

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Weber

Vormaliger Direktor: Prof. Dr. med. Markus Schwaiger

Und

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Bedeutung der Tumorheterogenität in der prätherapeutischen ^{18}F -FDG-PET/CT
beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Larissa Neumann

aus

München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Essler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Reinhold Tiling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2020

Für meine Eltern, meine Schwester und meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Tumorheterogenität	9
1.2 Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (PET/CT).....	12
1.3 Texturanalyse.....	21
1.4 Rektumkarzinom	32
2. Zielsetzung	42
3. Material und Methoden	43
3.1 Studiendesign.....	43
3.2 Patienten	43
3.3 Therapie	46
3.4 Histopathologisches Therapieansprechen.....	47
3.5 ¹⁸ F-FDG-PET/CT	48
3.6 Texturanalyse.....	49
3.7 Follow-Up.....	54
3.8 Statistische Verfahren und Grafiken.....	54
4. Ergebnisse	57
4.1 Patienten	57
4.2 PET/CT Auswertung	64
4.3 Heterogenitätsparameter	65
4.4 Vergleichende Parameter.....	73
4.5 Korrelationen	85
4.6 ROC-Analysen.....	91
4.7 Überlebenszeiten	95
5. Diskussion	104
5.1 Zusammenfassung des Studiendesigns.....	104
5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	104
5.3 Diskussion der Methoden	116
5.4 Ausblick.....	122
6. Zusammenfassung	126

Literaturverzeichnis.....	129
Abbildungsverzeichnis	146
Tabellenverzeichnis.....	148
Abkürzungsverzeichnis	150
Danksagung.....	153

1. Einleitung

Die Wahrscheinlichkeit im Leben an Krebs zu erkranken beträgt circa 40 Prozent [1]. 2015 starben laut der World Health Organization 8,8 Millionen Menschen an bösartigen Tumoren [2]. 2012 zählte das Rektumkarzinom zu dem zweithäufigsten Karzinom bei Frauen und dem dritthäufigsten Karzinom bei Männern [3, 4]. Dabei starben im Jahr 2012 in Deutschland fast 26.000 Menschen an Darmkrebs [5]. Für 2018 wird die Anzahl an Todesfällen aufgrund eines kolorektalen Karzinoms allein in den USA auf mehr als 50.000 geschätzt [6]. Zuletzt nahmen die Todesfälle bei Patienten mit kolorektalem Karzinom insgesamt ab, 2014 starben beispielsweise etwa nur noch die Hälfte der Patienten (14 pro 100.000) als noch im Jahr 1975 (28 pro 100.000) [7]. Allerdings ist die reduzierte Mortalität in nur zwölf Prozent der Fälle auf verbesserte Behandlungsmethoden zurückzuführen. Währenddessen tragen veränderte Risikofaktoren zu 35 Prozent und Screening-Untersuchungen zu 53 Prozent zu einer geringeren Sterblichkeit bei [8]. Somit erscheint es sinnvoll in der Zukunft den Fokus mehr auf patientengerechte und individualisierte Therapien zu legen, um das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom, zu erhöhen und die Sterblichkeit zu senken.

Könnten frühzeitig Aussagen über die Tumorthherapie bezüglich einem Erfolg oder Misserfolg getroffen werden, so bestünde die Chance eine geeignetere Therapiemöglichkeit zu wählen. Doch wie kann Therapieansprechen gemessen werden? Betrachtet man das Grundverhalten eines bösartigen (malignen) Tumors, so stellt man fest, dass es sich dabei um Geschwulste handelt, die ohne Therapie in der Regel durch ihr invasives Wachstums- und Ausbreitungsverhalten im Körper zum Tode des Patienten führen. Das Verhalten der abnormen Gewebemasse geht auf autonome, progressive und überschießende Proliferation körpereigener Zellen zurück. [9]

Viele Tumore, sogar die derselben histopathologischen Klassifizierung, weisen beachtliche Ungleichheiten (Heterogenitäten) auf. Dabei variieren genomische Subtypen, Wachstumsfaktoren sowie lokale Einflüsse auf die Mikroumwelt und führen zu regionalen Abweichungen innerhalb eines Tumors (intratumorale Heterogenität). Unterschiede des Sauerstoffgehalts, des Säure-Basen-Haushalts und verschiedener medikamentöser Behandlungen können unterschiedliche Reaktionen auf eine Tumorbehandlung hervorrufen. [10]

Selbst nach anfänglich gutem Ansprechen auf ein Zytostatikum können Tumore durch die Entwicklung von Arzneimittelresistenzgenen (engl.: multidrug resistance genes) resistent werden und trotz Behandlung weiter wachsen [9].

So ist anzunehmen, dass vor allem maligne Tumore heterogen aufgebaut sind. Wird diese intratumorale Heterogenität quantifiziert, entsteht eine Messmethode, die viele neue Wege eröffnet. In der Vergangenheit war die einzige Möglichkeit einen Tumor auf dessen Struktur und Aufbau zu untersuchen, die, das Gewebe histopathologisch, nach Probebiopsie oder operativer Entfernung, mikroskopisch zu beurteilen. Die Bilddiagnostik, wie die kombinierte Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie, zusammen mit modernen Computersoftwareprogrammen ermöglicht dahingegen eine neue nicht-invasive Technik, um Tumorheterogenität detailliert darzustellen.

Dabei dienen quantitative Texturparameter, auch Radiomics genannt, unter anderem der Darstellung von intratumoraler Heterogenität mit dem Potenzial Aussagen über die Prognose und über das Ansprechen auf Therapien zu machen [11].

Die vorliegende Studie legt den Fokus auf die Quantifizierung der intratumoralen Heterogenität mittels [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (¹⁸F-FDG-PET/CT) und Tumorheterogenitätsfaktoren, um die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu beschreiben. Im Folgenden sind die Begriffe intratumorale Heterogenität und Tumorheterogenität gleichzusetzen.

1.1 Tumorheterogenität

Der griechische Arzt Hippokrates (4. Jhdt. v. Chr.) beschrieb bösartige Geschwüre mit dem griechischen Wort Karkinoma ,καρκίνωμα [kar'cinōma]' für Krebs, da das Aussehen der Wucherungen mit den fächerartigen Ausläufern, dem eines Krebses ähnelte [12]. Seit jener makroskopischer Beschreibung eines malignen Tumors gab es medizinische Meilensteine zu den Erkenntnissen des Tumoraufbaus.

Wird eine einzelne somatische Zelle, die sogenannte Mutterzelle, von einer Vielzahl an Mutationen betroffen, so kann sich aus ihr, durch unkontrollierte Zellvermehrung, Zelltod und durch ein tiefgreifend gestörtes Teilungs- und Gewebewachstum, ein Tumor entwickeln [13]. Dabei spielen aktivierte Proto- und Entwicklungsonkogene sowie inaktivierte Tumorsuppressor- und Differenzierungsgene eine große Rolle. Maligne Tumore zeigen ein aggressives, infiltratives und destruktives Wachstum und Bestreben in andere Gewebestrukturen und Organe zu metastasieren. Störungen der Angiogenese, Proliferation und Apoptose fördern ein makroskopisch und mikroskopisch inhomogenes Tumorbild. Auch auf histopathologischer Ebene ist eine Ungleichheit der Zellkerne und des Zellplasmas in Bezug auf Merkmale wie Größe, Anzahl und Form erkennbar. Die primär monoklonalen Tumorzellen differenzieren sich auf Genebene und selektieren sich in unterschiedliche Zellkone. [9]

Zeigt sich ein einzelnes Tumorbett in seiner Struktur ungleich und auf verschiedene Weisen differenziert, so kann dies als intratumorale Heterogenität bezeichnet werden. Dahingegen betrifft die intertumorale Heterogenität gleich definierte Tumore bei unterschiedlichen Individuen. [14]

Das Spektrum der genetischen, molekularen und zellulären Mutationen, die während einer Tumorentstehung ablaufen, ist enorm groß. Die daraus entstehende Vielfalt weist eine Heterogenität bezüglich Zellmorphologien, Proliferationspotential, Angiogenese, Genexpressionen und Metabolismus auf [15]. Bei unterschiedlich schnellem Wachstum einzelner Zellen und der damit verbundenen Angiogenese, kann es bei unzureichenden Gefäßproliferationen und Hypoxie zu Arealen mit nekrotischen Zellen kommen und dabei zum Beispiel das Gesamtüberleben von Patienten mit Zervixkarzinomen negativ beeinflussen [16].

Gerlinger et al. wiesen mit Genanalysen von Probebiopsien aus verschiedenen metastasierten Nierenzellkarzinomen in allen Tumoren eine intratumorale Heterogenität auf. Dabei zeigten

sich somatische Mutationen und chromosomale Ungleichgewichte, die einerseits zu einer phänotypischen intratumoralen Vielfalt und andererseits zu einer phänotypischen intratumoralen Gleichartigkeit führten. Dabei folgern die Autoren, dass intratumorale Heterogenität Arzneimittelresistenzen bedingen und Therapieversagen zur Folge haben können. Die Konsequenzen auf individualisierte Medizin seien nicht zu unterschätzen. Vor allem, wenn Therapieentscheidungen aufgrund von einzelnen Probenbiopsien aus einem jedoch mutierten Tumorzellbett gefällt werden [17]. Die Limitationen von Stichprobenentnahmen einzelner Tumorregionen zeigte sich unter anderem in einer Studie von Jamal-Hanjani et al. [18], die aufweisen konnten, dass ein großer Teil von subklonalen Driver-Mutationen in einzelnen Regionen klonal aber in anderen Regionen wiederum abwesend waren oder nur subkonal erschienen. Das Ausmaß an phänotypischer und funktioneller Heterogenität ist anschaulich in der wissenschaftlichen Arbeit von Meacham et al. [19] dargestellt. In der Studie von Gonzalez-Garcia et al. [20] konnte bei der genetischen Untersuchung von sechs kolorektalen Adenokarzinomen gezeigt werden, dass verschiedene Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen gleichzeitig vorherrschen können und somit auch eine genetische Heterogenität nicht zu unterschätzen ist.

Diskutiert wird unter anderem auch, ob die Zellen den Selektionsvorteil nach Darwin nutzen [21]. So wird vermutet, dass es sich bei der Karzinogenese um einen evolutionären Prozess handelt, wobei Zellklone, die ein vorteilhaftes Erbgut besitzen, einer natürlichen Selektion unterliegen. Damit ist eine räumliche als auch zeitliche Heterogenität (engl.: spatially and temporally heterogeneous) eines individuellen Tumors möglich [22].

Derzeit werden verschiedene Techniken angewandt, um intratumorale Heterogenitäten zu identifizieren. Einzelne Probenbiopsien reichen nicht aus, um, vor allem bei großen Tumorerkrankungen, die genetischen und phänotypischen Variationen innerhalb eines Tumors zu repräsentieren [17, 23]. Bilddiagnostische Darstellungen haben dahingegen ein deutliches Potenzial, um nicht-invasive Aussagen über die Komplexität und Heterogenität eines Tumors zu generieren [23].

Wie bereits erwähnt, stehen dem Begriff Tumorerheterogenität mehrere Bedeutungen zu. Tumorerheterogenität kann sowohl als intratumoral (innerhalb einer Tumorerkrankung) als auch als intertumoral (zwischen verschiedenen Tumoren) bezeichnet werden. In der vorliegenden Studie handelt es sich um die intratumorale Heterogenität. Dabei muss bedacht werden, dass Tumorerheterogenität nicht nur in der räumlichen, sondern ebenso in der zeitlichen Ebene

vorherrschend mag. Keinesfalls handelt es sich dabei um eine statische Komponente. Gemäß O'Connor et al. [24] ist die intratumorale Tumorheterogenität dynamisch. Wachstum fördert Angiogenese und Vaskularisierung. Sofern diese nicht homogen stattfinden, sind Entstehungen von Arealen hypoxischen Tumorarealen möglich. [25]

Räumlich heterogene (spatially heterogeneous) Tumorareale stellen sich aus apoptotischen und vitalen Zellen zusammen. Da Zelltod und Proliferation eng mit der metabolischen Aktivität einer Zelle und dessen Glukoseverbrauch verbunden sind [26], wurde in der vorliegenden Studie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (CT) als diagnostisches Werkzeug verwendet.

Zeitlich heterogen (temporally heterogeneous) kann sich ein Tumor darstellen, wenn er sich im Laufe der Mutationen, die sporadisch, hereditär oder durch äußere Einflüsse entstehen können [21], verändert. Zellkone weisen zu verschiedenen Zeitpunkten, z.B. vor Beginn, während und nach einer Therapie, unterschiedliche Merkmale auf. In der vorliegenden Studie wird die prätherapeutische PET/CT eine bedeutende Rolle einnehmen und mit PET/CT Aufnahmen vierzehn Tage nach Therapiebeginn verglichen.

1.2 Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (PET/CT)

Die Kombination aus anatomischer Bildgebung, Computer-Tomografie (CT), und funktioneller Bildgebung, Positron-Emissions-Tomografie (PET), ist zu einer etablierten diagnostischen Methode in der Onkologie geworden [27]. Die Rolle der [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (¹⁸F-FDG-PET/CT) wird in der Literatur vielerlei diskutiert. In dem systematischen Review von Brush et al. [28] konnten von 30 Studien lediglich zwei kleine Studien zum Nutzen der FDG-PET/CT bei primären kolorektalen Karzinom eingeschlossen werden. Diese zeigten eine unzureichende Evidenz. Nach Shankar et al. könnte die ¹⁸F-FDG-PET, als eine in der Onkologie verbreitete Bildmodalität, eine wichtige Rolle als stellvertretender Endpunkt für die klinische Effizienz von neuen onkologischen Therapien sein [29]. Es wird mit einem Empfehlungsgrad A und einer Evidenzklasse 1 b darauf hingewiesen, dass die Sensitivität einer PET/CT innerhalb von vier Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie deutlich reduziert sei [30]. Von Vorteil wäre eine Untersuchung des Therapieansprechens während einer neoadjuvanten Therapie, um die Indikation und das Ausmaß einer chirurgischen Behandlung abschätzen und den weiteren Therapieplan stellen zu können [31]. Ist es möglich Tumore, in dieser Studie das kolorektale Karzinom, in einer ¹⁸F-FDG-PET/CT so detailliert darzustellen, dass eine Quantifizierung der Heterogenität möglich ist? Welche Messparameter (Texturparameter) bereits etabliert wurden wird in dem Kapitel 1.3 *Texturanalyse* erfasst. Es gilt herauszufinden und zu diskutieren, ob diese Parameter etwas über Therapieansprechen und Verlauf einer Tumorkrankheit aussagen. Nachstehend werden zunächst die Prinzipien der Bildmodalitäten PET und CT im Einzelnen und daraufhin in der Kombination als PET/CT dargelegt.

1.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

In den 1960er Jahren wurde die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in den USA entwickelt. Die Zahl der PET-Standorte in Deutschland stieg in dem Zeitraum von 1985 bis 1998 von drei auf 48 PET-Standorte an. [32]

Funktionsweise der PET

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie geben. Genaue Informationen sind unter [27, 33, 34] zu finden. Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren messen aus in-vivo-Studien mittels Emissionen, also mit Hilfe von ausgesendeten Störfaktoren in die Umwelt, bestimmte Funktionalitäten des Organismus.

Biophysik

Wird an ein Trägermolekül (z.B. Glucose) ein radioaktives Isotop (z.B. 18-Fluor [^{18}F]) gekoppelt, so entsteht [^{18}F]-Fluordesoxyglucose (^{18}F -FDG, kurz FDG). Die chemische Eigenschaft des Trägermoleküls bleibt soweit erhalten, sodass zumindest die ersten Verstoffwechslungsschritte im Körper unverändert ablaufen. [27]

Das Molekül wird ab einem bestimmten Punkt nicht weiter verstoffwechselt und führt zu einer Akkumulation und schließlich zu einem radioaktiven Zerfall in den Zellen. [35] Demnach kann die Verteilung des Tracers, dessen Metabolisierung und die emittierte Strahlung bilddiagnostisch dargestellt werden. 18-Fluor [^{18}F] ist ein Positronen- (β^+) -Emitter. Die Halbwertszeit beträgt 110 Minuten. Beim radioaktiven Zerfall von 18-Fluor werden positiv geladene Teilchen, Positronen (β^+), ausgesendet (=emittiert). [27]

Positronen können von einem PET Scanner nicht dargestellt werden, da sie sich nur eine sehr kurze Strecke, meist weniger als ein bis zwei Millimeter, fortbewegen, bevor sie mit einem negativ geladenem Teilchen, Elektron (e^-), zusammentreffen [33]. Treffen Positron und Elektron aufeinander, so entstehen zwei entgegengesetzt gerichtete 511 Kiloelektronenvolt (keV) - Vernichtungsphotonen (Annihilationsphotonen, γ) [27]. Diese beiden hoch energiereichen Photonen (γ) sind aus einer Vernichtung (Annihilation) eines Protons (β^+) und Elektrons (e^-) entstanden und können nur von einem spezialisierten Detektorenring, d.h. von ringförmig um das zu untersuchende Objekt angebrachten Detektoren, und nicht von einer gewöhnlichen Gammakamera, erkannt werden [33].

Detektion

Werden zwei Photonen in einem festgelegten Zeitfenster von wenigen Nanosekunden auf zwei gegenüberliegenden Detektoreinheiten erfasst, werden die elektrischen Signale einer Annihilation zugeordnet und die Gerade, auf der der Zerfall stattgefunden hat, zurückverfolgt. Die Gerade wird auch als Koinzidenzlinie oder als „Line of Response, LOR“ bezeichnet. Allerdings beträgt der Winkel zwischen den beiden Vernichtungsphotonen, nicht immer exakt 180 Grad, sondern variiert um eine Halbwertsbreite bis zu 0,3 Grad. Zusätzlich können Photonen durch umliegendes Gewebe absorbiert und damit die Emissionsaktivität unterschätzt werden. Dies erfordert eine Koinzidenzmessung sowie eine Schwächungskorrektur. [27, 36]

Mittels Koinzidenzmessung, die zeitgleiche (koinzidente) Detektion zweier gegenüber eintreffender Vernichtungsphotonen, kann in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) das Signal eindeutig einer Verbindungslinie oder einem Verbindungsvolumen zugeordnet werden. Eine, um den Patienten rotierende, Transmissionsquelle ermittelt Absorptionskoeffizienten für die möglichen Detektorkombinationen. Aus dem Verhältnis der gemessenen und der bekannten Transmissionsstärke (von einer Transmissionsquelle mit bekannter Intensität) kann der Schwächungskorrekturfaktor aller Detektorverbindungslinien berechnet werden. [27]

Man bezeichnet gemessene Ereignisse als „Prompts“. Gültig sind diese nur, wenn folgende Kriterien zutreffen:

1. Die Detektion des Vernichtungsphotonenpaares an zwei gegenüberliegenden Detektoren erfolgt beinahe zur selben Zeit (koinzident), das heißt innerhalb eines kurzen festgelegten Zeitfensters (Koinzidenzfenster: 4 bis 6 ns).
2. Die zwischen den Detektoren gemessene Gerade weicht nicht mehr als von einem vorgegebenen Winkel ab.
3. Das gemessene Energiefenster der beiden Vernichtungsphotonen ist definiert (z.B. zwischen 400 und 650 keV). [27, 33]

Eine beinahe zeitgleiche Detektion zweier Vernichtungsphotonen in gegenüberliegenden Detektoreinheiten wird, wie bereits erwähnt, als Koinzidenz bezeichnet. Dabei handelt es sich bei wahren Koinzidenzen („Trues“), um Paare, die aus einer einzigen Annihilation (Vernichtung) entstehen. Zufällige Koinzidenzen („Randoms“) beschreiben Paare, die aus unterschiedlichen Annihilationsereignissen entstehen und hängen von dem festgelegten

Koinzidenzzeitfenster ab. Dahingegen handelt es sich bei Koinzidenzen mit einem oder mehreren Streueignissen um gestreute Koinzidenzen („Scatter“). Von allen Ereignissen tragen nur die „Trues“ zu einer wahren Tracerverteilung bei. „Randoms“ und „Scatter“ verfälschen die Geradenposition, auf der das Positron und das Elektron kollidiert sind, und müssen somit korrigiert werden. Die zufälligen und gestreuten Koinzidenzen („Randoms“ und „Scatter“) werden von allen Ereignissen („Prompts“) subtrahiert, sodass zuletzt nur noch die wahren Koinzidenzen („Trues“) in zweidimensionalen Sinogrammen dargestellt werden. [27]

Signalverwertung

In den Detektoreinheiten sind Kristalle, z.B. LSO (Lutetiumoxyorthosilicat) oder GSO (Gadoliniumoxysulfid), früher BGO (Bismutgermanat), installiert, die durch die energiereichen Photonen angeregt werden und entstehende Energie in Form von Licht abgeben (szintillieren, von lat. scintillare = funkeln, glitzern). Die Menge des ausgesandten Lichts und die Häufigkeit der Lichtblitze pro Zeiteinheit werden in elektrische Signale umgewandelt und an einen Computer weitergeleitet. [37]

Die Bezeichnung Sinogramm findet ihre Herkunft in der Aufzeichnung einzelner Objektpunkte als Sinusfunktion [38] und ist mit einer Art Polarkoordinatensystem zu vergleichen [27]. Entfernungen und Drehwinkel der verschiedenen Koinzidenzlinien werden den jeweiligen Punkten der Annihilation im Zentrum des Detektorrings zugeordnet. Aus den Sinogrammen rekonstruiert man Emissionsbilder. [27]

Angewendete Rekonstruktionstechniken sind zum Beispiel die gefilterte Rückprojektion (englisch: Filtered Back Projection, FBP), der Expectation Maximization (EM) oder die in der vorliegenden Studie verwendete Rekonstruktionstechnik Ordered Subset Expectation Maximization (OS-EM) [39].

