC-Herde die klinische Anwendbarkeit des Modells bei entsprechenden Läsionen beschleunigen.

Die generelle Gültigkeit von radiomischer Modelle, wird zwar in zahlreichen aktuellen Projekten so wie auch in dieser Arbeit vorausgesetzt, ist jedoch wissenschaftlich noch nicht hinreichend bewiesen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Einschränkungen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit (Reproducibility) und Wiederholbarkeit (Repeatability) radiomischer Merkmale bestehen.

Eine systematische Übersichtsstudie von Traverso et. al, fasste die Ergebnisse von insgesamt 41 Studien zusammen. Diese untersuchten jeweils speziell die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit radiomischer Bildmerkmale hauptsächlich anhand von NSCLC-Fällen.

Das Fazit der Übersichtsstudie war, dass die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit von Radiomerkmalen in unterschiedlichem Maße von Verarbeitungsdetails abhängt. Hierzu zählen z. B. Einstellungen für die Bilderfassung, der Bildrekonstruktionsalgorithmus, die digitale Bildvorverarbeitung und die zur Extraktion von Radiomerkmalen verwendete Software. Merkmale erster Ordnung waren insgesamt reproduzierbarer als Texturmerkmale und sogenannte Shape-Metrics (Formmerkmale). Die Entropie wurde durchweg als eines der stabilsten Merkmale erster Ordnung angegeben. Weder bei Shape noch bei den

Texturmerkmalen konnte ein Konsens erzielt werden. Die Merkmale Coarseness („Grobheit“) und Kontrast gehörten zu den am wenigsten reproduzierbaren Merkmalen.¹²⁸

Die Qualität zukünftiger Projekte könnte hinsichtlich Details der Software zur Merkmalsextraktion, der digitalen Vorverarbeitung sowie Anpassung des Cutoff-Werts zur Identifikation stabiler Merkmale, verbessert werden.

Es ist anzunehmen, dass die Vorhersagekraft des Modells gesteigert werden könnte, wenn, hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit, ausschließlich statistisch stabile Merkmale verwendet werden.

5.4 Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich festhalten, dass es im Rahmen dieser Studie nicht gelang mit Hilfe des verwendeten radiomischen Analysemodells, eine klinische Anwendbarkeit zur nicht-invasiven Charakterisierung von KRAS-positiven NSCLC-Lungentumoren zu demonstrieren. Im Vergleich zu ähnlichen Studienansätzen, waren die erzielten Ergebnisse dieses Projektes für die Vorhersagekraft für den KRAS-Mutationsstatus schwächer und nicht signifikant.

Die prädiktive Kraft des Modells war, möglicherweise aufgrund einer zu großen Heterogenität sowohl bei den Lungenraumforderungen, als auch bei technischen Scanparametern, insuffizient. In anschließenden Subgruppen-Analysen erreichte das Radiomics-Modell teils bessere Vorhersagegenauigkeit, deren Großenordnung den Ergebnissen themenverwandter Studien ähnelt.

Um Ergebnisse des Radiomic-Modells weiter zu verbessern sollten künftige Studien größere Datensätze verwenden um aussagekräftige Subgruppen mit homogenerem Phänotyp bilden und analysieren zu können. Eine solche Aufteilung könnte beispielsweise anhand des T-Stadiums oder der genetischen KRAS-Subgruppe erfolgen.

Insgesamt wurde durch dieses Projekt besonders die multifaktorielle Anfälligkeit CT-basierter radiomischer Bildmerkmale deutlich.

Jedoch kann geschlussfolgert werden, dass grundlegend weitere Schritte zur Optimierung des Radiomic-Modells nötig sind, um eine ausreichende statistische Zuverlässigkeit der Radiomics-basierten Vorhersage des Mutationsstatus bei NSCLC zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (May 2021). "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". CA: A Cancer Journal for Clinicians. 71 (3): 209–249. doi:10.3322/caac.21660. PMID 33538338.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts Berlin: Lungenkrebs (Bronchialkarzinom), S.1 Abb.1 unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html. Stand 02.10.2020.
3. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
4. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. Nature medicine:1559–1567. doi:10.1038/s41591-018-0177-5.
5. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2013: Lungenkarzinom (Ätiologie).
6. Hussain A, Dulay P, Rivera MN, Aramouni C, Saxena V. Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. Cureus:e3955. doi:10.7759/cureus.3955.
7. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. Deutsches Arzteblatt international:809-18; quiz 819-20. doi:10.3238/ärztebl.2009.0809.

8. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers*. doi:10.3390/cancers10080248.
9. Xiaomeng Yin a b 1, Yueyi Li a 1, Hang Wang b, Tingting Jia b, Enli Wang b, Yuling Luo c, Yuhao Wei b, Zeyi Qin d, Xuelei Ma: Small cell lung cancer transformation: From pathogenesis to treatment. <https://doi.org/10.1016/j.semancer.2022.03.006>
10. Onkologie L. S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Lange Version. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Accessed November 26, 2019.
11. Travis W, Asamura H, Bankier A, Beasley M, Detterbeck F, Flieder D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1204-1223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107787/>
12. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990-1003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134221/>
13. Nicholson AG. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11:300-311. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723244>
14. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536193>
15. Bradley S, Abraham S, Callister M, Grice A, Hamilton W, Lopez R, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2019;69(689):e827-e835. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636130/>
16. Kasel et al 2013, Stiller 2011
17. Nakajima J. Advances in techniques for identifying small pulmonary nodules. *Surgery today*:311–315. doi:10.1007/s00595-018-1742-8.
18. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*:2844–2852. doi:10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2844:aid-cncr2820751209>3.0.co;2-.

19. Stiller W (2011) Principles of multidetector-row computed tomography. *Radiologe* 51(7):625-37
20. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenbeck-Regn K, Becker C, Schöpf UJ, Brüning R, Reiser MF (1999) The technical bases and uses of multi-slice CT. *Radiologe* 39(11):923-31
21. Kohl G (2005) The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography. *Proc Am Thorac Soc.* 2(6):470-6, 499-500
22. Kalender WA (2006) Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Publicis Corporate Publishing, Erlangen.
23. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*:228–243. doi:10.1148/radiol.2017161659.
24. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget.* 2017;8(22):35743-35749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415747/>
25. Mohsen Farsad. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. *Curr Radiopharm.* 2020 Dec; 13(3): 195–203. Published online 2020 Dec. doi: 10.2174/1874471013666191223153755
26. Qu X., Huang X., Yan W., Wu L., Dai K. A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur. J. Radiol.* 2012;81(5):1007–1015. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.126.
27. Ansquer C., Scigliano S., Mirallié E., Taïeb D., Brunaud L., Sebag F., Leux C., Drui D., Dupas B., Renaudin K., Kraeber-Bodéré F. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37(9):1669–1678. doi: 10.1007/s00259-010-1471-8.
28. Luketich J.D., Burt M.E. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann. Thorac. Surg.* 1996;62(6):1614–1616. doi: 10.1016/S0003-4975(96)00611-X.
29. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500-2507. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815135227>.
30. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghubeer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients

with nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2004;78:1017-1023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337041>

31. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. Chest. 2005;128:2289-2297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236886>
32. Saleh Farghaly HR, Mohamed Sayed MH, Nasr HA, Abdelaziz Maklad AM. Dual time point fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiation between malignant and benign lesions in cancer patients. Does it always work? Indian journal of nuclear medicine IJNM the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India:314–319. doi:10.4103/0972-3919.159693.
33. Bruder, H.; Stierstorfer, K.; McCollough, C. H.; Raupach, R.; Petersilka, M. ; Grasruck, M.; Suess, C.; Ohnesorge, B.; Flohr, T.: Design considerations in cardiac CT. (2006)
34. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Küttner A, Achenbach S, Becker C, Kopp A, Ohnesorge BM (2006): First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. Eur Radiol. 16: 256-268.
35. Kalender, W. A. ; Perman, W. H. ; Vetter, J. R. ; Klotz, E. : Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus. I. Phantom studies. In: Med Phys 13 (1986), Nr. 3, S. 334-9
36. Bushberg, J. T.: The essential physics of medical imaging. 2. ed. Philadelphia[u.a.]: Lippincott Williams and Wilkins, 2002
37. Drost, D. J. ; Fenster, A. : Experimental dual xenon detectors for quantitative CT and spectral artifact correction. In: Med Phys 7 (1980), Nr. 2, S. 101-107
38. Alvarez, R. E.: Active energy selective image detector for dual-energy computed radiography. In: Med Phys 23 (1996), Oct, Nr. 10, S. 1739-1748
39. Rutt, B. ; Fenster, A. : Split-Filter computed tomography: a simple technique for dual energy scanning. In: J Comput Assist Tomogr 4 (1980), Nr. 4, S.501-509.
40. Roessl, E. ; Ziegler, A. ; Proksa, R. : On the influence of noise correlations in measurement data on basis image noise in dual-energylike x-ray imaging. In: Med Phys 34 (2007), Mar, Nr. 3, S. 959-966
41. Wang, G. ; Yu, H. ; De Man, B. : An outlook on x-ray CT research and development. In: Medical Physics 35 (2008), March, Nr. 3, S. 1051-1064
42. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s: meta-analytic comparison of PET and CT Radiology, 213 (1999), pp. 530-536

43. G Schmid- Bindert 1, Thomas Henzler, T Q Chu, M Meyer, J W Nance Jr, U J Schoepf, D J Dinter, P Apfaltrer, R Krissak, C Manegold, S O Schoenberg, C Fink: Functional imaging of lung cancer using dual energy CT: how does iodine related attenuation correlate with standardized uptake value of 18FDG-PET-CT? G Schmid-Bindert 1, Thomas Henzler, T Q.Chu, M Meyer, J W Nance Jr, U J Schoepf, D J Dinter, P Apfaltrer, R Krissak, C Manegold, S O Schoenberg, C Fink. DOI: 10.1007/s00330-011-2230-3
44. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hrsg.): Duale Reihe Radiologie, 4., vollst. überarb. und erw. Auflage; Thieme 2017, 92-96
45. Myerson SG, Francis J, Neubauer S: Cardiovascular Magnetic Resonance (Oxford Specialist Handbooks in Cardiology); Oxford University Press, 2013, 1-153.
46. Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM (1982): Principles of nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 143, 157-168
47. Henderson RG (1983): Nuclear magnetic resonance imaging: a review. Journal of the Royal Society of Medicine 76, 206-212.
48. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: Report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13:674–81. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01506.
49. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. Oncotarget. 2017;8(22):35743-35749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415747/>
50. Wild J, Marshall H, Bock M, Schad L, Jakob P, Puderbach M, et al. MRI of the lung (1/3): methods. Insights Imaging. 2012;3(4):345-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695952/>
51. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3) Why ...when ... how?. Insights Imaging. 2012;3(4):355-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695944/>
52. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, et al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. Insights Imaging. 2012;3(4):373-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695943>
53. Nottbrock et. al.: Bronchoskopie. <https://flexikon.doccheck.com/de/Bronchoskopie#:~:text=Die%20Bronchoskopie%20ist%20eine%20endoskopische,zugeh%C3%B6rige%20Untersuchungsinstrument%20nennt%20man%20Bronchoskop.> (zuletzt aufgerufen: 18.03.24)

54. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C, et al. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C et al British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy Thorax 2001, 56(Suppl 1):i1-i21. Thorax. 2001;56:i1-i21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158709>
55. Laroche C, Fairbairn I, Moss H, Pepke-Zaba J, Sharples L, Flower C, et al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. Thorax. 2000;55:359-363
56. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini E, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2016;48(1):196-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174878/>
57. Sehgal I, Dhooria S, Aggarwal A, Agarwal R. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2018;153(4):929-938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154972>
58. Korevaar D, Colella S, Spijker R, Bossuyt P, Konge L, Clementsen P, et al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and MetaAnalysis. Respiration. 2017;93(2):126-137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926910/>
59. Antwerp et al.: Lungenbiopsie. <https://flexikon.doccheck.com/de/Lungenbiopsie>. (zuletzt abgerufen am 01.04.2024)
60. Yoshiharu Ohno et. al. : CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. AJR Am J Roentgenol. 2003;180:1665-1669. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12760939>
61. Chung T. Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2002;14:275-280. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232869>
62. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2002;14:261-267
63. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Populationbased risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med 2011;155:137-144
64. Richardson CM, Pointon KS, Manhire AR, Macfarlane JT. Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies. Br J Radiol 2002;75:731-735
65. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. Eur J Radiol 2006;59:60-64

66. Yoon SH, Park CM, Lee KH, Lim KY, Suh YJ, Im DJ, et al. Analysis of complications of percutaneous transthoracic needle biopsy using CT-guidance modalities in a multicenter cohort of 10568 biopsies. *Korean J Radiol* 2019;20:323-331.
67. Holty J-EC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*:949–955. doi:10.1136/thx.2005.041525.
68. Gross A, Diacon AH. Cardiac tamponade following transbronchial needle aspiration. *Respiration; international review of thoracic diseases*:56–59. doi:10.1159/000323870.
69. Gu P, Zhao Y-Z, Jiang L-Y, Zhang W, Xin Y, Han B-H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)*:1389–1396. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.043.
70. Eapen GA, Shah AM, Lei X et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQulRE registry. *Chest*:1044–1053. doi:10.1378/chest.12-0350.
71. Brodsky JB, Cohen E. Video-assisted thoracoscopic surgery. *Current opinion in anaesthesiology* 2000;13(1):41–45.
72. Łochowski MP, Kozak J. Video-assisted thoracic surgery complications. *Videosurgery and other Miniinvasive Techniques*:495–500. doi:10.5114/wiitm.2014.44250.
73. Kaiser LR, Bavaria JE. Complications of thoracoscopy. *The Annals of Thoracic Surgery*:796–798. doi:10.1016/0003-4975(93)90983-o.
74. Jancovici R, Lang-Lazdunski L, Pons F et al. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience. *The Annals of Thoracic Surgery*:533–537. doi:10.1016/0003-4975(95)01060-2.
75. Yim AP, Liu HP. Complications and failures of video-assisted thoracic surgery: experience from two centers in Asia. *The Annals of Thoracic Surgery*:538–541. doi:10.1016/0003-4975(95)01097-1.
76. Krasna MJ, Deshmukh S, McLaughlin JS. Complications of thoracoscopy. *The Annals of Thoracic Surgery*:1066–1069. doi:10.1016/0003-4975(96)00021-5.
77. Downey RJ. Complications after video-assisted thoracic surgery. *Chest surgery clinics of North America* 1998;8(4):907-17.
78. Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE et al. MOLECULARLY TARGETED THERAPIES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER ANNUAL UPDATE 2014. *Journal of thoracic oncology official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*:S1-63. doi:10.1097/JTO.0000000000000405.
79. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth

- factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*:121–128. doi:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
80. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. Informationsblatt: Zielgerichtete Krebstherapien.
81. Rothe A. Diagnose und Therapie des Lungenkarzinoms: Umfassende und stringente Versorgung im Verbund. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(35-36)
82. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nature reviews. Cancer*:495–509. doi:10.1038/s41568-019-0179-8.
83. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*:2078–2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005.
84. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*:711–716. doi:10.1016/j.ebiom.2019.02.049.
85. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*:711–716. doi:10.1016/j.ebiom.2019.02.049.
86. Lamei H., et. al.: KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 6, Article number: 386 (Published: 15 November 2021)
87. Karnoub, A. E. & Weinberg, R. A. Ras oncogenes: split personalities. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 517–531 (2008).
88. Karnoub, A. E. & Weinberg, R. A. Ras oncogenes: split personalities. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 517–531 (2008).
89. Bourne, H. R., Sanders, D. A. & McCormick, F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 349, 117–127 (1991).
90. Takai, Y., Sasaki, T. & Matozaki, T. Small GTP-binding proteins. *Physiol. Rev.* 81, 153–208 (2001).
91. Roman, M. et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol. Cancer* 17, 33 (2018).
92. Drugan, J. K. et al. The Ras/p120 GTPase-activating protein (GAP) interaction is regulated by the p120 GAP pleckstrin homology domain. *J. Biol. Chem.* 275, 35021–35027 (2000)
93. Bos, J. L., Rehmann, H. & Wittinghofer, A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell* 129, 865–877 (2007).