Da gewebereiche Regionen Positronen absorbieren können und damit die gemessene Emission unterschätzt wird, werden sogenannte Schwächungskorrekturen angewendet. Auf die Funktionsweise von CT-basierten Schwächungskorrekturen wird im Kapitel 1.2.3 *Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (PET/CT)* eingegangen.

Qualität und Limitationen der PET

[¹⁸F]-Fluordesoxyglucose (FDG) reichert sich zwar nicht nur in malignen Zellen an, der Grund, warum aber eine Akkumulation vor allem auf maligne Zellen zurückzuführen zu sein scheint, ist der erhöhte Anteil an Glukosetransportern [40].

Die Sensitivität mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) primäre Tumore zu detektieren beträgt mehr als 95 Prozent. Die Spezifität der PET alleine ist dahingegen sehr gering. Falsch positive [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Aufnahmen können durch lokale Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut, aufgrund vorangegangener operativer Eingriffe, oder bei entzündlichen Darmkrankheiten wie Divertikulitis oder Kolitis sowie je nach individuellen Veränderungen im Darm (z.B. Polypen oder chirurgisch angelegte Stomata) entstehen. Falsch negative Messungen sind bei sehr kleinen kolorektalen Karzinomen, bei muzinös-sezernierenden Tumoren, peritonealen Metastasen oder karzinoiden Tumoren möglich. [41]

Gemäß Gambhir et al. beträgt die durchschnittliche FDG-PET Sensitivität und Spezifität aller onkologischer Entitäten 84 Prozent (basierend auf n=18.402 Patienten-Studien) und 88 Prozent (basierend auf n=14.264 Patienten-Studien) [42].

Der Zeitpunkt des PET Scans ist entscheidend. Zu frühe PET Bildgebung könnte vermehrte [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Aufnahmen in aktiven Makrophagen im Rahmen eines inflammatorischen Prozesses (ausgelöst durch Radio-, Chemo- oder chirurgische Therapie) und demzufolge falsch positive Ergebnisse mit sich führen. Kurzzeitig nach Beginn einer Chemotherapie durchgeführte PET-Aufnahmen wären eine Möglichkeit, um zwischen Therapieansprechen und Nichtansprechen zu unterscheiden. Möglicherweise sind Reduktionen gewisser Texturparameter (zum Beispiel des Standardized-Uptake-Value-Wertes, SUV) nach Therapie ein Leitfaden für die Gesamtprognose. [41]

Infolge zu später PET Kontrollen (zum Beispiel drei bis sechs Monate nach Radiotherapie) könnte sich ein Rezidiv bereits fulminant ausgebreitet haben. In der vorliegenden Studie werden PET/CT Scans vor und vierzehn Tage nach Beginn der Radiochemotherapie miteinander verglichen.

Wichtig zu erwähnen sei auch, dass der Ort der Positronen-Emission (der Ort des radioaktiven Zerfalls) nicht dem Ort der Annihilation gleichzusetzen ist, da sich die Positronen, sei es auch nur wenige Millimeter, vom Entstehungsort fortbewegen, bis sie auf ein Elektron stoßen und eine Annihilation auslösen. Somit entsteht eine gewisse Messungenauigkeit. Ebenso beträgt die Verbindungslinie LOR nicht immer exakt 180 Grad [36]. Koinzidenzmessungen, Schwächungskorrekturen und Rekonstruktionstechniken sowie Größe der Detektoren und angrenzende Geweberegionen tragen entscheidend zur Auflösung eines PET-CTs bei.

1.2.2 Computer-Tomographie (CT)

Funktionsweise der CT

Im Folgenden wird die Funktionsweise der Computertomographie beleuchtet. Ausführliche Informationen sind unter [35, 38, 43] zu finden. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben, wird in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine aus dem Körper emittierte Aktivität gemessen. Dahingegen misst man in der Computer-Tomographie (CT) eine Strahlung, die nach Durchtritt durch den Patientenkörper geschwächt (absorbiert) wurde.

Physik

Die dazu erforderliche Strahlung wird außerhalb des Patienten in einer oder mehreren Röntgenröhre/n generiert. In einer Röntgenröhre treten Elektronen (e^- , negativ geladene Teilchen, Anionen/Elektronen) an einer Glühkathode aus und werden mit einer durch Hochspannung bestimmten Geschwindigkeit Richtung Anode (plus geladene Elektrode) beschleunigt. Dabei wird in der Regel eine Spannung zwischen 80 und 140 Kilovolt (kV) gewählt. Prallen die Elektronen auf die Anode, so wird die Bewegungsenergie in hauptsächlich Wärme und Röntgenstrahlen umgesetzt. Die maximale Bewegungsenergie (in Kiloelektronenvolt, keV) entspricht der verwendeten Hochspannung (in Kilovolt, kV). Hochenergiereiche Photonen können durch Filter, wie Aluminiumschichten, von niederenergetischen Photonen getrennt und zu einem Fächerstrahl gebündelt werden. Grund für das Filtern der hochenergetischen Photonen ist die nachteilig starke Schwächung der niederenergetischen Röntgenstrahlung, die in einer ungenauen Bildgenerierung resultiert. Der Fächerstrahl mit hochenergiereicher Strahlung kann nun eine dreidimensionale Ebene (CT-Schicht) des Patienten aus zahlreichen Richtungen durchstrahlen. Auf der gegenüberliegenden Stelle befinden sich Detektoren. Die abgeschwächte (absorbierte) Strahlung wird gemessen und ein Schwächungsprofil (aufgrund von Röntgen-Absorptionskoeffizienten) erstellt. [38] Die Intensität des Röntgenstrahls wird auf seinem Weg durch Organe, Gewebe, Zellen und Materie reduziert. [38, 43]

Aufbau

In den heutzutage verwendeten CT-Geräten der 3. Generation umkreisen Röntgenstrahler und Detektor den Patienten. Ein 45 bis 55 Grad Winkel ausgerichteter Fächerwinkel kann einen circa 50 cm großen Durchmesser erfassen. 700 bis 900 vorhandene Detektorelemente können eine Projektion des Fächerstrahls aufnehmen. Die Messzeit pro Schicht beträgt weniger als

eine Sekunde. In der Regel sind die Schichten 0,5 bis 10 mm dick. Aus gleich großen Volumenelementen (engl. voxel) einer durchstrahlten Schichtebene bestimmt man mittlere Röntgen-Absorptionskoeffizienten μ , die zweidimensional in Grauwerten dargestellt werden. Die zweidimensionale Darstellung eines CT Bildes ergibt sich aus meist 512 x 512 Pixeln, die sich in einer Größenordnung von 0,2 x 0,2 mm² bis 1 x 1 mm² befinden. Die Skalierung der Grauwerte erfolgt in Hounsfield-Einheiten (HU). In Korrelation mit dem Röntgen-Absorptionskoeffizienten von Wasser ergibt sich ein HU-Wert von null, und folgende Werte für Luft -1000 HU, Fett -100 HU und Knochen bis +2000 HU. Bei Durchstrahlung von menschlichem Gewebe hängen die CT-Werte sehr von dem Röntgenspektrum und der gewählten Spannung ab. [43]

Qualität und Limitationen der CT

Ein wichtiger Bestandteil des Tumorstagings des kolorektalen Karzinoms ist die Computertomographie. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte bei 907 Patienten aus 19 verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten eine 86-prozentige Sensitivität sowie eine 78-prozentige Spezifität zur Detektion von Tumorinvasionen bis zur Muscularis propria [44]. Eine rein anatomische Bildgebung kann die Tumorstabilität, den Metabolismus, sowie Therapieansprechen nicht wiedergeben [45].

1.2.3 Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie (PET/CT)

Im Jahr 1998 wurde der PET/CT-Prototyp eingeführt. Die neue fusionierte Bildmodalität bietet viele medizinische als auch logistische Vorteile. 2016 sind in Deutschland mehr als 130 PET/CT-Geräte verfügbar, währenddessen die Anzahl der PET-Geräte alleine sehr gering ist. Heutzutage sind Ganzkörperuntersuchungen (Kopf-Hals-Bereich bis zur Symphyse) mit weniger als 20 Minuten deutlich schneller als zu Beginn (circa eine Stunde). Die Computertomographie nimmt dabei nur ungefähr eine Minute Zeit in Anspruch. Enorme Fortschritte wurden unter anderem durch Anwendung von verbesserten Dektormaterialien in der PET erzielt. Kristallmaterialien, wie z.B. LSO (Lutetiumoxyorthosilicat) oder GSO (Gadoliniumoxysulfid), szintillieren nach Eintreffen und Detektion des Annihilationphotons für einen Zeitraum von nur circa 40 Nanosekunden (ns), anstatt für einen Zeitraum von 300 ns. Somit sind die Kristallmaterialien wieder für die Detektion anderer Ereignisse verfügbar. Des Weiteren konnte das Zählratenverhalten, die sogenannte Noise Equivalent Countrate (NEC), verbessert werden. Die NEC ist die Summe aller Ereignisse der Trues, Scatter und

Randoms (die wahren, die gestreuten und die zufälligen Koinzidenzen). Anstatt von PET-Transmissionsbildern dienen CT-Transmissionsbilder zur Schwächungs- und Streukorrektur der PET-Emissionsdaten. Daraus folgt eine Reduktion der Gesamtuntersuchungszeit um bis zu 40 Prozent. Diese Art der Schwächungskorrektur nennt man CT-basierte Schwächungskorrektur. Wichtig ist, dass die Hybridbildgebung PET/CT viel mehr ist als nur die Summe der einzelnen Bildmodalitäten. [27, 45]

Eine wissenschaftliche Arbeit [46] mit 204 Patienten zeigte bei 49 Prozent der Patienten zusätzliche Information bei Betrachtung der PET/CT-Datensätze als in der alleinigen Betrachtung von PET- oder CT-Datensätzen.

In vorliegender Studie wurde als PET/CT-Gerät der „Biograph Sensation 16“ [47] mit Spiral-CT und PET-Vollring verwendet, der mittels LSO-Kristall eine 3-D-Aufnahme in weniger als 20 Minuten aufnehmen konnte.

Qualität und Limitationen der PET/CT

Durch Kombination von anatomischer und metabolischer Tumordarstellung können Therapiestrategien verbessert werden [45]. Die korrekte Interpretation von PET/CT-Scans erfordert ein Verständnis der Körperphysiologie, der Metabolisierung von Fluordesoxyglucose sowie das Wissen, dass nicht nur Malignome verstärkt FDG anreichern können [48].

Körperliches Gewebe absorbiert zu 95 Prozent die aus Positron und Elektron entstandenen 511 Kiloelektronenvolt (keV) – Vernichtungsphotonen, sodass nur fünf Prozent detektiert werden. Nur mit Wissen über die verschiedenen Schwächungskoeffizienten des Gewebes kann eine genaue Schwächungskorrektur erzielt werden. Dabei spielt die Atomanzahl des Materials und die Energie des Photons eine wichtige Rolle. [49]

Schwächungskorrekturen können über die zeitaufwendigere Positronen-Emissions-Tomographie oder die heutzutage dazu standardmäßig verwendete Computer-Tomographie erfolgen. Fehlerquellen sind bei beiden Verfahren möglich. Aus Übersichtsgründen wird für genauere Informationen über die CT-basierte Schwächungskorrektur auf folgende Literatur verwiesen [50, 51].

Hierbei sollte als mögliche Limitation auch der Partialvolumeneffekt genannt werden. Je kleiner die darzustellende Region, z.B. das Tumorgewebe, desto unwahrscheinlicher ist eine korrekte Auflösung im rekonstruierten Bild. Denn die Kristalldetektoren benötigen eine gewisse Größe und Abstände zueinander, die nicht unterschritten werden sollten. Die

Aktivität von Regionen, die kleiner als die räumliche Auflösung des PET-Scanners ist, erscheint dann stark geschmiert und wird unterschätzt [36, 52]. Das komplexe Thema des Partialvolumeneffekts in PET-Bildern wird ausführlich in [52] beschrieben.

Die mittels PET/CT zeitgleiche Bestimmung von molekularen als auch morphologischen Informationen kann, nach zunehmenden wissenschaftlichen Hinweisen, einen signifikanten Beitrag zum Therapiemanagement hinsichtlich Therapieansprechen, weiterer Behandlungsplanung und Prognosevorhersagen onkologischer Patienten leisten [53].

In vorliegender Studie gilt es zu testen, ob Tumorheterogenität mit einem Einfluss auf die Prognose vergesellschaftet ist und welche Texturparameter eine solche Heterogenität quantifizieren können.

1.3 Texturanalyse

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Themen Tumorheterogenität sowie die Bildmodalitäten Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie vorgestellt. Im Folgenden wird nun erklärt, wie mittels Texturanalyse in der PET/CT Tumorheterogenitätsparameter gemessen werden können. Je nach Art der bildgebenden Maßnahme (PET oder CT) vermittelt der Begriff Tumorheterogenität unterschiedliche Bedeutungen. Während in der PET die räumliche Verteilung der Aufnahme des radioaktiv-markierten Tracers und damit die metabolische Aktivität dargestellt wird, zeigt die CT den Aufbau der Tumorkläsion durch unterschiedliche Dichtewerte des Gewebes in verschiedenen Graustufen an [54].

In den Anfängen der bildgebenden Medizin erfolgte die Auswertung und Beurteilung von PET/CT-Bilddatensätzen in den meisten Fällen rein qualitativ. Die heutigen Studien beschäftigen sich mit dem Feld der sogenannten Radiomics. Dabei wird erwartet, dass die Auswertung der Bilddaten durch halb- oder vollautomatische Computerprogramme eine Vielzahl an quantitativen Parametern ergeben, die besser vergleichbar sind, hochwertigere Ergebnisse liefern und Aussagen über den Verlauf einer Erkrankung oder das Ansprechen auf eine Therapie prognostizieren können. [55]

Prozesse der Texturanalyse

Nach der Ermittlung von PET/CT-Datensätzen und Bilderrekonstruktionen ist die Markierung des Tumors bzw. der Region of Interest (ROI) ein wichtiger Schritt, um (semi-)quantitative Parameter zur Texturanalyse zu erhalten [56]. Die Kennzeichnung der Zielregion (ROI) in den einzelnen Schnittbildern wird als Vorgang der Segmentation bezeichnet und kann manuell durch den Untersucher oder halb- bzw. voll-automatisch durch Computerprogramme erfolgen. Im Anschluss werden Texturparameter, auch neuerdings Radiomics genannt, erhoben, die durch Analysen in Bezug auf klinische Daten Aussagen über einen Endpunkt liefern sollen. [57]

Die folgende Abbildung aus der wissenschaftlichen Arbeit von Larue et al. [57] demonstriert einen solchen Prozessablauf.

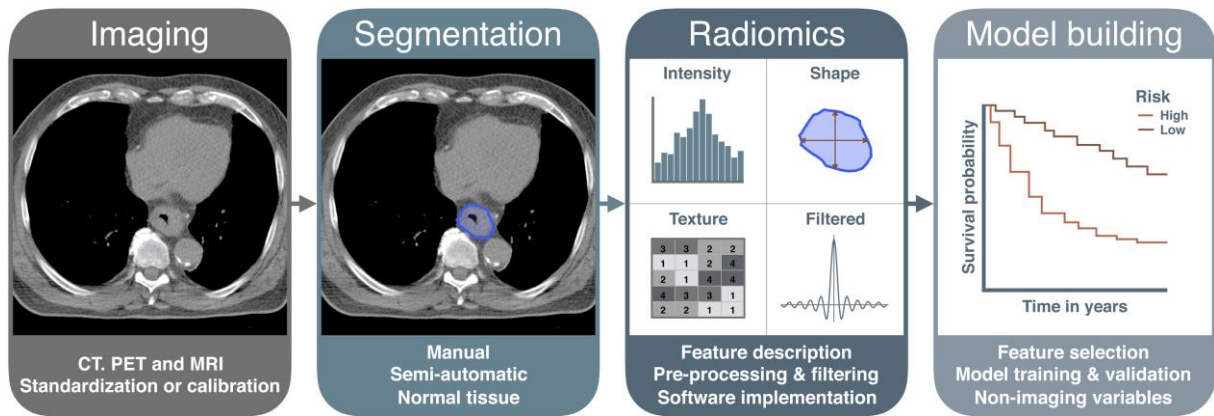


Abb. 1 Prozesse der Texturanalyse nach Larue et al. [57]

Reprinted by permission from British Institute of Radiology (BJR) under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, Van Elmpt W. Quantitative studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. Br J Radiol 2017; 90: 20160665. Siehe Quelle: Larue et al. [57]

Von links nach rechts wird der Prozessablauf der Texturanalyse demonstriert. Initial erfolgt die Bildgebung (engl. Imaging) durch CT, PET oder Magnet-Resonanz-Imaging. Im Anschluss folgt der Schritt der Segmentation (engl. segmentation). Hierbei wird die Tumorkläsion durch eine Markierung vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. Die Region of Interest ist in diesem Beispiel blau umrandet. Der Schritt der Segmentation kann manuell oder halb-automatisch erfolgen. Im Weiteren werden Radiomics erstellt. Mittels Computersoftware und mathematischen Methoden ergeben sich Texturparameter, die im letzten Teil der Texturanalyse in den klinischen Kontext gesetzt werden.

Auswertungen und Analysen erfordern (semi-)quantitative Parameter (Texturparameter), die im Folgenden erläutert werden.

1.3.1 Texturparameter

Eine tiefere Betrachtung der technischen Aspekte der Texturanalyse und -parameter würde den Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit deutlich übersteigen. Daher soll im Weiteren lediglich ein Überblick über Texturparameter erfolgen. Das Augenmerk liegt auf den in dieser Studie verwendeten Texturparametern. Für detailliertere Informationen wird auf weiterführende Literatur [58, 59, 60, 61, 62] verwiesen.

Der Begriff Texturanalyse beruht auf einer Vielzahl an mathematischen Methoden, mit Hilfe derer die Beziehung von Graustufen von Pixeln (zweidimensional) oder Voxeln (dreidimensional) zu deren Position im Bild quantifiziert werden. Basierend auf Struktur, Statistik, Modellen oder Transformation können dabei unterschiedliche Texturparameter gewonnen werden. Die statistischen Methoden werden am häufigsten verwendet und sind in Statistiken der ersten Ordnung (ein Pixel), der zweiten Ordnung (zwei Pixel) und höherer Ordnung (drei oder mehr Pixel) gegliedert. Dabei beschreiben Parameter der ersten Ordnung globale Merkmale, die sich auf die Verteilung der Graustufen innerhalb der Zielregion (Region of Interest, ROI) beziehen und aus einer Histogramm-Analyse ausgewertet werden können. Währenddessen Parameter der zweiten oder höherer Ordnung die Umgebung der Region of Interest in die Auswertungen mit einbeziehen.

Die Vielzahl an Texturparametern und deren Bedeutung ist ausführlich in einer Tabelle von [62] dargestellt. Im Folgenden wird eine modifizierte Tabelle aus [58] (siehe Tabelle 1) aufgeführt, die einen (nicht-vollständigen) Überblick über Texturparameter darstellt. Da die Begriffe der einzelnen Texturparameter in der Literatur kaum Übersetzungen ins Deutsche gefunden haben, wurde hier auf eine Übersetzung verzichtet. Lediglich die in dieser Dissertation verwendeten Texturparameter (Skewness, Kurtosis) erhielten deutsche Bezeichnungen (Schiefe und Wölbung). Die Standardabweichung (engl. standard deviation) wurde zur Berechnung des Texturparameters Variationskoeffizienten (COV, Coefficient of Variation) verwendet. Anzumerken sei auch, dass nur Parameter der ersten Ordnung in dieser Dissertation untersucht wurden.