94. Iversen, L. et al. Molecular kinetics. Ras activation by SOS: allosteric regulation by altered fluctuation dynamics. *Science* 345, 50–54 (2014).
95. Pamonsinlapatham, P. et al. p120-Ras GTPase activating protein (RasGAP): a multi-interacting protein in downstream signaling. *Biochimie* 91, 320–328 (2009).
96. Martinelli E, Morgillo F, Troiani T, Ciardiello F. Cancer resistance to therapies against the EGFR-RAS-RAF pathway: The role of MEK. *Cancer Treat. Rev.* 2017;53:61–69.
97. Pamonsinlapatham P, et al. p120-Ras GTPase activating protein (RasGAP): a multi-interacting protein in downstream signaling. *Biochimie.* 2009;91:320–328.
98. Hunter JC, et al. Biochemical and Structural Analysis of Common Cancer-Associated KRAS Mutations. *Mol. Cancer Res.* 2015;13:1325–1335.
99. Hunter, J. C. et al. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 8895–8900 (2014).
100. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology*:1101–1110. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.001.
101. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *The New England journal of medicine*:1207–1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239.
102. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *The New England journal of medicine*:2371–2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695.
103. Athanasios K. Anagnostopoulos et. al. Radiomics/Radiogenomics in Lung Cancer: Basic Principles and Initial Clinical Results. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr; 14(7): 1657. Published online 2022 Mar 25. doi: 10.3390/cancers14071657
104. Gillies, R.J.; Kinahan, P.E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016, 278, 563–577.
105. Story, M.D.; Durante, M. Radiogenomics. *Med. Phys.* 2018, 45, e1111–e1122.
106. Papanikolaou N., Matos C., Koh D.M. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients. *Cancer Imaging*. 2020;20:33. doi: 10.1186/s40644-020-00311-4.
107. de Farias E.C., di Noia C., Han C., Sala E., Castelli M., Rundo L. Impact of GAN-based lesion-focused medical image super-resolution on the robustness of radiomic features. *Sci. Rep.* 2021;11:21361. doi: 10.1038/s41598-021-00898-z.
108. Santinha J., Matos C., Figueiredo M., Papanikolaou N. Improving performance and generalizability in radiogenomics: A pilot study for prediction of IDH1/2 mutation status

- in gliomas with multicentric data. *J. Med. Imaging (Bellingham)* 2021;8:031905. doi: 10.1117/1.JMI.8.3.031905.
109. Galavis P.E., Hollensen C., Jallow N., Paliwal B., Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol.* 2010;49:1012–1016. doi: 10.3109/0284186X.2010.498437.
110. Cook G.J.R., Azad G., Owczarczyk K., Siddique M., Goh V. Challenges and Promises of PET Radiomics. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;102:1083–1089. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.268.
111. Incoronato M., Aiello M., Infante T., Cavaliere C., Grimaldi A.M., Mirabelli P., Monti S., Salvatore M. Radiogenomic Analysis of Oncological Data: A Technical Survey. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:805. doi: 10.3390/ijms18040805.
112. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., Origgi D., Fanciullo C., Morganti A.G., Bellomi M. Radiomics: The facts and the challenges of image analysis. *Eur. Radiol. Exp.* 2018;2:36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z.
113. Bhargava R., Madabhushi A. Emerging Themes in Image Informatics and Molecular Analysis for Digital Pathology. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2016;18:387–412. doi: 10.1146/annurev-bioeng-112415-114722.
114. Li Y., Li X., Li H., Zhao Y., Liu Z., Sun K., Zhu X., Qi Q., An B., Shen D., et al. Genomic characterisation of pulmonary subsolid nodules: Mutational landscape and radiological features. *Eur. Respir. J.* 2020;55:1901409. doi: 10.1183/13993003.01409-2019.
115. Shu Li , Changwei Ding, Hao Zhang , Jiangdian Song , Lei Wu . Radiomics for the prediction of EGFR mutation subtypes in non-small cell lung cancer PMID: 31376283 DOI: 10.1002/mp.13747
116. Zhou M., Leung A., Echegaray S., Gentles A., Shrager J.B., Jensen K.C., Berry G.J., Plevritis S.K., Rubin D.L., Napel S., et al. Non-Small Cell Lung Cancer Radiogenomics Map Identifies Relationships between Molecular and Imaging Phenotypes with Prognostic Implications. *Radiology.* 2018;286:307–315. doi: 10.1148/radiol.2017161845.
117. Rizzo S., Petrella F., Buscarino V., De Maria F., Raimondi S., Barberis M., Fumagalli C., Spitaleri G., Rampinelli C., De Marinis F., et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur. Radiol.* 2016;26:32–42. doi: 10.1007/s00330-015-3814-0.
118. Gevaert O., Xu J., Hoang C.D., Leung A.N., Xu Y., Quon A., Rubin D.L., Napel S., Plevritis S.K. Non-small cell lung cancer: Identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data--methods and preliminary results. *Radiology.* 2012;264:387–396. doi: 10.1148/radiol.12111607.

119. Weiss G.J., Ganeshan B., Miles K.A., Campbell D.H., Cheung P.Y., Frank S., Korn R.L. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic. *PLoS ONE*. 2014;9:e100244. doi: 10.1371/journal.pone.0100244.
120. Tolles, Juliana; Meurer, William J (2016). "Logistic Regression Relating Patient Characteristics to Outcomes". *JAMA*. 316 (5): 533–4. doi:10.1001/jama.2016.7653. ISSN 0098-7484. OCLC 6823603312. PMID 27483067.
121. Ho, Tin Kam (1995). Random Decision Forests (PDF). Proceedings of the 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition, Montreal, QC, 14–16 August 1995. pp. 278–282. Archived from the original (PDF) on 17 April 2016. Retrieved 5 June 2016.
122. Ho TK (1998). "The Random Subspace Method for Constructing Decision Forests" (PDF). *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 20 (8): 832–844. doi:10.1109/34.709601. S2CID 206420153.
123. Hastie, Trevor. (2001). *The elements of statistical learning : data mining, inference, and prediction : with 200 full-color illustrations*. Tibshirani, Robert., Friedman, J. H. (Jerome H.). New York: Springer. ISBN 0-387-95284-5. OCLC 46809224.
124. C. de Margerie-Mellon, C. de Bazelaire, E. de Kerviler. Image-guided biopsy in primary lung cancer: Why, when and how. *Diagnostic and Interventional Imaging* Volume 97, Issue 10, October 2016, Pages 965-972
125. Shu Li , Changwei Ding, Hao Zhang , Jiangdian Song , Lei Wu . Radiomics for the prediction of EGFR mutation subtypes in non-small cell lung cancer PMID: 31376283 DOI: 10.1002/mp.13747
126. Silvia Moreno, Mario Bonfante, Eduardo Zurek, Dmitry Cherezov, Dmitry Goldgof, Lawrence Hall, Matthew Schabath, et al. A Radiogenomics Ensemble to Predict EGFR and KRAS Mutations in NSCLC. *Tomography*. 2021 Jun; 7(2): 154–168.
127. Yasukawa Motoaki, Noriyoshi Sawabata, Takeshi Kawaguchi, Norikazu Kawai, Tokiko Nakai, Chiho Ohbayashi, Shigeki Taniguchi. Histological Grade: Analysis of Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. 2018 Nov-Dec; 32(6): 1505–1512. Published online 2018 Nov 3
128. Skoulidis F , Goldberg ME , Greenawalt DM , Hellmann MD , Awad MM , Gainor JF , et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822–35.
129. Arbour KC , Jordan E , Kim HR , Dienstag J , Yu HA , Sanchez-Vega F , et al . Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:334–40.