Tabelle 1 Überblick verschiedener Texturparameter aus Chicklore et al. [58]

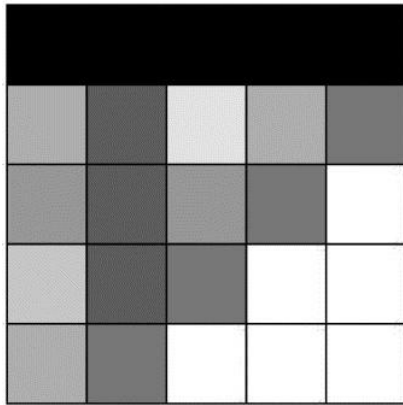
Ordnung der Texturparameter	Beschreibung		Beispiele
Erste Ordnung	Grey level frequency distribution from histogram analysis (Verteilung der Häufigkeit von Grauwerte-Stufen aus Histogramm-Analysen)	Global	Minimum, mean and maximum intensity
			Standard deviation (Standardabweichung)
			Skewness (Schiefe)
			Kurtosis (Wölbung)
Zweite Ordnung	From spatial grey level dependence matrices	Local	Entropy
			Energy
			Contrast
			Homogeneity
			Dissimilarity
			Uniformity
			Correlation
Höhere Ordnung	From neighbourhood grey-tone difference matrices	Local	Coarseness
			Contrast
			Busyness
			Complexity
	From voxel alignment matrices	Regional	Run-length and emphasis
			Run-length variability
From grey level size zone matrices	Regional	Zone emphasis	
		Size-zone variability	

Adapted/Translated by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH. Springer Nature. European Journal of Nuclear Medicine. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. Sugama Chicklore, Vicky Goh, Musib Siddique et al. COPYRIGHT by Springer Nature and Copyright Clearance Center. (2012). Siehe Quelle: Chicklore et al. [58]

In der Tabelle sieht man Texturparameter nach den statistischen Ordnungen (erste, zweite und höhere Ordnung) eingeteilt. Für die vorliegende Dissertation sind lediglich die Texturparameter der ersten Ordnung Skewness (Schiefe) und Kurtosis (Wölbung) verwendet worden.

Histogramm-Analysen

Um aus Bildern quantitative Ergebnisse zu erreichen, müssen Graustufen der Bilderpixel kodiert werden. Die Anzahl der möglichen Graustufen (n) sind in digitalen Bildern limitiert. Abhängig von der Bit-Zahl des Bildes wird die Anzahl der möglichen Graustufen wie folgt berechnet: $n = 2^x - 1$, wobei x die Anzahl der Bit ist. Das bedeutet bei einem 8-Bit-Bilddatensatz: $2^8 - 1 = 255$. Daraus ergeben sich 0 bis 255 Kodierungen der Graustufen. Dabei entspricht die Farbe schwarz der Zahl null und die Farbe weiß der Zahl 255. Von dunkel nach hell werden die restlichen Graufarben aufgegliedert. In einem Histogramm wird die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Graustufen einer markierten Region (z.B. der Region of Interest, ROI) in einem Koordinatensystem aufgezeigt. Dabei entspricht die X-Koordinate (horizontal, Abszisse) den Graustufe-Werten, z.B. von 0 bis 255 und die Y-Koordinate (senkrecht, Ordinate) die Häufigkeit der Graustufen/Pixel. [59] Eine beispielhafte Anwendung von Graustufen, deren Kodierung und ein daraus entstehendes Histogramm zeigen die Abbildungen Abb. 2 und Abb. 3, die mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags aus dem Artikel von Castellano et al. [59] entnommen werden durften.



(a)

0	0	0	0	0
4	1	6	4	2
3	1	3	2	7
5	1	2	7	7
4	2	7	7	7

(b)

Abb. 2 Beispiel eines digitalen Bildes und dessen Kodierung nach Graustufe-Werten aus Castellano et al. [59]

Reprinted from Clinical Radiology, Volume 5. Issue 12. G. Castellano, L. Bonilha, L.M. Li and F. Cendes. Texture analysis of medical images. Pages 1061-1069. Copyright (2004), with permission from Elsevier and Copyright Clearance Center. Siehe Quelle Castellano et al. [59]

In dem Bild (a) in Abbildung Abb. 2 zeigt sich ein digitales Bild (3 Bit) mit 5 x 5 Pixeln. Die Graustufen werden in Graustufen-Werte kodiert. In diesem Fall gehen die Graustufen von schwarz (= Graustufen-Wert null) bis zu weiß (= Graustufen-Wert sieben). Die Berechnung erfolgte nach oben genannter Formel: $n = 2^x - 1$, wobei $x=3$ (3 Bit-Bild) und demnach $n = 2^3 - 1 = 8 - 1 = 7$. Also sieben verschiedene Graustufen-Werte.

In dem Bild (b) wurden die Graustufen (schwarz bis weiß) durch die Graustufen-Werte (null bis sieben) ersetzt.

Möchte man nun die Anzahl der jeweiligen Grauwerte in einem Histogramm darstellen, so werden in der x-Achse die Graustufen-Werte aufgezählt und in der y-Achse die Anzahl der vorkommenden Graustufen-Werte aufgezeigt. Zum Beispiel ist der Graustufen-Wert null fünfmal vorhanden. Der Graustufen-Wert eins ist dreimal vorhanden und so weiter. Bis hin zum Graustufen-Wert sieben (=weiß), der sechsmal vorliegt.

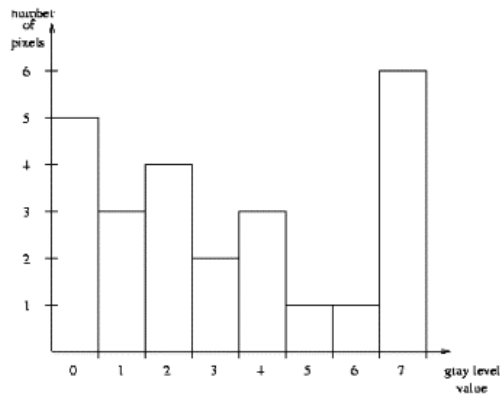


Abb. 3 Histogramm aus den Graustufen-Werten der vorherigen Abbildung aus Castellano et al. [59]

Reprinted from Clinical Radiology, Volume 5. Issue 12. G. Castellano, L. Bonilha, L.M. Li and F. Cendes. Texture analysis of medical images. Pages 1061-1069. Copyright (2004), with permission from Elsevier and Copyright Clearance Center. Siehe Quelle Castellano et al. [59]

In dieser Abbildung wird ein Histogramm aus den Grauwerte-Stufen des digitalen Bildes mit 5 x 5 Pixeln aus Abbildung Abb. 2 (a) und (b) gezeigt. Dabei spiegelt die x-Achse die jeweilig vorhandenen Grauwerte-Stufen von null bis sieben da. In der y-Achse ist die numerische Häufigkeit der Grauwerte-Stufen aufgezeigt. Die Graustufe schwarz (=Graustufen-Wert null) kam fünfmal vor. Das darauf dunkelste Grau (=Graustufen-Wert eins) kam dreimal vor. Bis hin zur Graustufe weiß (=Graustufen-Wert sieben), der sechsmal vorkam.

Aus Histogramm-Analysen können die mittlere, minimale und maximale Intensität, die Standardabweichung, die Schiefe (Skewness) und die Wölbung (Kurtosis) berechnet werden. Diese Parameter der ersten Ordnung spielen in der vorliegenden Studie eine Rolle. Parameter der zweiten Ordnung wie die Gleichmäßigkeit (Uniformity) sowie die Wahllosigkeit (Randomness) wurden nicht untersucht. [59, 60]

Parameter der Formgebung

Zu den, durch Histogramm-Analysen erworbenen, Parametern, gibt es auch noch solche, die die Form der Zielregion (Region of Interest, ROI) beschreiben. Darunter zählen z.B. das Volumen der Tumorerläsion oder der maximale Durchmesser. Andere Parameter wie die maximale Oberfläche, Kompaktheit der Tumorregion oder Sphärizität (Rundung) spielten in der vorliegenden Dissertation keine Rolle. [60]

1.3.2 Heterogenitätsparameter

Um die Tumorheterogenität zu beschreiben waren in der vorliegenden Studie folgende Heterogenitätsparameter von Bedeutung: der Variationskoeffizient (COV; Coefficient of Variation), die Schiefe (Skewness) und die Wölbung (Kurtosis). Alle drei Parameter bezogen sich auf die Aktivitätsanreicherung innerhalb des markierten Tumolvolumens und ergaben sich aus den Werten der Histogramm-Analysen. Die mathematischen Formeln zu Variationskoeffizient, Schiefe und Wölbung sind der Abb. 4 zu entnehmen.

Der Variationskoeffizient (COV)

Bei dem Variationskoeffizienten (COV, Coefficient of Variation) handelte es sich um den Quotienten aus der Standardabweichung und der mittleren Aktivitätskonzentration. Die Standardabweichung wurde der Histogramm-Analyse entnommen. Die mittlere Aktivitätskonzentration entsprach dem mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}). Der Variationskoeffizient kann somit als ein standardisierter Wert der Standardabweichung betrachtet werden [63, 64]. Die Standardabweichung aus der Histogramm-Analyse beschrieb dabei die Abweichung von der mittleren Graustufe. Je homogener das Bild und die Grauwerte, desto kleiner die Standardabweichung. [65] Der SUV-Wert wird in Kapitel 1.3.3 *Vergleichende Parameter* näher erläutert.

$$\text{Variationskoeffizient (COV)} = \frac{\text{Standardabweichung (SD)}}{\text{mittlerer Standardized Uptake Value (SUVmean)}}$$

Quelle: eigene Darstellung.

Die Schiefe (Skewness)

Die Schiefe (Skewness) beschreibt die asymmetrische Verteilung einer eingipfligen Kurve und weist auf wie stark die Verteilung nach links oder rechts des Median geneigt ist. Dabei kann man zwischen rechtsschief, also einer links stark ansteigenden Kurve und linksschief, einer rechts stark ansteigenden Kurve unterscheiden. [66, 67]

Die Schiefe stellt als Texturparameter der ersten Ordnung die Asymmetrie der Histogramm-Kurve dar [65]. Misst die Skewness den Wert null, so würde es sich um eine normale Verteilung, um den Median handeln. Ist der Skewness-Wert größer als null, so ist die Kurve rechtsschief, da die meisten Werte links vom Median liegen und die Kurve flach nach rechts

ausläuft. Ist der Skewness-Wert kleiner als null, ergibt sich eine linksschiefe Kurve, mit dem Hauptteil der Werte rechts des Median und einer links auslaufenden Kurve. [62]

In welche Richtung die Kurve geneigt war (rechts- oder linksschief), spielte für die Auswertungen der vorliegenden Studie keine Rolle. Es wurde lediglich der Betrag des Wertes betrachtet. Eine grafische Darstellung ist in [68] und [69] zu sehen.

Die Wölbung (Kurtosis)

Die Wölbung (Kurtosis) einer Verteilung gibt an wie steil oder flach eine Kurve ansteigt [70] und beschreibt damit als Texturparameter der ersten Ordnung die Ebenheitsabweichung der Histogramm-Kurve [65]. Beträgt die Kurtosis den Wert drei, so verhält es sich wie eine Normalverteilung. Ist der Kurtosis-Wert größer als drei, so ist die Kurve spitzer als eine Normalverteilung. Die Werte konzentrieren sich dabei um den Median. Dahingegen stellt sich die Kurve flacher als eine normal verteilte Kurve bei Kurtosis-Werten von kleiner als drei dar. Die Werte verteilen sich dabei breit verteilt um den Median. [62] Dies ist wird [69] veranschaulicht.

Die folgende Abbildung zeigt die in dieser Dissertation verwendeten Formeln des COV, der Skewness und der Kurtosis.

Formula set for textural features used in PET
delineation
Mediso
October 21, 2013

$COV = \frac{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}{\bar{x}}$	$s = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2\right)^{\frac{3}{2}}}$	$k = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2\right)^2} - 3$
---------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abb. 4 Formeln zu COV, Skewness und Kurtosis

Die Grafik zeigt die von Medical Imaging Systems (Mediso) in der vorliegenden Studie verwendeten Formeln für den Variationskoeffizienten (COV; Coefficient of Variation), die Schiefe (s, Skewness) und die Wölbung (k, Kurtosis). In den Formeln steht \bar{x} für den Mittelwert, n für die Anzahl der Werte und x_i für den einzelnen Wert der Stichprobe.

Quelle: Darstellung von Dr. Laszlo Papp, Mitarbeiter von Medical Imaging Systems, Oktober 2013.

1.3.3 Vergleichende Parameter

In der vorliegenden Studie wurden weitere Parameter wie der Standardized-Uptake-Value (SUV), der maximale Durchmesser der Tumorläsion, das Tumolvolumen sowie die totale Glukoseaufnahme (Total Lesion Glycolysis, TLG) untersucht.

Standardized-Uptake-Value (SUV)

Der Standardized-Uptake-Value (SUV) beschreibt semiquantitativ die Radioaktivitätsanreicherung einer Substanz in einer bestimmten Region. Der Wert errechnet sich aus dem Produkt der Aktivitätskonzentration und der Masse der untersuchten Region, dividiert durch die applizierte Aktivität [71, 72].

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration} \left[\frac{Bq}{g} \right] \cdot \left(\frac{\text{Masse [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}} \right)$$

Quelle: eigene Darstellung. Primärquelle: [71, 72]

Die Masse kann dabei das gesamte Körpergewicht, einzelne Organgewichte (z.B. Leber, etc.), oder definierte Volumina, wie z.B. das durch die Regions of Interest markierte Tumolvolumen betragen. Würde sich die Radioaktivität innerhalb einer Masse, z.B. dem ganzen Körper, gleichmäßig verteilen, so entstünde ein SUV-Wert von 1,0. Die radioaktiv-markierte Substanz Fluordesoxyglucose (FDG) wird jedoch im Körper unterschiedlich verstoffwechselt. In Regionen mit hoher Anreicherung der FDG entsteht ein höherer SUV-Wert als an denen mit geringer Anreicherung. Der Normbereich der SUV-Werte beträgt ungefähr 1,0 bis 2,0. Deutlich höhere Werte als 2,0 können für ein Gewebe mit hohem Glucosestoffwechsel sprechen und auf einen Tumor hinweisen. Bei Läsionen, die kleiner als 1 cm sind, kann die Aktivitätskonzentration nur ungenau und damit auch der SUV-Wert nicht korrekt bestimmt werden [71, 72]. Werte des SUV variieren je nach Gewebe: Weichteilgewebe (SUV oft kleiner als 1,0), Blut (SUV 1,5 bis 2,0 eine Stunde nach Injektion von FDG), Leber (SUV 2,5) und Nierenkortex (SUV 3,5). Maligne Neoplasien zeigen oft SUV-Werte von 2 bis 20. [73]

Die Aktivitätsanreicherung im Zielgewebe ist jedoch von vielerlei Faktoren [74] wie der injizierten Dosis, der radioaktiv-markierten Substanz, der Gewebevaskularisierung und -durchblutung sowie der Körperkonstitution (Größe, Gewicht, Fettanteil) abhängig. In [75] wird demonstriert wie die FDG-Aktivität in normalen Geweben wie Leber, Milz, Lunge

im Verlauf der Zeit (zu den Zeitpunkten eine Stunde nach Injektion und zwei Stunden nach Injektion) abnimmt.

Das Tumolvolumen und der maximale Tumordurchmesser

Wird die Tumorkläsion mittels Segmentation in jedem Schichtbild der Computer-Tomographie (oder Positronen-Emissions-Tomographie) markiert, so ergibt sich in jeder Schicht eine zweidimensionale Zielregion (ROI). Mittels Computersoftware werden die ROIs der einzelnen Schichten miteinander verbunden, so dass eine dreidimensionale Tumorstruktur markiert ist. Das Tumolvolumen und der maximale Tumordurchmesser wurden daraufhin automatisch berechnet. Wichtig zu erwähnen sei hier, dass es sich um eine manuell begrenzte Tumorkläsion und somit ein manuell begrenztes Tumolvolumen handelt. In der Literatur wird dies als Gross Tumor Volume (GTV) bezeichnet [76]. Davon zu unterscheiden ist das metabolische Tumolvolumen (MTV, Metabolic Tumor Volume) oder auch metabolisch aktives Tumolvolumen genannt (Metabolically Active Tumor Volume, MATV), das mit Hilfe von Softwareprogrammen wie zum Beispiel [77] errechnet werden kann.

Die totale Glukoseaufnahme der Tumorkläsion (TLG)

Die totale Glukose-Aufnahme der Tumorkläsion (TLG, Total Lesion Glycolysis) wurde aus dem Produkt des Tumolvolumens und des SUV_{mean} berechnet.

Die totale Glukoseaufnahme TLG ist somit ein Parameter, der volumetrische und metabolische Informationen einer $[^{18}F]$ -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -FDG-PET) enthält [78].

$$TLG [g] = \text{Tumolvolumen [ml]} \cdot SUV_{mean} [g/ml]$$

Quelle: eigene Darstellung.

1.4 Rektumkarzinom

1.4.1 Definition

Rektumkarzinome werden als bösartige primäre Neubildungen bezeichnet, die sich im Mastdarm (lat. Rektum) befinden [79, 80]. Das Rektum schließt oral an das Kolon sigmoideum an und endet aboral an der Anokutanlinie (Linea anocutanea) [80]. Ist der aborale Rand eines Tumors mit einem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt, so wird der Tumor als Rektumkarzinom bezeichnet. Je nach Lokalisation wird das Rektumkarzinom in ein unteres (kleiner 6 cm), mittleres (6 bis kleiner 12 cm) oder oberes (12 bis 16 cm) Rektumdrittel, ab der Anokutanlinie, unterteilt. [30]

Häufig wird das Rektumkarzinom mit dem Kolonkarzinom zusammen als kolorektales Karzinom (KRK) beschrieben. Histologisch betrachtet sind kolorektale Karzinome mit großer Mehrheit (circa 70 Prozent) Adenokarzinome [5, 79].

Dabei befinden sich die Tumore zu 50 Prozent im Rektum und zu 20 Prozent im Kolon sigmoideum [79]. Tumore können anhand der klinischen Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Nomenklatur der Union for International Cancer Control (UICC)- eingeteilt werden [81]. Dies ist exemplarisch für das Rektumkarzinom in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 2 TNM Klinische Klassifikation von Rektumkarzinomen

TNM: Klinische Klassifikation	
T - Tumor - Primärtumor	
T x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration Lamina propria
T1	Infiltration Submukosa
T2	Infiltration Muscularis propria
T3	Infiltration Subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches / perirektales Gewebe
T4a	Infiltration viszerale Peritoneum
T4b	Infiltration andere Organe oder Strukturen
N - Nodus lymphoideus - Lymphknoten	
N x	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N 0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	1 regionäre Lymphknotenmetastase
N1b	2 bis 3 regionäre Lymphknotenmetastasen
N1c	Satelit(ten) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2a	4 bis 6 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2b	≥ 7 regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Metastasen - Fernmetastasen	
M 0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen auf 1 Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Fernmetastasen in ≥ 2 Organen oder im Peritoneum

Quelle: eigene Darstellung nach Primärquelle: [81]

Tabelle 3 UICC- und TNM-Klassifikation

UICC	T	N	M
Stadium 0	Tis	-	-
Stadium I	T1 / T2	-	-
Stadium II A	T3	-	-
Stadium II B/C	T4a / T4b	-	-
Stadium III A/B/C	T1 bis T4	N1 / N2	-
Stadium IV A/B	T1 bis T4	N1 / N2	M1

Quelle: eigene Darstellung nach Primärquelle: [30]

1.4.2 Epidemiologie

Laut der World Health Organization (WHO) zeigte sich das kolorektale Karzinom, weltweit und in Europa, im Jahr 2012 als das zweithäufigste Karzinom bei Frauen (nach dem Mamma-Karzinom) und das dritthäufigste Karzinom bei Männern (nach Prostata- und Lungen-Karzinomen) [3, 4]. Insgesamt waren 2012 in Europa 447.000 Patienten von einem kolorektalen Karzinom betroffen. Das entspricht 13 Prozent von 3,4 Millionen neuen Karzinomfällen (ohne den nicht-melanotischen Hautkrebs) [4]. In Bezug auf die Inzidenz im Jahr 2012 in Europa, stand Deutschland an siebthäufigster (Männer) und achthäufigster (Frauen) häufigster Stelle. Die Länder mit den höchsten Inzidenzen waren Tschechien, Niederlande, Belgien und Dänemark [5]. Laut dem Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. erkrankten in Deutschland im Jahr 2012 33.740 Männer (54 Prozent) und 28.500 Frauen (46 Prozent) an Dickdarmkrebs. Mehr als die Hälfte der erkrankten Patienten waren über 70 Jahre alt. Nur zehn Prozent der Betroffenen zeigten bei Erkrankung ein Alter von weniger als 55 Jahren [5]. Dem Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung zufolge, wird der Bevölkerungsanteil der Menschen ab einem Alter von 65 Jahren von 26 Prozent im Jahr 2010, auf über 29 Prozent im Jahr 2020, auf bis zu 44 Prozent im Jahr 2060 ansteigen [82]. Im Status-quo-Szenario für Darmkrebs werden die Fallzahlen bis 2020 insgesamt um 16 Prozent für Frauen und um 24 Prozent für Männer steigen [83].

1.4.3 Schwere, Prognose und Kosten des KRK

Das kolorektale Karzinom wird in der Literatur als Erkrankung mittlerer Schwere bezeichnet. Der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zufolge waren bösartige Neubildungen des Kolons im Jahr 2014 auf Platz neun von zehn der häufigsten Sterbefälle in Deutschland für

alle Altersgruppen und beide Geschlechter gelistet [84]. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Dickdarmkrebs lagen für beide Geschlechter bei 63 Prozent. Von den 2012 erkrankten Männern starb ein Anteil von 41 Prozent. Der Anteil an verstorbenen Frauen lag bei 43 Prozent [5]. Das Robert Koch-Institut gab an, dass fünf Jahre nach Diagnose des Darmkrebs nur noch die Hälfte der Patienten am Leben waren. Es handle sich damit um eine Krebserkrankung mit mittlerer Prognose [85]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass das kolorektale Karzinom betreffend die altersstandardisierten Sterberaten bei beiden Geschlechtern um mehr als 20 Prozent von 2002 bis 2011 sanken [5]. Anzumerken sei, dass bei den Auswertungen nicht zwischen den histopathologischen Tumortypen der einzelnen Karzinome unterschieden wurde.

Direkte Kosten

Als direkte Krankheitskosten werden Kosten bezeichnet, die der deutschen Volkswirtschaft im Rahmen von Ressourcenverbrauch für zum Beispiel Diagnostik, Therapie, Arznei- und Heilmittel entstehen. Eine ausführliche Definition ist in [86, 87] beschrieben. Den Auswertungen des Robert Koch-Instituts, in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt, zufolge, beliefen sich alle direkten Krankheitskosten in Deutschland im Jahr 2006 auf 236 Milliarden Euro. Der Anteil an Krankheiten des Verdauungssystems betrug dabei 32,7 Milliarden Euro (13,8 %). Neubildungen wiesen einen Anteil von 17,1 Milliarden Euro (7,2 %) auf. Von 2002 bis 2006 ergab sich eine Steigerung der Krankheitskosten bei Neubildungen um circa 3,3 Milliarden Euro. Betrachtet man einzelne Bevölkerungsgruppen, so zeigt sich, dass mehr als ein Drittel aller Krankheitskosten (89 Milliarden Euro) im Jahr 2006 auf Patienten im Alter von 65 bis 84 Jahren zurückzuführen waren. In dieser Altersgruppe wurden bösartige Neubildungen (8,7 % der Krankheitskosten dieser Altersgruppe) vor allem in den Verdauungsorganen diagnostiziert [86]. 2008 fielen sogar Krankheitskosten von 96,8 Milliarden Euro für dieselbe Altersgruppe an [87]. Insgesamt lässt sich von 2002 bis 2008 eine steigende Tendenz der direkten Krankheitskosten in den verschiedenen Altersgruppen beobachten, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 Direkte Krankheitskosten 2002 bis 2008 in Deutschland

Krankheitskosten [Mrd.] (Patientenalter 45-64 Jahre)	2002	2004	2006	2008
Krankheitskosten insgesamt	62 325	62 476	63 288	66 921
Bösartige Neubildungen	4 161	4 587	4 704	4 756
Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	820	901	906	900
Krankheitskosten [Mrd.] (Patientenalter 65-84 Jahre)	2002	2004	2006	2008
Krankheitskosten insgesamt	73 956	81 132	89 027	96 837
Bösartige Neubildungen	5 418	6 590	7 742	8 440
Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	1 397	1 729	1 985	2 172
Krankheitskosten [Mrd.] (Patientenalter 85 Jahre +)	2002	2004	2006	2008
Krankheitskosten insgesamt	20 621	19 942	22 822	26 252
Bösartige Neubildungen	668	668	911	1 048
Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	226	221	295	346

Quelle: eigene Darstellung. Primärquelle: Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2010 [87].

Indirekte Kosten

Durch Arbeitsunfähigkeit, vorzeitigen Tod oder Invalidität der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter von 15 bis 64 Jahren entsteht der deutschen Volkswirtschaft ein Ressourcenverlust. Dieser wird als sogenannte indirekte Kosten kalkuliert und in verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren angegeben. Weitere Informationen siehe [86, 87]. Im Jahr 2008 gingen somit insgesamt rund 4,3 Millionen Erwerbstätigkeitsjahre verloren. Davon war ein Verlust von 114.000 Erwerbstätigkeitsjahren (3 %) aufgrund von bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane zustande gekommen [87].

1.4.4 Screening und Diagnostik

Früherkennung

Ab dem Alter von 50 bis 54 Jahren wird zur Darmkrebs-Früherkennung ein jährlicher Test auf kleinste Blutbeimengungen im Stuhl (z.B. Hämoccult-Test) empfohlen. Ab dem 50. Lebensjahr wird als Goldstandard eine Koloskopie angeboten, die bei unauffälligem Befund nach zehn Jahren wiederholt werden sollte. Alternativ besteht die Möglichkeit auf Fortführung und Wiederholung des Stuhltests alle zwei Jahre [5, 30].

Diagnostik

Zur Diagnostik des Rektumkarzinoms werden nach den S3-Leitlinien folgende Untersuchungen empfohlen. Die komplette Koloskopie, die Bestimmung des Tumormarkers Carcinoembryonales Antigen, die Sonographie des Abdomens und die starre Rektoskopie. Weiterhin sind bilddiagnostisch Röntgen-Thorax-Aufnahmen sowie eine magnetresonanz- bzw. computertomographische Bildgebung zur Ausbreitungsdiagnostik des Tumors erforderlich. Dabei sollte der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie angegeben werden. Handelt es sich um einen lokal begrenzten Tumor, wird eine rektale Endosonographie empfohlen. In der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms hat die Positronen-Emissions-Tomographie alleine oder in Kombination mit der Computertomographie laut der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2014 und 2017 bisher keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik (Evidenzlevel 2 b). Dahingegen kann die PET/CT erwogen werden, um unnötige Laparotomien bei Patienten mit hepatischer Metastasierung eines Rektumkarzinoms zu vermeiden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2 b). Der Nutzen der PET/CT zur Rezidivdiagnostik ist nicht vollständig geklärt [30, 88].

1.4.5 Therapie

Da sich die folgende Studie auf Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II oder III bezog, wird hinsichtlich der therapeutischen Leitlinien lediglich auf diese Tumorstadien des Rektumkarzinoms und nicht auf die des Kolonkarzinoms eingegangen. Laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom von 2014 [30], wird bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III mit einem Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1 b *) die

*Siehe Schema der Empfehlungs- und Evidenzgraduierung aus [88]. Die schematische Darstellung ist in der Tabelle 6 und Tabelle 7 zu finden.

neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie als Therapie der Wahl dargestellt. Dies betrifft Rektumkarzinome im unteren (kleiner 6 cm ab Anokutanlinie) und mittleren Drittel (6 bis 12 cm ab Anokutanlinie). Bei Rektumkarzinomen im oberen Drittel (12 bis 16 cm ab Anokutanlinie) sei die Entscheidung individuell zwischen neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie diskutierbar (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 3 a). Um eine Größenreduktion des Tumors (Downsizing) und eine Verkleinerung des Tumorstadiums (Downstaging) zu erreichen, wird die neoadjuvante Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie bevorzugt. Die fraktionierte Bestrahlung sollte in 25 bis 28 Sitzungen mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gray innerhalb von fünf Wochen erfolgen. Dabei wird 5-Fluorouracil als Monochemotherapeutikum oder in Kombination mit Folinsäure während des Bestrahlungszeitraumes vorgeschlagen. Der Wert anderer Chemotherapeutika wie Capecitabin, Oxaliplatin oder Irinotecan wird aktuell in Studien getestet. Eine Operation sollte vier bis sechs Wochen nach erfolgter Radiochemotherapie stattfinden. Aus Übersichtsgründen wird für Details zur chirurgischen Therapie auf die S3-Leitlinie [30] verwiesen. Mit einem Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1 b wird die adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil alleine oder in Kombination mit Folinsäure unabhängig vom postoperativen Tumorstadium befürwortet [30]. Die Wahl des idealen Chemotherapeutikums ist und bleibt ein spannendes Thema, das in vielerlei Studien und Leitlinien diskutiert wird [89, 90, 91].

Die nachstehende Tabelle fasst die Therapieempfehlungen bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III mit den jeweiligen Empfehlungs- und Evidenzgraduierungen zusammen.

Tabelle 5 Therapieempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III

Empfehlungsgrad*	Level of Evidence*	Therapieempfehlung
A	1 b	Neoadjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie
A	3 b	Bevorzugt neoadjuvante Radiochemotherapie, um ein Downsizing des Tumors zu erzielen.
A	1 b	Insgesamt 45 bis 50,4 Gray in 25-28 Fraktionen kombiniert mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure innerhalb von fünf Wochen
A	3 a	Operation vier bis sechs Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie
A	1 b	Unabhängig vom postoperativen Tumorstadium: adjuvante Chemotherapie (5-Fluorouracil +/- Folinsäure)

Quelle: eigene Darstellung. Primärquelle: AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2014 [30].

Tabelle 6 Schema der Empfehlungsgraduierung aus [88]

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
C	Empfehlung offen

Quelle: Eigene Darstellung. Primärquelle: Die Tabelle ist der AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017 [88] entnommen und gekürzt worden.

Die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) aus der S3-Leitlinie [88] ist komplex. Sie bezieht im Detail auf die jeweilige Fragestellung in verschiedenen Kategorien. Da die nachstehende Tabelle lediglich einem Überblick über die Evidenzgraduierung dienen soll, wurde diese auf den Bezug zur Therapie reduziert.

Tabelle 7 Evidenzgraduierung nach Oxford aus der AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [88]

Level of Evidence	Therapy
1 a	Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials
1 b	Individual randomised controlled trials (with narrow confidence interval)
1 c	All or none
2 a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2 b	Individual cohort study (including low quality randomised controlled trials; e. g., < 80 % follow-up)
2 c	“Outcomes” Research; Ecological studies
3 a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3 b	Individual Case-Control Study
4	Case-series (and poor quality cohort and case- control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Die Tabelle schildert die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) aus der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017. Dabei wurde nur Bezug auf die Therapie genommen. Weitere Details sind der Primärquelle [88] zu entnehmen.

Quelle: Eigene Darstellung.

1.4.6 Rektumkarzinom und Texturparameter

In der Literatur [92, 93, 94] wird für die ^{18}F -FDG-PET/CT eine Genauigkeit von ungefähr 80 Prozent bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom angegeben, welche ein Therapieansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erreichen. Jedoch erfolgten gemäß der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017 [88] in den folgenden Studien [93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104] nur bei zwei bis 27 Prozent Änderungen des Therapieregimes auf Basis von PET oder PET/CT-Aufnahmen. Dabei kann eine neoadjuvante Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektales Karzinom Texturparameter wie den Standardized Uptake Value signifikant senken. Wie beispielsweise in der Studie von Choi et al. bei 44 Patienten gezeigt, wurden in Folge fehlender FDG-Aufnahme nach systemischer Therapie Folgerungen auf das Gesamtüberleben (OS = overall survival) gezogen [105]. In der vorliegenden Dissertation soll veranschaulicht werden, inwieweit die [^{18}F]-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-und Computer-Tomografie ([^{18}F]-FDG-PET/CT) des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zu Änderungen des Therapieregimes beitragen kann.

2. Zielsetzung

Das Ziel der Studie war die Verwendbarkeit von Texturparametern in der kombinierten [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie ([¹⁸F]-FDG-PET/CT) als Prädiktor für das Therapieansprechen und die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die mit neoadjuvanter Radiochemotherapie behandelt wurden, zu analysieren

Daher war die zentrale Frage dieser Dissertation, welche Parameter der Tumortexturanalyse zur Vorhersage des frühen histopathologischen Therapieansprechens (14 Tage nach Beginn der neoadjuvante Radiochemotherapie) nützlich sein könnten.

Rektumkarzinome sind geschlechterspezifisch die zweit- oder dritthäufigsten Karzinome in Europa. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50 bis 60 Prozent gehören sie zu Erkrankungen mittlerer Schwere. Die Therapiekosten sind erheblich. Um etwaige Therapiemisserfolge zu vermeiden, unnötige Kosten zu sparen und zudem eine verbesserte Prognose zu gewährleisten, wäre die Bestimmung des Therapieerfolges möglichst frühzeitig nach Therapiebeginn hilfreich.

Nicht-invasive Verfahren wie die Bildgebung mittels [¹⁸F]-FDG-PET/CT könnten dabei eine tragende Rolle spielen und den Weg zur individualisierten Medizin eröffnen. Im Zentrum steht die Hypothese, dass Tumorheterogenitätsparameter eine Aussage über das Therapieansprechen geben können und das (tumorfrem) Überleben prognostizieren können. Sind somit Tumore mit einer inhomogenen Struktur einer höheren Malignität gleichzusetzen als homogene Tumorstrukturen? Dies galt es in der vorliegenden Dissertation aufzuzeigen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine monozentrische klinische Studie. Es erfolgten Auswertungen von bereits im Rahmen einer Primärstudie mit anderem wissenschaftlichen Fokus erhobenen ^{18}F -FDG-PET/CT-Datensätzen, um die prognostische Relevanz der Tumorheterogenität in der [^{18}F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie ([^{18}F]-FDG-PET/CT) von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zu testen.

Analysiert wurden PET/CT-Datensätze zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (vor und 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie). Im Folgenden wird das Patientenkollektiv, die Tumorstadienbestimmung, Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Durchführung der Therapien und der ^{18}F -FDG-PET/CT beschrieben, auf welche aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kein Einfluss genommen konnte. Dahingegen war die Durchführung und Auswertung der Texturanalyse ein Hauptbestandteil dieser Dissertation.

3.2 Patienten

3.2.1 Patientenkollektiv

Diese Dissertation befasste sich mit retrospektiven Auswertungen von ^{18}F -FDG-PET/CT-Datensätzen aus zwei vorangegangenen wissenschaftlichen Arbeiten. Im Folgenden werden die Informationen zu dem Patientenkollektiv aus den Studien von Rosenberg et al. und Hermann et al. zusammengefasst.

Zwischen März 2006 und Januar 2007 erklärten sich 30 Patienten bereit an der Studie „The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT“ von Rosenberg et al. [106] teilzunehmen. 28 dieser Patienten wurden daraufhin in die Studie „Comparison of Different SUV-Based Methods for Response Prediction to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer by FDG-PET and MRI“ von Herrmann et al. [107] eingeschlossen. Leider sind zwei der Patienten in dieser Studie ohne Angabe von Gründen nicht weiter untersucht worden. Beide Studien wurden in dem oben genannten Zeitraum an der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt. Da die PET/CT-Datensätze zu den 28

Patienten aus der Studie von Herrmann et al. komplett waren, wurden diese für die Auswertungen der vorliegenden Dissertation verwendet. Eine Patientin hatte die operative Therapie verweigert, so dass schließlich 27 Patienten eingeschlossen wurden. Die Details werden im *Kapitel 4.1* Patienten besprochen.

3.2.2 Tumorstadienbestimmung

Gemäß Rosenberg et al. wurden alle Patienten mittels Rekto- und Koloskopie, endoskopischer Sonografie, Magnet-Resonanz-Tomographie des Beckens und Ganzkörper-[¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (¹⁸F-FDG-PET/CT) untersucht. Die Patienten wiesen ein histologisch gesichertes Adenokarzinom auf, das bis zu 15 cm von der Anokutanlinie entfernt lokalisiert war und die Subserosa bzw. nicht-peritonealisiertes perirektales Fettgewebe infiltrierte. Hierbei wurde die Tumoreindringtiefe mittels endoskopischer Sonografie bestimmt. Lymphknotenmetastasen wurden klinisch detektiert. Jedoch spielte das Ergebnis, ob Lymphknotenmetastasen vorhanden waren oder nicht, keine Rolle in Bezug auf das weitere Vorgehen. Als Einschlusskriterium galt der klinische Ausschluss von Fernmetastasen. Dies entsprach gemäß der TNM-(Tumor-Nodus-Metastasen)-Nomenklatur der International Union against Cancer (UICC) einem Rektumkarzinom im Stadium (u)T3(c)Nx(c)M0. Dies entsprach einem UICC-Stadium II und III. [106]

3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Rosenberg et al. [106] wiesen die Patienten prätherapeutisch folgende gemeinsame Merkmale auf:

Einschluss- und Ausschlusskriterien aus [106]

- Ein als (u)T3(c)Nx(c)M0 (\cong UICC-Stadium II und III) klassifiziertes und histologisch gesichertes Adenokarzinom des Rektums, das bis zu 15 cm von der Anokutanlinie entfernt lokalisiert war,
- einen Karnofsky-Index¹ größer als 60 Prozent,
- eine normale Leber- und Nierenfunktion,
- eine ausreichende Compliance,
- keinen Diabetes mellitus,
- keine bisherige maligne Tumorerkrankung,
- keinen Hinweis auf eine Herzinsuffizienz,
- keine bisherig erfolgte Radio- oder Chemotherapie und
- keine Kontraindikation für eine Radiochemotherapie.

¹ Der Karnofsky-Index beschreibt den Allgemeinzustand eines Tumorpatienten [108, 109]:

70 % = Der Patient kann sich selbst versorgen, ist aber arbeitsunfähig.

60 % = Der Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe.

50 % = Der Patient ist auf regelmäßige Hilfe und häufige medizinische Betreuung angewiesen.

Quelle: eigene Darstellung

3.3 Therapie

3.3.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Die Radiochemotherapie dauerte insgesamt fünf Wochen. Die perkutane Radiotherapie erfolgte fünfmal pro Woche mit einer täglichen Energiedosis von 1,8 Gray (Gy). Kumulativ ergab das eine Energiedosis von 9,0 Gy pro Woche und 45,0 Gy im gesamten Bestrahlungszeitraum. Das geplante zu bestrahlende Gebiet, auch Planungszielvolumen genannt, ergab sich aus dem makroskopisch sichtbaren Tumorgebiet mit einem kranialen und kaudalen Sicherheitsabstand von 5 cm und einem ventralen Abstand von 3 cm. Zusätzlich zu der Primärtumorregion wurde der komplette iliakale Lymphabfluss in das Bestrahlungsgebiet miteinbezogen. Man verwendete eine Drei-Felder- oder Vier-Felder-Box-Technik mit konformen Strahlungsfeldern (6 bis 15 Megavolt Beschleunigungsspannung der Photonen). Während der fünf Wochen Radiotherapie erhielten die Patienten zusätzlich an den Bestrahlungstagen, also fünfmal pro Woche, eine kontinuierliche Applikation des intravenösen Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil. Die tägliche Dosis betrug 250 mg/m^2 , die wöchentliche Dosis 1250 mg/m^2 . Nach weiteren vier Wochen im Anschluss an die neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) erfolgte eine erneute Tumorstadienbestimmung auf die Art und Weise wie sie bereits vor Beginn der nRCT durchgeführt wurde (siehe Kapitel 3.2.2 Tumorstadienbestimmung) [106].