130. Skoulidis F , Arbour KC , Hellmann MD , Patil PD , Marmarelis ME , Awad MM , et al . Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37:15s, 2019 (suupl; abstr 102).
131. Karim NFA , Onuoha C , Ahmad I , Eldessouki I , Ma PC , Feldman R , et al . Correlation between K-RAS mutant subsets, TP53 mutation, and PD-L1 status in non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 37:15s, 2019 (suppl; abstr e14272).
132. Dennis Mackin, Xenia Fave, Lifei Zhang, David Fried, Jinzhong Yang, Brian Taylor, Edgardo Rodriguez-Rivera, Cristina Dodge, A. Kyle Jones, Laurence Court, et. al. Measuring CT scanner variability of radiomics features. Invest Radiol. 2015 Nov; 50(11): 757–765.
133. Alex Zwanenburg, Stefan Leger, Linda Agolli, Karoline Pilz, Esther G. C. Troost, Christian Richter & Steffen Löck, et. al. Assessing robustness of radiomic features by image perturbation. Sci. Rep. 2019, 9, 614.
134. Maria Paola Belfiore, Mario Sansone, Riccardo Monti, Stefano Marrone, Roberta Fusco , Valerio Nardone, Roberto Grassi, Alfonso Reginelli, et. al. Robustness of Radiomics in Pre-Surgical Computer Tomography of Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Personalized Medicine. Published: 29 December 2022.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der histologischen NSCLC-Subtypen nach Geschlecht ²	11
Abb. 2: Entstehung des Adenokarzinoms (NSCLC) und SCLC aus Zellen des respiratorischen Epithels ⁹	12
Abb. 3: Knochenmetastase eines NSCLC im rechte OS ilium, im konventionellen CT und im FDG-PET/CT. Der Pfeil markiert die Läsion mit beginnender osteolytischer Destruktion der medialen Kortikalis. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln. Die in der morphologischen CT-Untersuchung schwer detektierbare Knochenläsion ist in der FDG-PET sicher abgrenzbar und als Knochenmetastase zu diagnostizieren.....	24
Abb. 4: mediastinale Lymphknotenmetastasen eines NSCLC-Patienten im konventionellen CT und im FDG-PET/CT. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln	26
Abb. 5: Aufbau eines Dual-Source Dual-Energy-CT	28
Abb. 6: Aufbau eines KV-Switching-Systems; niedrige Energie: schwarz, hohe Energie: grau gepunktet	28
Abb. 7: Aufbau eines Sandwichdetektor-Systems	29
Abb. 10: Hirnmetastasen eines Bronchialkarzinoms. Links (A, C) CT in venöser Kontrastmittelphase; Rechts: MRT (B, D) nach Kontrastmittelapplikation (FLAIR-Sequenz).	