Tabelle 8 Neoadjuvantes Radiochemotherapie Schema der vorliegenden Studie

Radiotherapie	Chemotherapie
Insgesamt 45,0 Gray perkutan in 25 Fraktionen (5 x/Woche à 5 Wochen)	Täglich 250 mg/m^2 5-Fluorouracil i.v. (5 x/Woche à 5 Wochen)

Quelle: eigene Darstellung

3.3.2 Operative Therapie

In der fünften Woche nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und nach der oben genannten zweiten Tumorstadienbestimmung fand die operative Therapie statt. Die Wahl des chirurgischen Eingriffes bezog sich auf die Lokalisation und die Ausbreitung des Rektumkarzinomes. War der Tumor im unteren Drittel des Rektums lokalisiert so erhielten die Patienten eine abdomino-perineale Exstirpation bzw. eine tiefe anteriore Resektion. Bei

der Lokalisation des Tumors im mittleren oder oberen Drittel erfolgte eine anteriore Resektion mit primärer Anastomose. Wurde die Darmkontinuität intraoperativ wiederhergestellt, so erhielten die Patienten ein protektives Ileostoma. Eine nervenschonende Präparation mit hoher Ligatur der Arteria mesenterica superior, eine Lymphadenektomie sowie eine mesorektale Exzision (total oder partiell) wurde bei allen Tumorresektionen durchgeführt [106, 107]. Von den 28 Patienten aus Hermann et al. hatte eine Patientin die operative Therapie verweigert, sodass nur 27 Patienten in die folgenden Auswertungen dieser Dissertation eingeschlossen wurden.

3.4 Histopathologisches Therapieansprechen

Gemäß Rosenberg et. al [106] erfolgte eine postoperative histopathologische Aufbereitung der Tumorresektate. Alle 27 Tumorresektate erhielten eine Klassifikation mittels des Bewertungssystems nach Becker et al. [110]. Die Klassifikation diente dazu das histopathologische Therapieansprechen zu beschreiben. Dabei wurde der Anteil der Tumorzellen, die nach Radiochemotherapie verblieben waren, an der Gesamtzellanzahl des Tumorresektates beurteilt (siehe Tabelle 9). Bei Grad I a war kein verbliebener Tumorrest aufzuweisen. Grad I b zeigte weniger als zehn Prozent verbliebenen Tumorrest. Grad II war als zehn bis fünfzig Prozent verbliebener Tumorrest und Grad III mit mehr als fünfzig Prozent verbliebener Tumorrest definiert. Patienten mit Grad I a und I b bezeichnete man als ‚Responder‘. Ihre Tumorzellen hatten ein deutliches Ansprechen auf die Radiochemotherapie gezeigt. Patienten mit Grad II und III wurden als ‚Non-Responder‘ aufgeführt [106, 107, 110].

Tabelle 9 Histopathologisches Therapieansprechen nach Becker et al. [110]

	Anteil der Tumorzellen nach nRCT an Gesamtzellzahl des Tumorresektates	Historesponse
Grad I a	Kein verbliebener Tumorrest	Responder
Grad I b	Weniger als 10 % Tumorrest	
Grad II	10 bis 50 % Tumorrest	Non-Responder
Grad III	Mehr als 50 % Tumorrest	

Quelle: eigene Darstellung nach Becker et al. [110]

3.5 ¹⁸F-FDG-PET/CT

Nach Rosenberg et al. [106] erhielten alle 27 Patienten zu zwei wichtigen Zeitpunkten eine Ganzkörper-[¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie (¹⁸F-FDG-PET/CT), welche weiterhin kurz als PET/CT bezeichnet wird.

Die Zeitpunkte waren:

- I. Prätherapeutisch: im Rahmen der ersten Tumorstadienbestimmung.
- II. Frühtherapeutisch: 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Vor Beginn der PET/CT war eine Nüchternheitsgrenze von mindestens sechs Stunden einzuhalten. Dies wurde über eine Messung des Blutzuckerspiegels bestätigt. Der Blutzucker lag bei allen Patienten unter 150 mg/dl. Eine Stunde vor Untersuchungsbeginn erhielten die Patienten die radioaktivmarkierte Substanz [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose (FDG) über einen intravenösen Zugang. Die Aktivität der FDG variierte je nach Körpergewicht und betrug dabei 298 bis 411 Mega-Bequerel. Die Patienten waren kurz vor Untersuchungsbeginn zusätzlich dazu angehalten 300 mg des oralen Kontrastmittels Telebrix® einzunehmen. Alle Patienten erhielten 100 bis 150 ml rektal appliziertes Negativ-Kontrastmittel [106, 107].

Zu Beginn startete ein ‚Low-dose‘-CT, das Bilder mit 26 mAs, 120 kV, 5 mm Schichtdicke und 0,5 Sekunden pro Umdrehung von der Schädelbasis zur Mitte des Oberschenkels aufnahm. Anschließend erfolgte der PET-Scan ebenfalls von der Schädelbasis zur Mitte des Oberschenkels im 3-D-Modus mit einer Aufnahmezeit von drei Minuten pro Position des Untersuchungstisches. Das diagnostische CT in der portal-venösen Phase wurde 80 Sekunden nach Applikation des intravenösen Kontrastmittels Imeron-300® mit 160 mAs, 120 kV, einer 5 mm rekonstruierten Schichtdicke und 0,5 Sekunden pro Umdrehung aufgenommen [106, 107].

Die PET/CT-Aufnahmen wurden mit dem ‚Biograph Sensation 16 PET/CT Scanner‘ von Siemens Medical Solutions erstellt. Bevor die Bilddateien der Auswertung zur Verfügung standen, wurden sie mit Hilfe eines Algorithmus der mathematischen Statistik (Ordered Subset Expectation Maximization Algorithm mit 4 Iterationen und 8 Subsets) und eines Frequenz-Filters (Gauß-Filter, 5 mm Halbwertsbreite) modifiziert [106, 107].

3.6 Texturanalyse

Für jeden Patienten waren jeweils zwei PET- und zwei CT-Bilderserien zu den verschiedenen Aufnahmezeitpunkten vorhanden. Alle Bilderserien zum Zeitpunkt I und II wurden gleichermaßen ausgewertet und deren Beziehung zueinander analysiert.

Das Prinzip und die Prozesse der Texturanalyse wurden bereits in Kapitel 1.3 *Texturanalyse* erläutert. Nach Markierung der Tumorerläsion (Segmentation) als zweidimensionale Struktur (ROI, Region of Interest) und im Weiteren als dreidimensionale Struktur (VOI, Volume of Interest) konnten mittels Computersoftware verschiedene Texturparameter errechnet, in den klinischen Zusammenhang gesetzt und untersucht werden.

3.6.1 Auswertung und Segmentation

Die PET/CT-Bilddateien der 27 Patienten waren auf CD-ROM gespeichert und wurden auf einem Arbeitscomputer in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München in anonymisierter Form gespeichert und analysiert. Die Betrachtung, Analyse und Auswertung der Bilddateien erfolgte mittels der Computersoftware InterView™ Fusion von Medical Imaging Systems (Mediso), siehe [111]. Mit InterView™ Fusion war es möglich die PET- und CT-Bilderserien eines Patienten in einem sogenannten ‚Workspace‘, der Bildschirmbearbeitungsfläche, in axialer, koronarer oder sagittaler Ebene darzustellen. Alle Bilderserien wurden in einer zweidimensionalen Ansicht betrachtet. Die Bearbeitung der CT-Bilderserien fand in der axialen Ebene statt. Die Markierung von Tumorerläsionen in Bilddatensätzen bezeichnet man als Segmentation.

In allen CT-Schichtbildern auf denen das Rektumkarzinom sichtbar wurden manuelle Begrenzungen der Tumorerläsionen durchgeführt. Mit einem Bildbearbeitungswerkzeug von InterView™ Fusion konnten einzelne Punkte auf den Außenrand der Tumorregion setzen, sodass diese schließlich von einer Reihe an Punkten eingeschlossen war. Die Punkte verbanden sich automatisch miteinander und begrenzten somit das Tumorgebiet in einem einzelnen CT-Schichtbild. Die markierte Tumorregion wurde als Region of Interest (ROI) bezeichnet. Ein besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt Lufteinschlüsse oder Areale mit Kontrastmittelanreicherung nicht in die markierte Region einzuschließen.

Nachdem in jedem CT-Schichtbild auf denen Tumorerläsionen sichtbar waren, ROIs festgelegt worden sind, erfolgte eine Lagekontrolle. Hierbei verwendete man eine Fusions-Ansicht, in der die mit ROIs bearbeitete CT-Bilderserie und die dazugehörige PET-Bilderserie

übereinander gelagert wurden. Die Überprüfung und gegebenenfalls Lagekorrektur wurde im Rahmen einer Konsensus-Kontrolle mit einem anwesenden Radiologen und zwei Nuklearmedizinern überprüft. In manchen Fällen wurden auch Magnet-Resonanz-Tomographie-Bilder, aus der Tumorausbreitungsdiagnostik, zur besseren Beurteilbarkeit hinzugezogen. Im Anschluss an die Lagekontrolle war die Software in der Lage jede ROI-Markierung eines CT-Schichtbildes mit den ROIs der anderen CT-Schichtbilder aus derselben CT-Bilderserie zu verbinden. Vergleichbar ist dies mit mehreren zweidimensionalen Scheiben, die aufeinander gelegt werden, um zu ein dreidimensionales Objekt zu bilden. Die zusammengesetzten ROIs markierten nun ein dreidimensionales Tumervolumen, das Volume of Interest (VOI).

In den folgenden Abbildungen wird die Segmentation der Texturanalyse veranschaulicht.

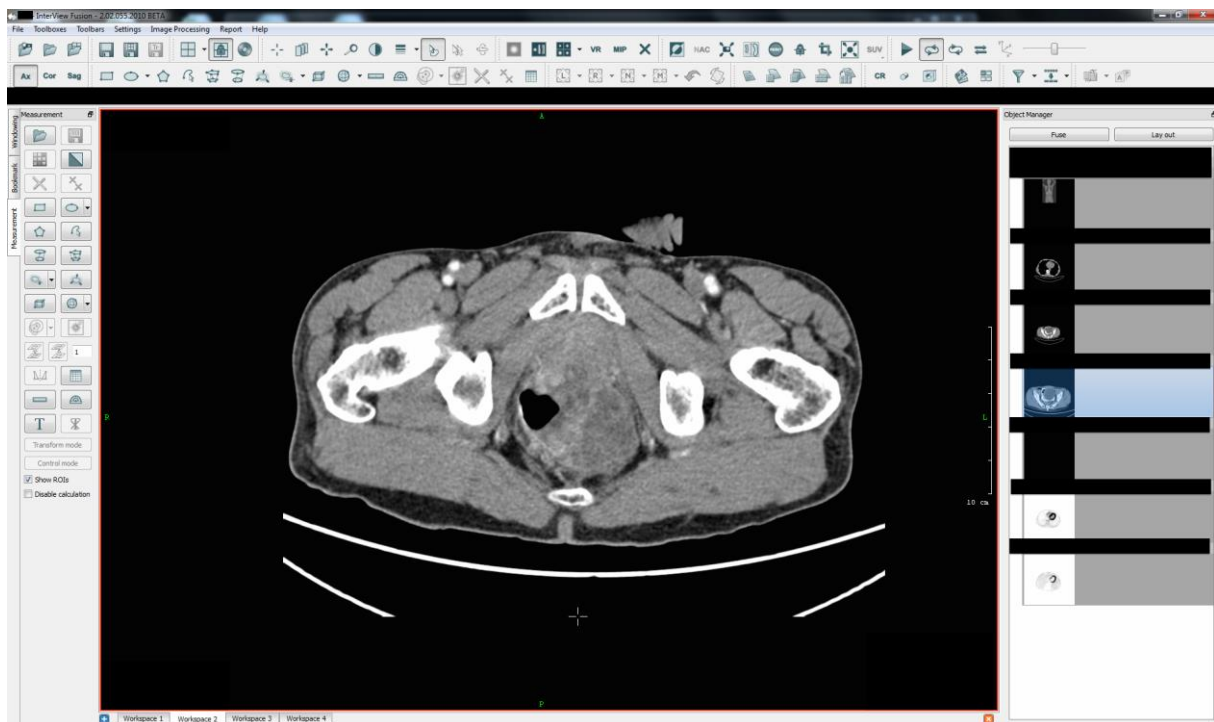


Abb. 5 Beispiel der Bildbearbeitungsfläche der Computersoftware InterViewTM-Fusion von Medical Imaging Systems

In Abb. 5 ist die Bildbearbeitungsfläche der Computersoftware InterViewTM Fusion von Medical Imaging Systems zu sehen. Es ist ein axiales Schichtbild einer Computer-Tomographie-Aufnahme eines Patienten mit Rektumkarzinom dargestellt. In der Transversalebene befindet sich die rechte Patientenseite links im Bild, die linke Patientenseite rechts im Bild. Der Rücken des Patienten ist unten im Bild, die Bauchwand oben im Bild dargestellt. Die CT-Schichtebene befindet sich auf Höhe des Rektums.

Quelle: eigene Darstellung.



Abb. 6 Beispiel einer ROI-Markierung des Rektumkarzinoms in einem axialen CT-Schichtbild

In Abb. 6 ist beispielhaft dargestellt wie die Tumoregion des Rektumkarzinoms mittels ROI-Begrenzungen markiert wurde.

Quelle: eigene Darstellung.

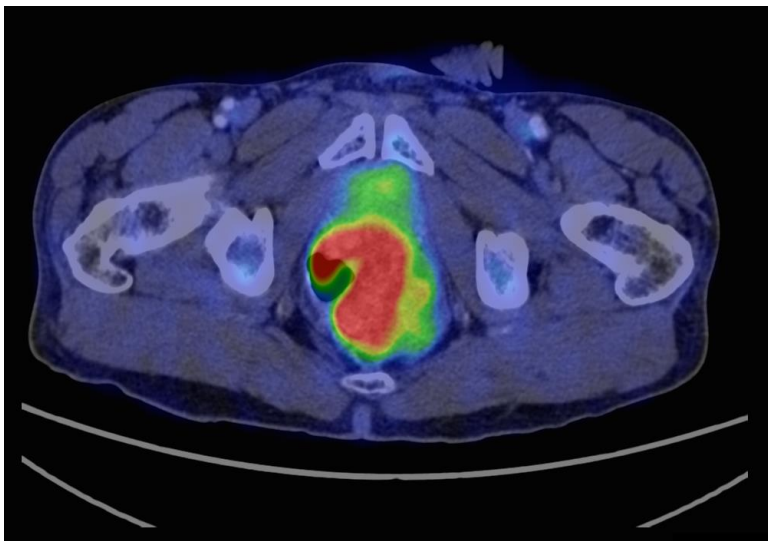


Abb. 7 Beispiel einer Fusionsansicht aus CT-Schichtbild und dazugehörigem PET-Schichtbild

Die Fusionsansicht aus CT-Schichtbild mit dazugehörigem ^{18}F -FDG-PET-Schichtbild stellt das Rektumkarzinom morphologisch und funktionell dar.

Quelle: eigene Darstellung.

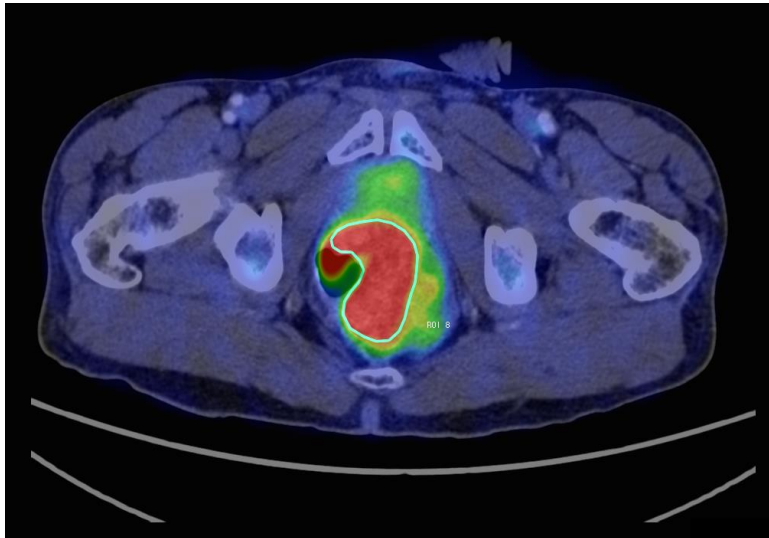


Abb. 8 Beispiel einer korrigierten ROI-Markierung in der Fusionsansicht aus CT- und PET-Schichtbild

Die ROI-Markierung aus Abb. 6 wurde in der Fusionsansicht angepasst. Es wurde darauf geachtet Lufteinschlüsse nicht in die ROI-Markierung einzuschließen.

Quelle: eigene Darstellung.

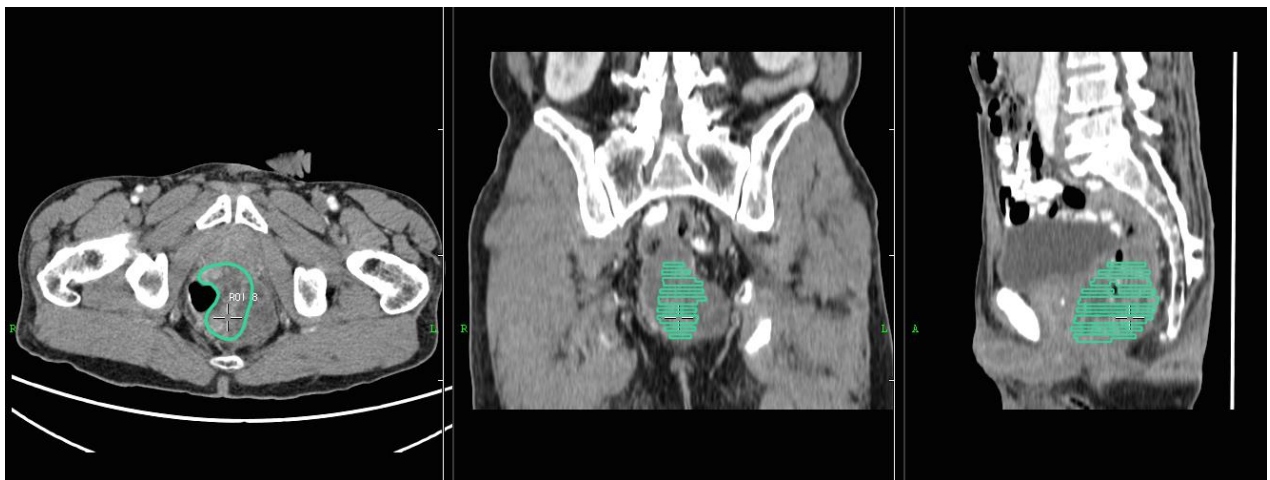


Abb. 9 Beispiel von ROI-Markierungen in axialer, koronarer und sagittaler Ansicht von CT-Schichtbildern

In Abb. 9 sind verschiedene Ansichten der CT-Schichtbilder dargestellt (von links nach rechts: axiale, koronare, sagittale Ansicht).

Nach Markierung der Tumorregion in allen axialen CT-Schichtbildern eines Patienten konnten die einzelnen ROIs der Schichtbilder automatisch übereinandergelegt werden (siehe koronare Ansicht – Bild in der Mitte und sagittale Ansicht – Bild rechts). Mittels der Computersoftware InterView™ Fusion von Medical Imaging Systems wurden nun die zweidimensionalen Regions of Interest (ROIs) automatisch zu einem dreidimensionalen Volume of Interest (VOI) miteinander verbunden.

Quelle: eigene Darstellung.

3.6.2 Erhebung der Texturparameter

Anhand der, in den CT-Bilderserien, korrekt markierten Regions of Interest wurden verschiedene Texturparameter (= Tumorheterogenitätsparameter) und „Vergleichende Parameter“ (siehe Tabelle 10) mittels der Computersoftware InterView™ Fusion von Medical Imaging Systems erfasst.

Automatische Berechnungen erfolgten für die meisten „Vergleichenden Parameter“. Dazu zählten die Standardabweichung (SD), der mittlere Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}), der maximale Standardized-Uptake-Value (SUV_{max}), der maximale Durchmesser des Tumors und das Tumolvolumen (errechnet aus den manuell gesetzten ROI Begrenzungen). Die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion (TLG, Total Lesion Glycolysis) musste manuell aus dem Produkt des SUV_{mean} und des Tumolvolumens berechnet werden.

Zu den Texturparametern zählten: der Variationskoeffizient (COV, Coefficient of Variation), die Schiefe (Skewness) und die Wölbung (Kurtosis). Skewness und Kurtosis konnten mit Hilfe des ‚Histogram viewer‘, einem Bearbeitungswerkzeug der Software InterView™ Fusion, als Zahlenwerte angegeben werden. Der COV wurde aus dem Quotienten der Standardabweichung (SD) und dem mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}) errechnet.

Tabelle 10 Texturparameter und „Vergleichende Parameter“

Texturparameter
<ul style="list-style-type: none">- COV (Variationskoeffizient)- Skewness (Schiefe)- Kurtosis (Wölbung)
Vergleichende Parameter
<ul style="list-style-type: none">- SUV_{mean} (mittlerer Standardized-Uptake-Value)- SUV_{max} (maximaler Standardized-Uptake-Value)- Max. Durchmesser (maximaler Durchmesser des Tumors)- Volumen (Tumolvolumen)- TLG (Total Lesion Glycolysis)

Quelle: eigene Darstellung.

3.7 Follow-Up

Im Januar 2012 wurden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten eingeholt. Dies erfolgte über telefonische und schriftliche Kontaktaufnahme mit den Patienten oder deren Hausärzten/-innen. Je nach Gesundheitszustand erfolgte eine Aufgliederung der Patienten in zwei Gruppen:

1. Überleben: Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups in den Nachsorgeuntersuchungen keine pathologischen Befunde aufwiesen, wurden in die Gruppe ‚Überleben‘ eingeteilt.
2. Tumorprogression: War bei den Patienten ein Tumorrezidiv, Tumormetastasen oder der Todesfall eingetreten, so wurden sie in die Gruppe ‚Tumorprogression‘ eingeteilt.

Der Beobachtungszeitraum von Beginn der Studie von Rosenberg et al. [106] im Jahr 2006 oder 2007 bis zu dem Zeitpunkt des Follow-Up im Jahr 2012 betrug ungefähr fünf Jahre.

3.8 Statistische Verfahren und Grafiken

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten und die Erstellung der Grafiken erfolgte mit Hilfe der statistischen Software von IBM SPSS Statistics 23, dem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Excel 97-2004 und der statistischen Software von MedCalc® Version 16.1.

Das Patientenkollektiv wurde auf den Zusammenhang zwischen den aus der Texturanalyse erworbenen Parametern und folgenden Aspekten analysiert.

1. Zum einen auf das histopathologische Therapie-Ansprechen (engl. Response).
Gruppe ‚Histroresponse‘
2. Zum anderen auf das Karzinomverhalten.
Gruppe ‚Gesundheitszustand‘
3. Und den letalen Ausgang der Tumorkrankheit.
Gruppe ‚Todesfall‘

In jeder der drei Gruppen gab es eine binäre Einteilung.

- a) Dabei teilte die Gruppe ‚Historesponse‘ Patienten in ‚Responder‘ und ‚Non-Responder‘ ein.
- b) In der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘ befanden sich gesunde Patienten in der Kategorie ‚Überleben‘ und erneut Rektumkarzinomassoziiert-erkrankte Patienten in der Kategorie ‚Tumorprogression‘.
- c) Die dritte Gruppierung lautete ‚Todesfall‘ und unterschied Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups verstorben waren (‚Tod ja‘) von denen, die zum Zeitpunkt des Follow-Ups am Leben waren (‚Tod nein‘).

Für alle, aus den PET/CT ermittelten Parametern, erfolgte eine Berechnung des Mittelwerts, des Medians, der Standardabweichung und des 95%-Konfidenzintervalls. Alle Parameter wurden jeweils innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ miteinander verglichen.

Mann-Whitney-U-Test

Um den p-Wert für die jeweiligen Parameter innerhalb einer Gruppe zu erhalten, wurde der Mann-Whitney-U-Test [112] durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, da es sich bei der Testung der Parameter innerhalb der Gruppen um zwei unabhängige bzw. unverbundene Stichproben handelte. Zusätzlich handelte es sich um ungleiche Stichprobengrößen und zum Teil um Stichprobengrößen, die eine Anzahl von weniger als acht Patienten ($n < 8$) enthielten, so dass eine sinnvolle Testung auf Normalverteilung nicht durchgeführt werden konnte.

Wilcoxon Signed Rank-Test

Um die Parameter des prätherapeutischen mit denen des frühtherapeutischen PET/CTs zu vergleichen, wurde der Wilcoxon Signed Rank - Test [113] durchgeführt, da es sich um verbundene Stichproben handelte. Das Signifikanzniveau wurde mit $p=0,05$ festgelegt.

Korrelationsanalyse nach Pearson

Mit der Korrelationsanalyse nach Pearson [114] wurde getestet, ob zwischen einem der drei Tumorheterogenitätsparametern (COV, Skewness und Kurtosis) und einem der beiden Werte für die Tumorgröße (Tumorvolumen und maximaler Durchmesser des Tumors) eine lineare Korrelation bestand.

Receiver-operating-characteristic-(ROC)-Analysen

Weiterhin wurden für alle Parameter Receiver-operating-characteristic (ROC) – Analysen [115] in den Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘, ‚Todesfall‘, sowie den Untergruppierungen ‚Rezidiv‘, ‚Metastase‘ und ‚Todesfall‘ aus dem Sektor ‚Tumorprogression‘ durchgeführt. Um den Standardfehler der ROC-Analysen zu berechnen, wurde die nicht-parametrische Methode nach Hanley und McNeil [115] angewendet. Mit Hilfe des Youden-Index [116], konnte ein optimaler ‚Cut-off‘-Wert für die einzelnen Parameter berechnet werden, der das Patientenkollektiv für die einzelnen Parameter in zwei Untergruppen einteilte. Für die Flächen unterhalb der ROC-Kurven (AUC; Area Under Curve) wurden exakte binominale 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Kaplan-Meier-Analysen

Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen [117] wurden die Beziehungen zwischen den einzelnen Parametern und der Überlebenszeit ohne Tumorprogression (‚ereignisfreies Überleben‘) und der allgemeinen Überlebenszeit bis zum Follow-Up (‚gesamtes Überleben‘) betrachtet. Für die Kaplan-Meier-Analysen wurden die zuvor in den ROC-Analysen ermittelten optimalen ‚Cut-off‘-Werte der einzelnen Parameter verwendet.

Log-Rank-Tests

Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurden mithilfe des nicht-parametrischen Log-Rank-Tests auf signifikante Unterschiede hin untersucht [118]. Die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven eines Parameters (unverbundene Stichprobe, Gruppierung mittels ‚Cut-off‘-Wert) galten mit einem p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant. Das Proportional Hazards Modell nach Cox wurde in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl nicht eingesetzt, da die diesem Modell zu Grunde liegende Annahme eines proportionalen Risikos nicht sinnvoll verifizierbar gewesen wäre.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Patientenkollektiv

Aus der Studie von Herrmann et al. [107] waren ^{18}F -FDG-PET/CT-Bilderserien von 28 Patienten, davon acht Frauen und zwanzig Männer, vorhanden, die der vorliegenden Studie zur Analyse zur Verfügung standen. Eine Patientin hatte die operative Therapie verweigert. Somit fehlten Daten bezüglich des histopathologischen Tumorrückgangs der Patientin. Infolgedessen wurde die Patientin aus den gesamten Auswertungen ausgeschlossen. Die vorliegende Dissertation beinhaltet schließlich Datenanalysen von 27 Patienten, darunter sieben weibliche (26 Prozent der Teilnehmer) und 20 männliche Patienten (74 Prozent der Teilnehmer).

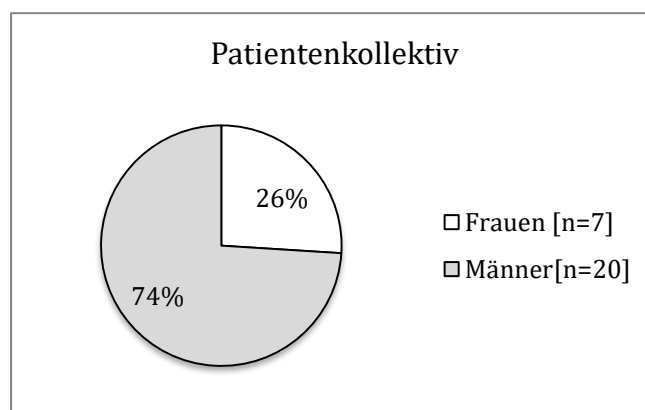


Abb. 10 Geschlechtsspezifischer Anteil Patientenkollektiv

Prozentuale Darstellung der Anteile an weiblichen und männlichen Patienten innerhalb des Patientenkollektivs.

Quelle: eigene Darstellung.

4.1.2 Patientenalter

Die erste PET/CT-Untersuchung (= prätherapeutisches PET/CT) erfolgte zwischen November 2005 und Januar 2007. Zu dem Zeitpunkt der ersten PET/CT-Untersuchung waren die Patienten im Mittel 60,85 Jahre alt. Die Altersspanne reichte insgesamt und jeweils bei beiden Geschlechtern von 43 bis 82 Jahren. Der Altersmedian der Patienten betrug 59 Jahre. Die Frauen waren im Mittel 61,14 Jahre und die Männer im Mittel 60,75 Jahre alt. Der Altersmedian der Frauen betrug 62 Jahre, der der Männer 58 Jahre.

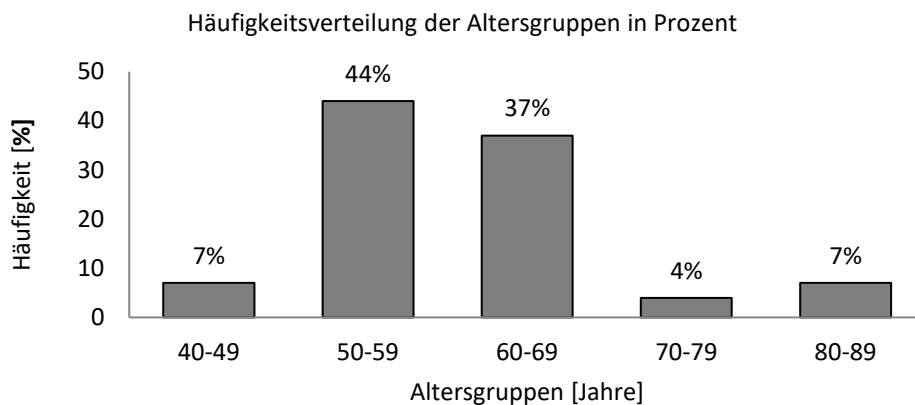


Abb. 11 Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen

Die Darstellung zeigt die prozentuelle Häufigkeit der eingeteilten Altersgruppen.

Quelle: eigene Darstellung.

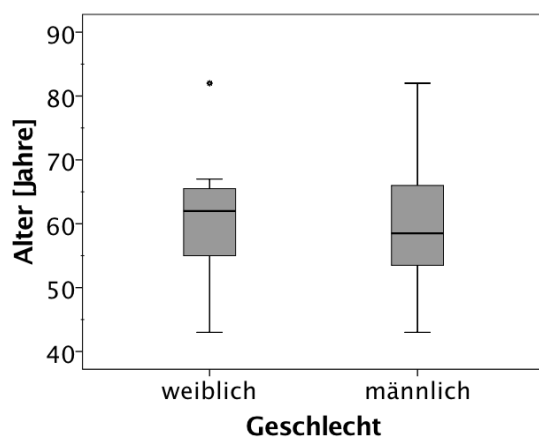


Abb. 12 Altersverteilung nach Geschlecht

Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten.

Quelle: eigene Darstellung.

4.1.4 Histopathologisches Therapieansprechen

Postoperativ wurden die Tumorsektate aller 27 Patienten bezüglich des histopathologischen Tumorrückgangs nach Becker et al. [110] klassifiziert (siehe Tabelle 9) [106, 107, 110]. Von den 27 Patienten wurden 19 Patienten als ‚Responder‘ (70 Prozent) eingeteilt. Darunter befanden sich 13 Männer und sechs Frauen. Die Tumorsektate zeigten nach nRCT weniger als fünfzig Prozent verbliebener Tumorzellen (Grad I a und I b)

Acht Patienten (30 Prozent) galten als ‚Non-Responder‘. Dies betraf eine Frau und sieben Männer. Ihre Tumorsektate wiesen mehr als fünfzig Prozent der ursprünglichen Tumorzellen auf (Grad II und III).

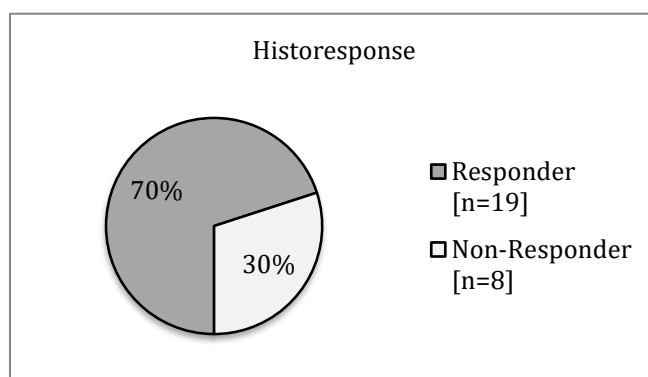


Abb. 13 Prozentuale Verteilung des histopathologischen Tumorrückgangs

Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten in den Gruppen Responder und Non-Responder. Wobei n =Anzahl der Patienten. Quelle: eigene Darstellung.

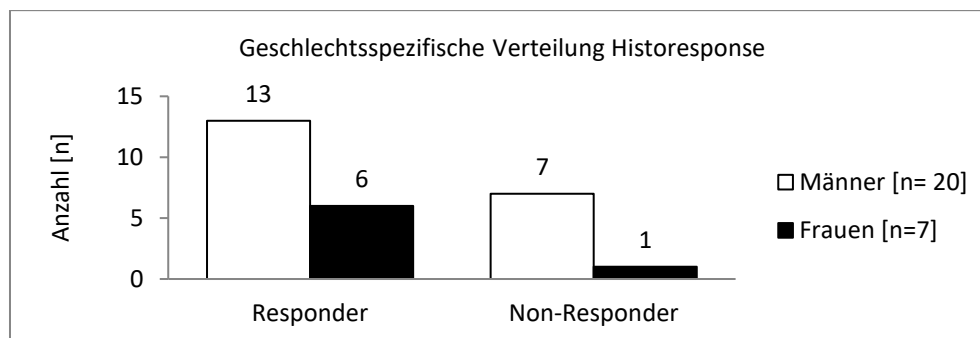


Abb. 14 Geschlechtsspezifische Verteilung des histopathologischen Tumorrückgangs

Die Abbildung zeigt, dass unter den 19 Respondern 13 männliche und sechs weibliche Patienten waren. Unter den acht Non-Respondern befanden sich dahingegen sieben Männer und eine Frau. Von den Frauen waren 86 Prozent und von den Männern 65 Prozent Responder.

Quelle: eigene Darstellung.

4.1.5 Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren in zwei Gruppen gegliedert. Dabei wurden die Patienten, die weder ein Tumorrezidiv

noch eine Metastase des Tumors aufwiesen, und nicht verstorben waren, in die Gruppe ‚Überleben‘ eingeteilt. Dies war bei 19 Patienten (14 Männer und fünf Frauen) der Fall. Bei den restlichen acht Patienten (sechs Männer und zwei Frauen) war mindestens eines der drei Ereignisse ‚Rezidiv‘, ‚Metastase‘ oder ‚Tod‘ eingetreten und somit wurden die Patienten in die Gruppe ‚Tumorprogression‘ eingeteilt. Von den 19 Patienten der Gruppe ‚Überleben‘ waren 15 ‚Responder‘ (10 Männer und fünf Frauen) und vier ‚Non-Responder‘ (vier Männer und keine Frau). Unter den acht Patienten mit Tumorprogression befanden sich vier ‚Responder‘ und vier ‚Non-Responder‘ (jeweils drei Männer und eine Frau).

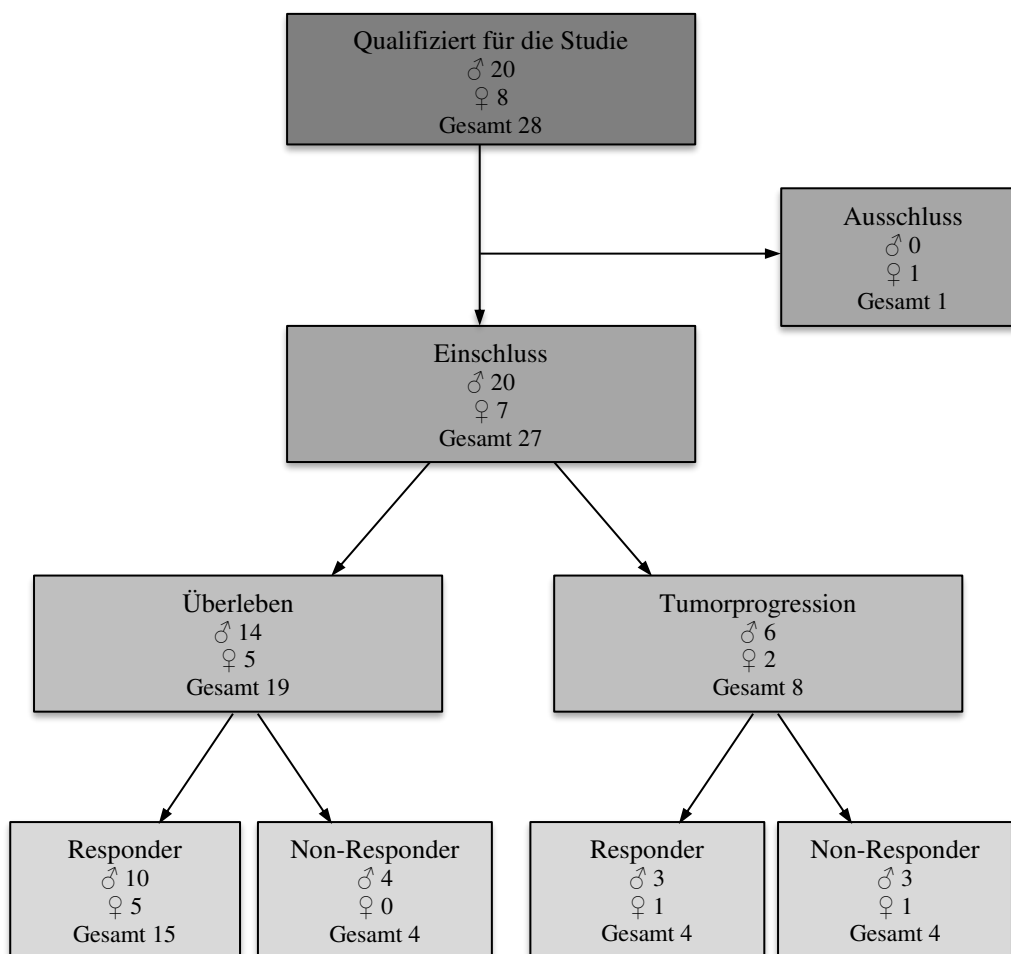
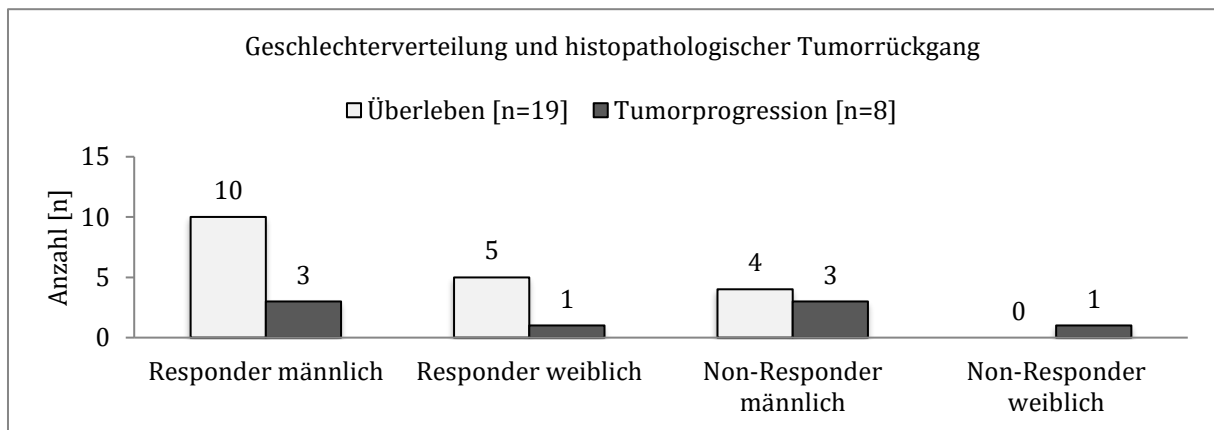


Abb. 15 Patientenkollektiv

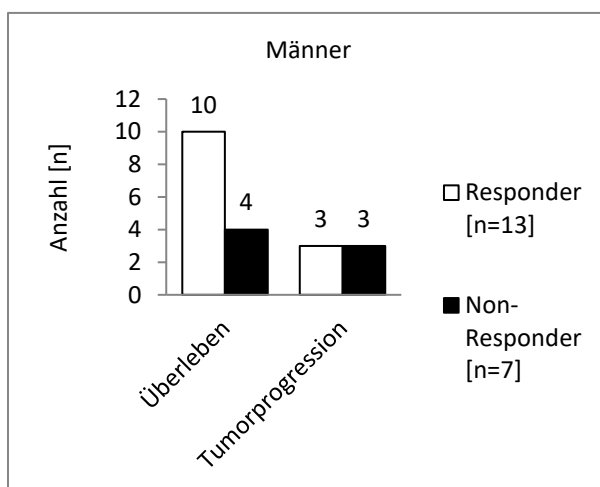
In der Abbildung wird das gesamte Patientenkollektiv dargestellt. ♂ steht für Männer, ♀ steht für Frauen. Von den 28 ursprünglichen Patienten wurde eine Frau aus den Auswertungen ausgeschlossen, da sie die Operation verweigert hatte und demnach keine Daten zum histopathologischen Tumorrückgang vorhanden waren. Von den 27 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, fielen 19 Patienten in die Kategorie ‚Überleben‘ und acht Patienten in die Kategorie ‚Tumorprogression‘. Weiterhin wurden die Patienten in der Abbildung hinsichtlich der Historesponse in ‚Responder‘ und ‚Non-Responder‘ eingeteilt.