Pfeil 1 (A, B): Ca. 1,4 cm große Metastase im Kleinhirn links mit Korrelat in der CT und MRT.	
Pfeil 2 (D): ca. 0,6 cm große Metastase des Kleinhirn rechts, nur in der MRT Untersuchung abgrenzbar. Die Bilder stammen aus dem Archiv der Uniklinik Köln.....	35
Abb. 11: Häufigkeit der bekannten das Tumorwachstum treibenden Genomvarianten beim NSCLC ⁸¹	40
Abb. 12: Funktion von KRAS. FTase: Farnesyltransferase; GGTase: Geranylgeranyltransferase; RCE1: RAS-converting enzyme 1; ICMT: Isoprenylcysteinylcarboxylmethyltransferase; PDEδ: Phosphodiesterase δ ⁸⁶	42
Abb. 13: Regulierung der KRAS-Aktivierung und Signaltransduktion ⁸⁶	43
Abb. 14: Typischer Arbeitsablauf einer radiomischen Analyse: 1. Auswahl der Bildgebungsmodalität. 2. Segmentierung des Volumens von Interesse (VOI). 3. Selektion radiomischer Merkmale. 4. Training und Validierung des „machine learning“-Modells ⁹⁹	47
Abb. 15: Exemplarisch NSCLC-Patient mit Lungentumor im rechten Oberlappen (< 3 cm) mit diskreten Ausläufern zur Pleura, ohne Zeichen einer direkten Pleurainfiltration (cT2aNxMx)52	
Abb.16: Beispiel für eine Läsion (> 3 cm) mit direktem breitbasigen Kontakt der Pleura (cT3 Nx Mx).....	53
Abb 17. Eine Visualisierung von zwei CT-Bildern, die eine erfolgreiche Segmentierung (oben links) und ein fehlerhaftes Bild (unten rechts), das nach der visuellen Analyse ausgeschlossen wurde.	55
Abb. 18: Flowchart des Preprocessing von Segmentierung bis Training	56
Abb. 19: Architektur des verwendeten verschachtelten dreidimensionalen (3D) vollständig verbundenen „Convolutional network“. Die Verbindungen sind durch die roten Kreise gekennzeichnet, wobei der Encoder und der Decoder durch Verkettung verbunden sind.....	57
Abb. 20: Visualisierung der angewandten Pipeline des maschinellen Lernens einschließlich der beiden Auswertungspfade, unter Verwendung eines einzelnen Klassifikationsmodells oder eines Ensemble-Klassifikators (A). Für die Modellentwicklung, werden die Trainingsdaten in eine 5-fache Kreuzvalidierung aufgeteilt, bei der eine Vielzahl von Merkmalen, Merkmalselektoren und Klassifikatoren getestet und mithilfe der Rastersuche optimiert werden (B). wird nur angewendet auf unausgewogenen Datensätzen angewandt.	62
Abb. 21: Beispielhafte Knotenregion bei verschiedenen CT-Bildbedingungen; vier Dosisstufen, zwei Kernel YA und L. (Verwendetes Dosislevel für Studieneinschluss: 100%).....	66
Abb. 22: Verteilung der histopathologischen NSCLC-Subtypen innerhalb der Patientenkohorte	67
Abb. 23: Häufigkeit der verschieden T-Stadien bei Erstdiagnose innerhalb der Patientenkohorte	67
Abb. 24: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungsstadien bei Erstdiagnose innerhalb der Patientenkohorte	68

Abb.25: Verteilung der segmentierten NSCLC-Läsionen in Bezug auf Lokkisation	70
Abb. 26: Boxplot zur Veranschaulichung der statistischen Leistungsstärke des radiomischen Merkmals „original_firstorder_ 10.Percentile“	71

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Die T-Klassifikation ^{11,12}	13
Tab. 2: Die N-Kategorie ¹³	14
Tab. 3: Die M-Kategorie ¹⁴	15
Tab. 4: Empfehlungen der Fleischner Society 2017, solide Rundherde; niedriges Risiko vs. hohes Risiko ²³	21
Tab.5: Empfehlungen der Fleischner Society 2017 für, subsolide Rundherde ²³	21
Tab. 6: Charakterisierung und KRAS-Status der Läsion und deren Verteilung auf die Gruppen der inneren und äußeren CV	63
Tab. 7: Übersicht der CT-Scanner mit Anzahl der jeweils eingeschlossenen Patienten.....	69
Tab. 8: Ergebnis-Übersicht des „Ensemble classifiers“ in den Kategorien „Precision“, „Recall“, „F1-Score“ und „Balanced Accuracy“ zur Differenzierung von einer nicht vorliegenden KRAS-Mutation (noKRAS) und Vorhandensein einer KRAS-Mutation (KRAS)	72
Tab. 9: Ergebnis-Übersicht der Classification als “Confusion-Matrix”	72
Tab. 10: Ergebnis-Übersicht des „Ensembl classifiers“ bei der Merkmalsprädiktion der verschiedenen Subgruppen.....	73