Quelle: eigene Darstellung.

a)



b)



c)

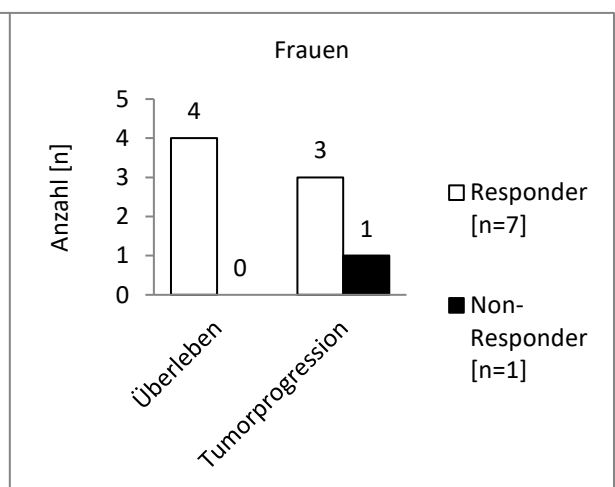


Abb. 16 a-c) Gesundheitszustand nach Geschlechterverteilung und histopathologischem Tumorrückgang

a) Unter den 19 Patienten aus der Gruppe ‚Überleben‘ waren zehn männliche und fünf weibliche Responder sowie vier männliche Non-Responder und null weibliche Non-Responder. Von acht Patienten aus der Gruppe ‚Tumorprogression‘ wurden drei Männer und eine Frau als Responder sowie drei Männer und eine Frau als Non-Responder vermerkt. b) zeigt die Aufteilung der Männer. Von dreizehn männlichen Respondern hatten zehn Patienten keine und drei Patienten eine Tumorprogression. Dahingegen waren von den sieben männlichen Non-Respondern vier ohne und drei mit Tumorprogression. c) zeigt die Aufteilung der Frauen. Dabei gab es sieben Responder, darunter vier Frauen ohne und drei Frauen mit Tumorprogression. Unter den Non-Respondern befand sich eine Patientin mit Tumorprogression.

Quelle: eigene Darstellung.

Der Gesundheitszustand ‚Tumorprogression‘ wurde in die Untergruppen ‚Rezidiv‘, ‚Metastase‘ oder ‚Tod‘ gegliedert, wobei eine Kategorie die andere nicht ausschloss.

Rezidiv

Ein Tumorrezidiv war bei drei Patienten im Mittel 1160 Tage, also drei Jahre drei Monate und vier Tage, nach der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung aufgetreten. Unter den drei Patienten mit ‚Rezidiv‘ befanden sich eine weibliche und zwei männliche Patienten. Die Patienten mit Rezidiv waren im Mittel 59 Jahre alt, wobei der Median 63 Jahre und die Altersspanne 48 bis 65 Jahre betrug.

Metastase

Fünf Patienten, darunter eine Frau und vier Männer, wiesen im Mittel 1014 Tage, also zwei Jahre zehn Monate und zehn Tage, nach der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung eine ‚Tumormetastase‘ auf. Die weibliche Patientin war als ‚Responder‘ klassifiziert worden und erhielt die Diagnose einer Lymphknotenmetastase post mortem. Die Metastasen der vier Männer waren entweder in der Leber, der Lunge, dem Ureter oder der Haut lokalisiert. Von den Männern waren zwei Patienten als ‚Responder‘ und zwei als ‚Non-Responder‘ eingeteilt worden. Die Patienten mit einer Tumormetastase waren im Mittel 59 Jahre alt mit einer Altersspanne von 43 bis 69 Jahren und einem Median von 64 Jahren.

Tod

Bei sechs der acht Patienten mit ‚Tumorprogression‘ trat das Ereignis ‚Tod‘ ein. Eine Frau und fünf Männer starben im Mittel 1155 Tage, also drei Jahre zwei Monate und 28 Tage, nach der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung. Die Patienten waren zum Todeszeitpunkt bei einer Altersspanne von 47 bis 71 Jahren und einem Median von 65 Jahren durchschnittlich 62 Jahre alt. Vier der sechs verstorbenen Patienten wiesen eine Tumormetastase auf, wobei davon zwei Patienten zusätzlich ein Rezidiv diagnostiziert bekommen hatten. Die anderen zwei Patienten verstarben ohne eine festgestellte Metastase bzw. Rezidiv. Zu verzeichnen waren unter den verstorbenen Patienten drei ‚Non-Responder‘ und drei ‚Responder‘. Es starben fünf Patienten ‚tumorabhängig‘ und ein Patient ‚tumorunabhängig‘. Eine schematische Aufgliederung ist in Abb. 17 zu sehen.

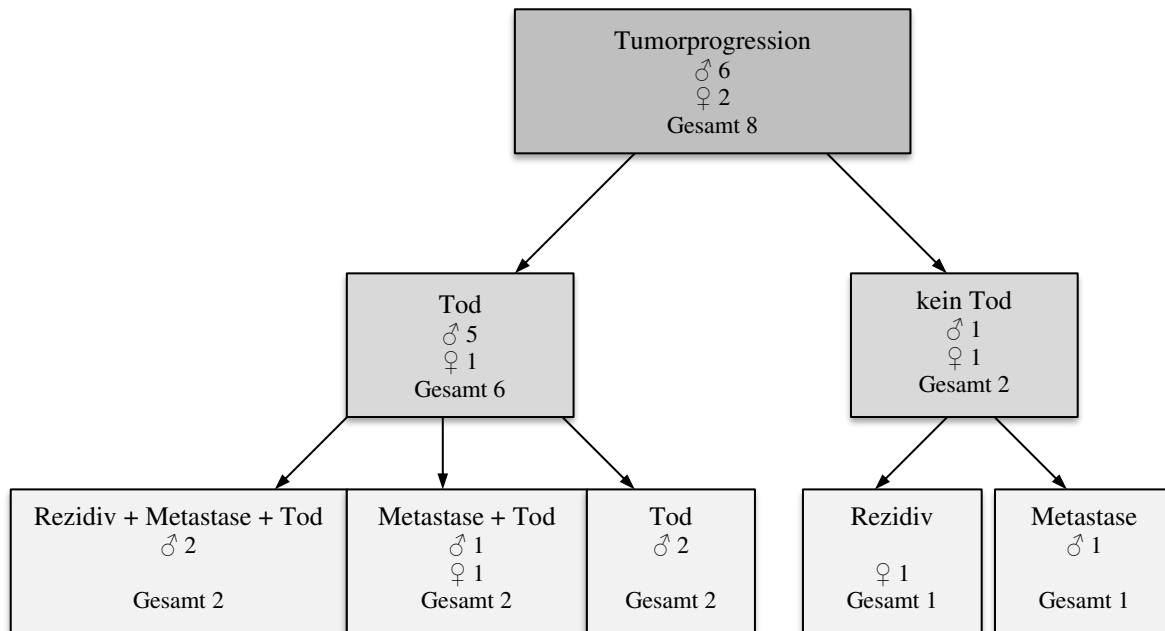


Abb. 17 Patientenkollektiv mit Tumorprogression

In dieser Abbildung wird das Patientenkollektiv (♂ männlich, ♀ weiblich) aus der Gruppe ‚Tumorprogression‘ in die Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups verstorben sind und in diejenigen, zu dem Zeitpunkt am Leben sind, unterteilt. Weiterhin werden die einzelnen Patienten nach der Art der Tumorprogression aufgelistet. Traten mehrere Ereignisse bei den Patienten auf, so wurden sie in die Felder ‚Ereignis + Ereignis‘ oder ‚Ereignis + Ereignis + Ereignis‘ eingeteilt.

Quelle: eigene Darstellung.

4.2 PET/CT Auswertung

In der vorliegenden Studie wurden folgende PET/CT-Datensätze zu folgenden Zeitpunkten ausgewertet:

- I. Prätherapeutisch: Im Rahmen der ersten Tumorstadienbestimmung.
- II. Frühtherapeutisch: 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Wie im Kapitel 3.6 *Texturanalyse* beschrieben wurden folgende Werte aus den PET/CT-Bilderserien I und II als ‚Heterogenitätsparameter‘ ermittelt: COV, Skewness und Kurtosis. Unter die Kategorie ‚Vergleichende Parameter‘ fielen: SUV_{mean} , SUV_{max} , Tumolvolumen, maximaler Durchmesser und TLG.

Bei den Auswertungen der PET/CT-Bilderserien I konnten bei vier Patienten und bei den Auswertungen der PET/CT-Bilderserien II bei elf Patienten keine Werte zu Skewness und Kurtosis ermittelt werden. Dies könnte auf ein zu geringes Tumolvolumen zurückzuführen sein. Im Weiteren werden die einzelnen Parameter und die dazugehörigen Ergebnisse geschildert und illustriert.

4.3 Heterogenitätsparameter

4.3.1 Der Variationskoeffizient (COV)

Bei dem Variationskoeffizienten (COV, Coefficient of Variation) handelte es sich um einen, der drei gemessenen, Tumorheterogenitätsparameter. Der COV errechnete sich aus dem Quotienten der Standardabweichung (SD) und dem mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}). Der Variationskoeffizient kann demnach als ein standardisierter Wert der Standardabweichung angesehen werden [63, 64].

In Abb. 18 wurden die Variationskoeffizienten zu den Zeitpunkten des prätherapeutischen PET/CTs (COV I) und des frühtherapeutischen PET/CTs (COV II) analysiert. Der Mittelwert des COV I beträgt 0,51 und der Median 0,55. Dabei lag das Minimum des COV I bei 0,22 und das Maximum bei 0,68. Die Spanne des COV II war von 0,29 bis 0,67 ähnlich dem des COV I. Der Mittelwert des COV II lag bei 0,44 und der Median bei 0,41. Die Unterschiede des prätherapeutischen und des frühtherapeutischen Variationskoeffizienten (COV I und COV II) waren mit **p=0,031** signifikant.

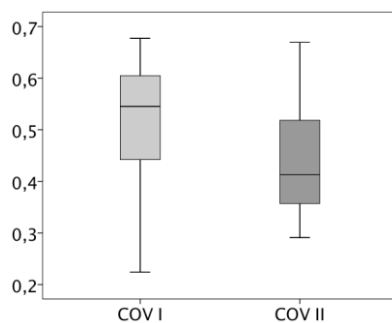


Abb. 18 Box-Whisker-Plots COV I und II

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Werte der Variationskoeffizienten COV zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (COV I) und zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (COV II) mit einem dazugehörigen **p=0,031**.

Quelle: eigene Darstellung.

In der nachfolgenden Abbildung Abb. 19 sind Box-Whisker-Plots zu den Variationskoeffizienten COV I und COV II in den unterschiedlichen Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ dargestellt. Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 11 aufgelistet. Es ließ sich folgern, dass lediglich in der Gruppe ‚Historesponse‘ zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (COV II) ein signifikantes Ergebnis mit **p=0,029** zu verzeichnen war. Mit **p=0,029** ließen sich zum Zeitpunkt II Responder von Non-Respondern signifikant unterscheiden.

Tabelle 11 Werteaufstellung COV I und II in Gruppen

COV I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	0,53	0,57	0,12	0,478- 0,59	0,06
	Non-Resp.	0,44	0,41	0,11	0,34 - 0,54	
Gesundheitsz.	Überleben	0,53	0,55	0,10	0,48 - 0,58	0,31
	Tumorprogr.	0,44	0,44	0,17	0,31 - 0,58	
Todesfall	Tod ja	0,45	0,44	0,16	0,27 - 0,62	0,35
	Tod nein	0,52	0,55	0,11	0,47 - 0,58	

COV II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	0,41	0,39	0,09	0,37 - 0,45	0,029*
	Non-Resp.	0,50	0,49	0,09	0,42 - 0,57	
Gesundheitsz.	Überleben	0,44	0,41	0,11	0,39 - 0,49	0,92
	Tumorprogr.	0,42	0,42	0,06	0,37 - 0,47	
Todesfall	Tod ja	0,42	0,41	0,07	0,38 - 0,49	0,77
	Tod nein	0,44	0,41	0,10	0,39 - 0,49	

Die Tabelle listet den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung und das 95% Konfidenzintervall der Variationskoeffizienten COV I und COV II in den Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ auf. Innerhalb der jeweiligen Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test der p-Wert berechnet und angegeben. Der mit *markierte p-Wert ist signifikant. Somit bestand mit $p=0,029$ ein signifikanter Unterschied der COV II Werte bei Respondern und Non-Respondern. Quelle: eigene Darstellung.

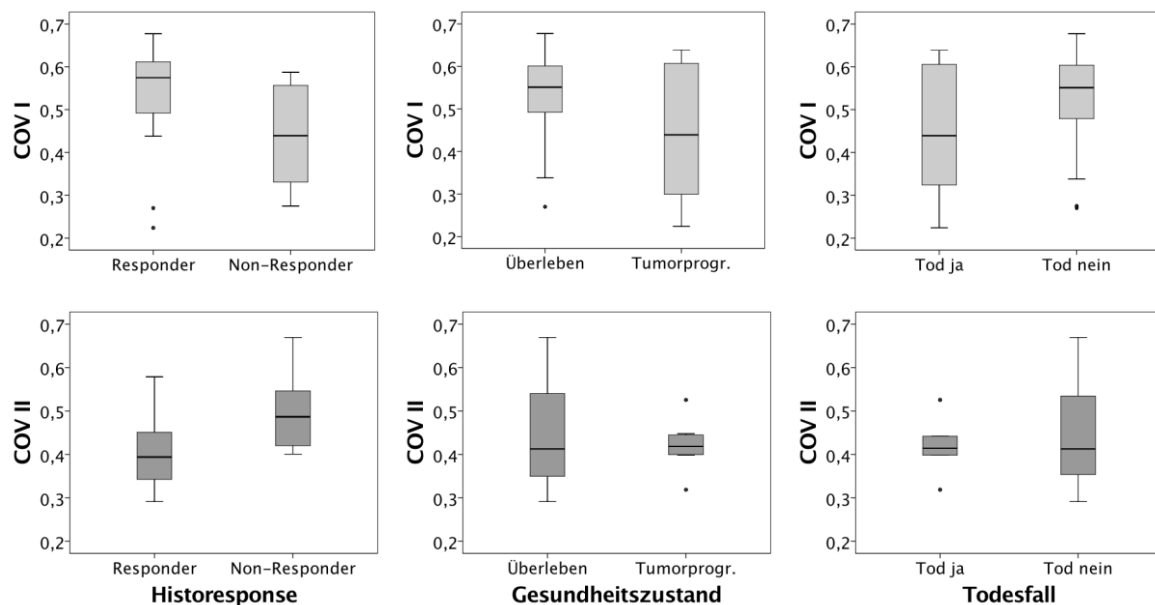


Abb. 19 Box-Whisker-Plots COV I und II in Gruppen

Boxplots der Variationskoeffizienten COV I und COV II in den jeweiligen Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘. Quelle: eigene Darstellung.

Δ COV (I-II)	
Historeponse:	p = 0,008*
Gesundheitszustand:	p = 0,37
Todesfall:	p = 0,48

*signifikant

Abb. 20 P-Werte Δ COV (I-II)

Die Abbildung links zeigt die p-Werte der Differenz von COV I und II (Δ COV (I-II)) in den jeweiligen Gruppen. Zwischen Respondern und Non-Respondern ist Δ COV (I-II) mit einem p=0,008 signifikant.

Quelle: eigene Darstellung.

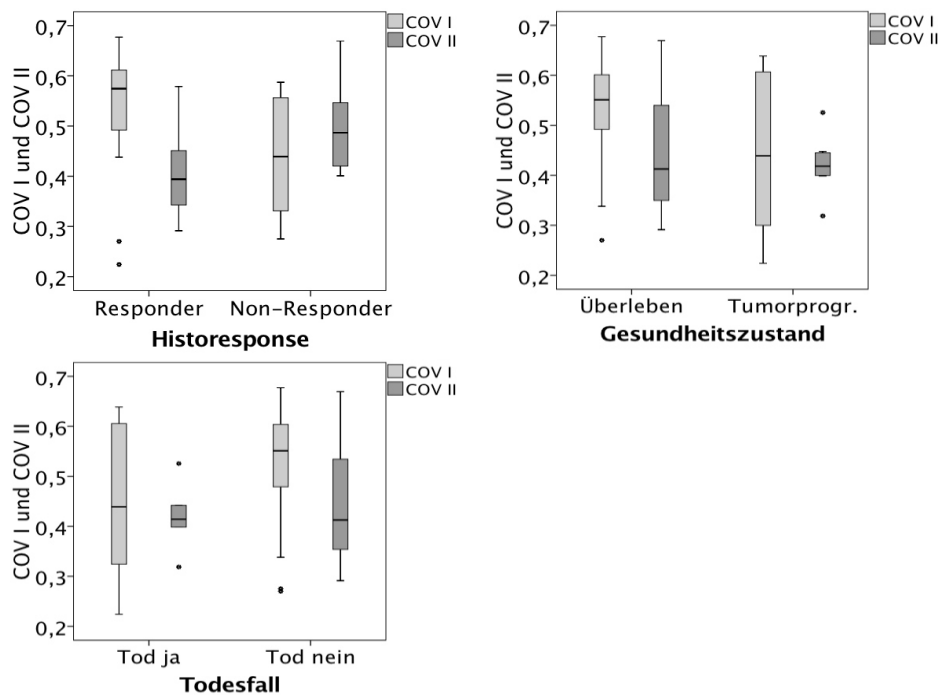


Abb. 21 Box-Whisker-Plots adjustiert nach Gruppen mit COV I und II

In der Abbildung sind die Werte der prätherapeutischen (COV I) und der frühtherapeutischen Variationskoeffizienten (COV II) in den einzelnen Gruppen ‚Historeponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ als Box-Whisker-Plots dargestellt.

Quelle: eigene Darstellung.

4.3.2 Die Schiefe (Skewness)

Die Schiefe (Skewness) beschreibt die Asymmetrie einer (eingipfligen) Kurve und weist auf wie stark die Verteilung nach links oder rechts geneigt ist. Dabei kann man zwischen rechtsschief, also einer links stark ansteigenden Kurve und linksschief entscheiden [66, 67]. In welche Richtung die Kurve geneigt war, spielte für die Auswertungen keine Rolle. Es wurde lediglich der Betrag des Wertes betrachtet.

Es konnten nicht für alle der 27 Patienten Skewness-Werte erhoben werden. Möglicherweise war dies die kleinen Tumervolumina der betroffenen Patienten zurückzuführen. Bei vier Patienten konnten keine Werte zur Skewness I erfasst werden. Der Mittelwert der Skewness I (von n=23 Patienten) lag bei 99,45, der Median bei 105,01, das Minimum bei 19,07 und das Maximum bei 243. Aus den frühtherapeutischen PET/CT-Bildern (II) konnten von elf Patienten keine Skewness II-Werte erhoben werden. Es ergab sich ein Mittelwert der Skewness II (von n=16 Patienten) von 73,99, ein Median von 42,65, ein Minimum von 10,89 und ein Maximum von 262,04. Zwischen den Werten der Skewness I und Skewness II war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p=0,278$).

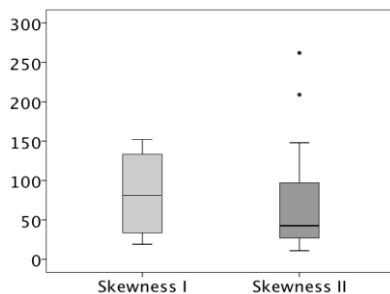


Abb. 22 Box-Whisker-Plots Skewness I und II

Es zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen Skewness I und II bei $p=0,278$.

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 12 Werteaufstellung Skewness I und II in Gruppen

Skewness I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	98,94	112,68	42,34	75,50 - 122,39	0,72
	Non-Resp.	100,40	101,01	77,04	35,99 - 164,80	
Gesundheitsz.	Überleben	105,90	112,68	58,66	73,42 - 138,39	0,50
	Tumorprogr.	87,35	98,81	48,83	46,52 - 128,17	
Todesfall	Tod ja	77,53	70,35	52,63	22,29 - 132,76	0,33
	Tod nein	107,19	112,68	55,29	78,76 - 135,61	

Skewness II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	86,97	47,52	88,39	23,74 - 150,20	0,59
	Non-Resp.	52,34	37,75	37,81	12,67 - 92,02	
Gesundheitsz.	Überleben	101,14	49,02	89,55	32,31 - 169,97	0,22
	Tumorprogr.	39,07	36,58	21,00	19,65 - 58,50	
Todesfall	Tod ja	35,01	32,68	19,77	14,27 - 55,76	0,13
	Tod nein	97,37	56,23	85,26	36,38 - 158,36	

Die Tabelle zeigt, dass sich keine signifikanten Ergebnisse innerhalb der Gruppen Historesponse, Gesundheitszustand oder Todesfall bei den Messwerten Skewness I und Skewness II ergaben.

Quelle: eigene Darstellung.

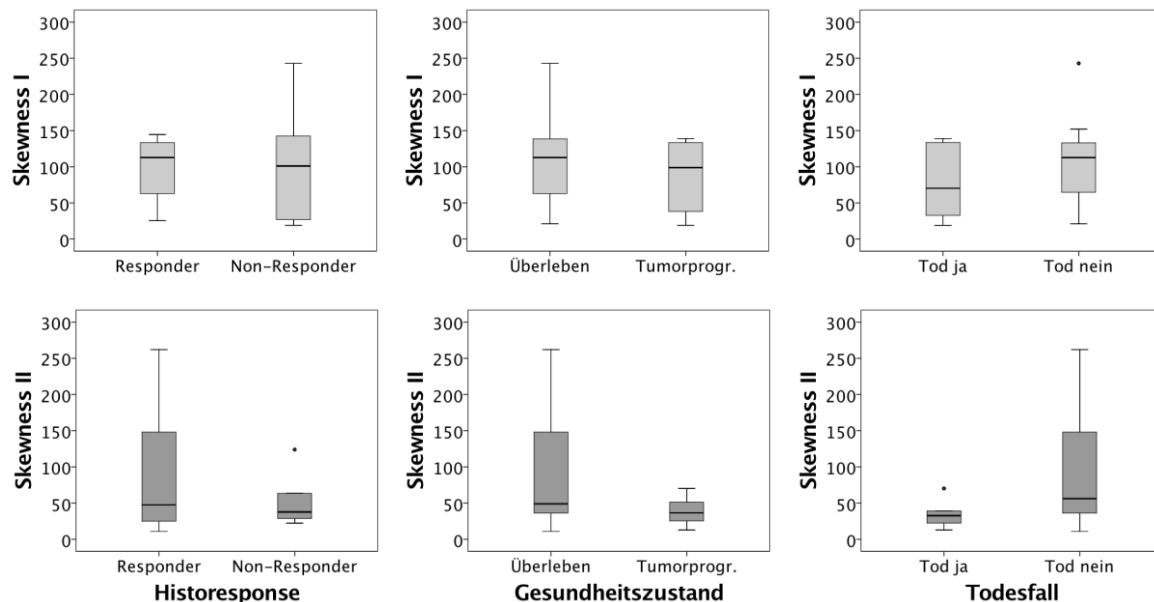


Abb. 23 Box-Whisker-Plots Skewness I und II in Gruppen

Für Skewness I und II konnten in den Untergruppen keine deutlichen Unterschiede aufgezeigt werden.

Quelle: eigene Darstellung.

Δ Skewness (I-II)	
Historesponse:	p = 1,00
Gesundheitszustand:	p = 0,65
Todesfall:	p = 0,44

Abb. 24 P-Werte Δ Skewness (I-II)

Die Abbildung links zeigt die p-Werte der Differenz von Skewness I und II (Δ Skewness (I-II)) in den jeweiligen Gruppen.

Keine signifikanten p-Werte.

Quelle: eigene Darstellung.

Die Unterschiede innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ waren weder für Skewness I, Skewness II, noch für die Differenz von Skewness I und II (Δ Skewness (I-II)) signifikant.

4.3.3 Die Wölbung (Kurtosis)

Die Wölbung (Kurtosis) einer Verteilung gibt an wie steil oder flach eine Kurve ansteigt [70] und beschreibt damit als Texturparameter der ersten Ordnung die Ebenheitsabweichung der Histogramm-Kurve [65]. Beträgt die Kurtosis den Wert drei, so verhält es sich wie eine Normalverteilung. Ist der Kurtosis-Wert größer als drei, so ist die Kurve spitzer als eine Normalverteilung. Die Werte konzentrieren sich dabei um den Median. Dahingegen stellt sich die Kurve flacher als eine normal verteilte Kurve bei Kurtosis-Werten von kleiner als drei dar. Die Werte verteilen sich dabei breit verteilt um den Median. [62]

Ebenfalls wie bei Skewness konnten nicht für alle Patienten Kurtosis-Parameter erhoben werden. Dies betraf vier Patienten für Kurtosis I und bei elf Patienten für Kurtosis II. Die Werte für Kurtosis I (n=23 statt n=27) zeigten einen Mittelwert von 10,13, einen Median von 11,27, ein Minimum von 4,64 und ein Maximum von 15,59. Die Werte für Kurtosis II (n=16 statt n=27) waren: Mittelwert 8,05, Median 7,05, Minimum 3,65 und Maximum 16,19. Dabei unterschieden sich die Werte von Kurtosis I mit Kurtosis II bei einem p=0,152 nicht signifikant.

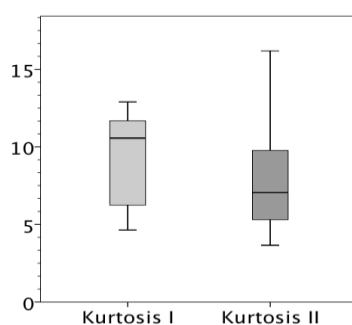


Abb. 25 Box-Whisker-Plots Kurtosis I und II

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Werte des Wölbungsparameters mit einem dazugehörigen nicht signifikanten Unterschied von p=0,152.

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 13 Werteaufstellung Kurtosis I und II in Gruppen

Kurtosis I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	10,51	11,27	2,59	9,07 - 11,94	0,38
	Non-Resp.	9,42	10,05	3,87	6,18 - 12,65	
Gesundheitsz.	Überleben	10,34	11,27	2,88	8,74 - 11,94	0,63
	Tumorprogr.	9,73	10,70	3,52	6,79 - 12,67	
Todesfall	Tod ja	8,49	8,24	2,93	5,42 - 11,57	0,16
	Tod nein	10,70	11,27	2,96	9,18 - 12,23	

Kurtosis II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	8,64	7,52	4,27	5,58 - 11,69	0,59
	Non-Resp.	7,06	6,32	2,22	4,73 - 9,40	
Gesundheitsz.	Überleben	9,32	7,13	4,27	6,04 - 12,61	0,27
	Tumorprogr.	6,40	6,28	1,77	4,77 - 8,04	
Todesfall	Tod ja	6,14	5,84	1,78	4,27 - 8,01	0,16
	Tod nein	9,19	7,55	4,05	6,29 - 12,09	

Für den Parameter Kurtosis zu den Zeitpunkten I und II konnten keine signifikanten Unterschiede in den Untergruppen aufgezeigt werden.

Quelle: eigene Darstellung.

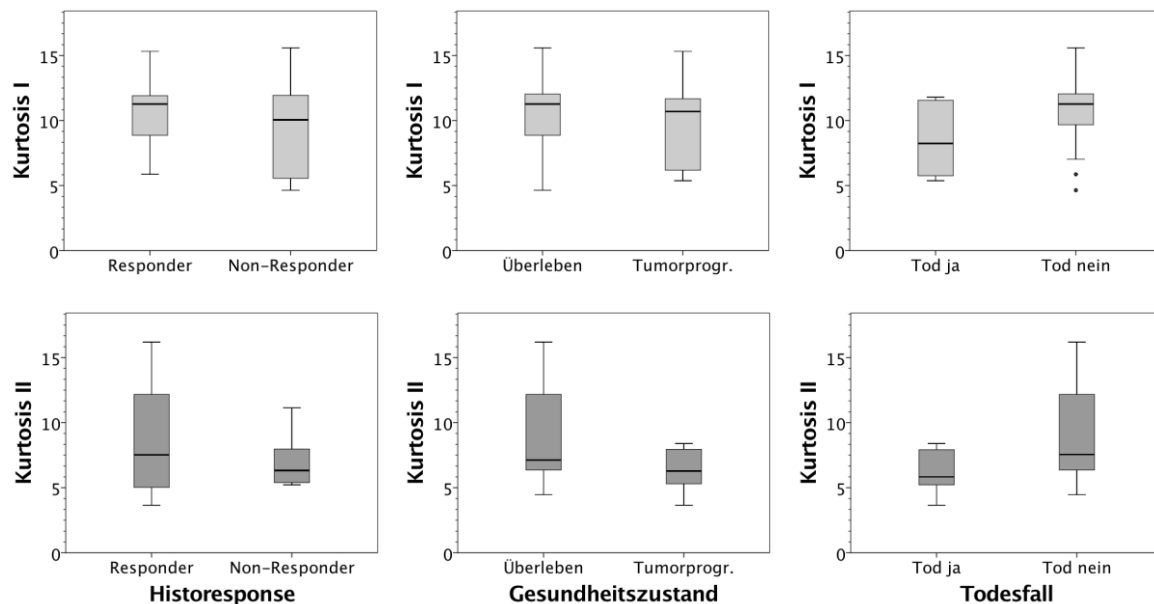


Abb. 26 Box-Whisker-Plots Kurtosis I und II in Gruppen

In der Abbildung wird veranschaulicht, dass keine signifikanten Unterschiede der Kurtosis-Werte I und II in den Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ oder ‚Todesfall‘ nachweisbar waren.

Quelle: eigene Darstellung.

Δ Kurtosis (I-II)	
Historeponse:	$p = 0,85$
Gesundheitszustand:	$p = 0,61$
Todesfall:	$p = 0,23$

Abb. 27 P-Werte Δ Kurtosis (I-II)

Die Abbildung links zeigt die p-Werte der Differenz von Wölbung I und II (Δ Kurtosis (I-II)) in den jeweiligen Gruppen. Es konnten keine signifikanten p-Werte nachgewiesen werden.

Quelle: eigene Darstellung.

Die vorangegangenen Abbildungen und Tabellen zeigen, dass kein relevanter Unterschied für Kurtosis I und II innerhalb der Gruppen ‚Historeponse‘, ‚Todesfall‘ und ‚Gesundheitszustand‘ nachgewiesen werden konnte. Ebenso konnte kein Unterschied in der Differenz von Kurtosis I und II (Δ Kurtosis (I-II)) gezeigt werden.

4.4 Vergleichende Parameter

4.4.1 Der Standardized-Uptake-Value (SUV)

Der Standardized-Uptake-Value (SUV) – Wert beschreibt semiquantitativ die Radioaktivitätsanreicherung einer Substanz in einer bestimmten Region. Der Normbereich der SUV-Werte beträgt ungefähr 1,0 bis 2,0. Deutlich höhere Werte als 2,0 können für ein Gewebe mit hohem Glucosestoffwechsel sprechen und auf einen Tumor hinweisen. Der Wert errechnet sich aus dem Produkt der Aktivitätskonzentration und der Masse der Region, dividiert durch die applizierte Aktivität. In Regionen mit hoher Anreicherung der Fluordesoxyglucose entsteht ein höherer SUV-Wert als an denen mit geringer Anreicherung. Bei Läsionen, die kleiner als 1 cm sind, könne die Aktivitätskonzentration nur ungenau und damit auch der SUV-Wert nicht korrekt bestimmt werden. [71, 72]

4.4.1.1 Der mittlere Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean})

Der Mittelwert des mittleren Standardized-Uptake-Value zum Zeitpunkt I ($SUV_{\text{mean I}}$) lag bei 5,49, der Median bei 5,30, und die Spanne reichte von 2,84 bis 9,70. Der Mittelwert der $SUV_{\text{mean II}}$ -Werte betrug 3,22, der Median 3,11, das Minimum 2,21 und das Maximum 6,43. Bei einem p-Wert von $< 0,001$ ($p=0,000006$) konnte eine Signifikanz zwischen $SUV_{\text{mean I}}$ und $SUV_{\text{mean II}}$ detektiert werden.

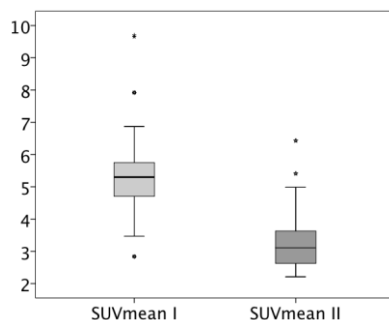


Abb. 28 Box-Whisker-Plots $SUV_{\text{mean I}}$ und II

Signifikanter Unterschied mit $p=0,000006$ zwischen den SUV_{mean} Werten zum Zeitpunkt I und Zeitpunkt II.

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 14 Werteaufstellung SUV_{mean} I und II in Gruppen

SUV_{mean} I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	5,26	5,03	1,60	4,49 - 6,03	0,14
	Non-Resp.	6,03	5,59	1,67	4,63 - 7,42	
Gesundheitsz.	Überleben	5,43	5,30	1,49	4,71 - 6,15	0,83
	Tumorprogr.	5,63	5,32	2,01	3,94 - 7,31	
Todesfall	Tod ja	4,75	5,03	1,10	3,59 - 5,90	0,29
	Tod nein	5,70	5,33	1,71	4,92 - 6,48	

SUV_{mean} II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	3,22	2,95	1,10	2,69 - 3,75	0,12
	Non-Resp.	3,56	3,49	0,81	2,89 - 4,24	
Gesundheitsz.	Überleben	3,29	3,11	0,91	2,85 - 3,72	0,92
	Tumorprogr.	3,40	3,01	1,32	2,30 - 4,51	
Todesfall	Tod ja	2,85	2,70	0,47	2,36 - 3,33	0,29
	Tod nein	3,46	3,15	1,10	2,95 - 3,96	

Es zeigten sich weder für SUV_{mean} I noch für SUV_{mean} II signifikanten p-Werte in den Untergruppen.

Quelle: eigene Darstellung.

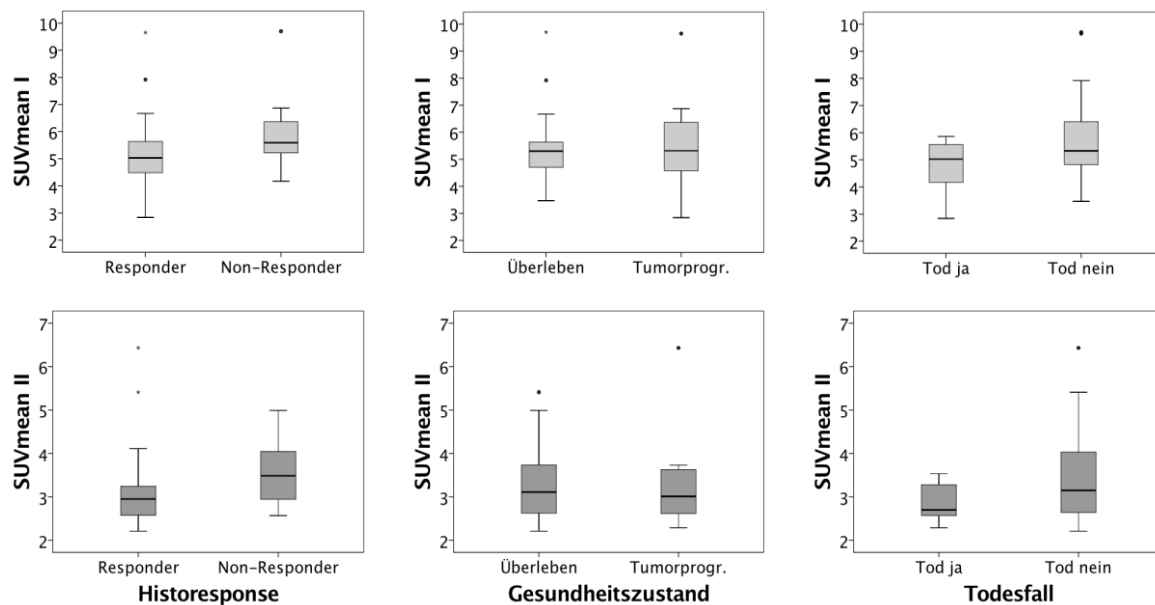


Abb. 29 Box-Whisker-Plots SUV_{mean} I und II in Gruppen

Die Darstellungen der SUV_{mean} -Werte zu den Zeitpunkten I (prätherapeutisch) und II (frühtherapeutisch) wiesen aus Übersichtsgründen unterschiedliche Skalen auf der y-Achse auf.

Quelle: eigene Darstellung.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ für die Werte $SUV_{\text{mean I}}$ und $SUV_{\text{mean II}}$ gefunden.

$\Delta SUV_{\text{mean (I-II)}}$	
Historesponse:	p = 0,60
Gesundheitszustand:	p = 0,83
Todesfall:	p = 0,60

Abb. 30 P-Werte $\Delta SUV_{\text{mean (I-II)}}$

Es konnten keine signifikanten p-Werte aufgezeigt werden.

Quelle: eigene Darstellung.

Ebenfalls konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Tumorprogression‘ für die Differenzen von $SUV_{\text{mean I}}$ und $SUV_{\text{mean II}}$ ($\Delta SUV_{\text{mean (I-II)}}$) nachgewiesen werden.

4.4.1.2 Der maximale Standardized-Uptake-Value (SUV_{max})

Der Mittelwert der $SUV_{\text{max I}}$ -Werte lag bei 14,49, der Median bei 14,06, der Minimum bei 4,81 und das Maximum bei 27,45. Für die $SUV_{\text{max II}}$ -Werte galt ein Mittelwert von 8,02, ein Median von 7,71, ein Minimum von 4,22 und ein Maximum von 13,94. Bei einem p-Wert von $< 0,001$ ($p=0,000006$) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen $SUV_{\text{max I}}$ und $SUV_{\text{max II}}$ aufgezeigt werden.

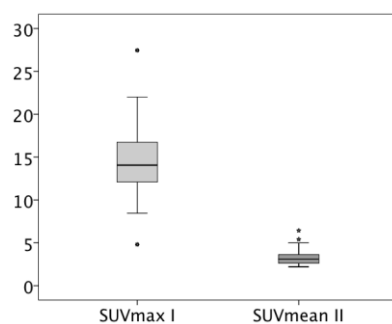


Abb. 31 Box-Whisker-Plots $SUV_{\text{max I}}$ und II

Deutlich signifikanter Unterschied mit $p=0,000006$ zwischen den SUV_{max} -Werten zum Zeitpunkt I im Vergleich zu den SUV_{max} -Werten zum Zeitpunkt II.

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 15 Werteaufstellung SUV_{max} I und II in Gruppen

SUV _{max} I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	14,64	14,19	5,30	12,08 - 17,20	0,87
	Non-Resp.	14,13	13,18	2,88	11,72 - 16,54	
Gesundheitsz.	Überleben	14,71	14,77	3,90	12,83 - 16,59	0,43
	Tumorprogr.	13,95	12,73	6,41	8,59 - 19,32	
Todesfall	Tod ja	11,82	12,17	3,95	7,67 - 15,96	0,12
	Tod nein	15,25	14,77	4,65	13,13 - 17,37	

SUV _{max} II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenz- intervall	p-Wert
Historesponse	Responder	7,48	7,53	2,51	6,27 - 8,69	0,08
	Non-Resp.	9,30	8,19	2,60	7,12 - 11,48	
Gesundheitsz.	Überleben	7,94	7,71	2,76	6,61 - 9,27	0,71
	Tumorprogr.	8,22	7,82	2,43	6,18 - 10,25	
Todesfall	Tod ja	7,11	7,55	1,18	5,88 - 8,35	0,45
	Tod nein	8,28	7,86	2,88	6,97 - 9,59	

Es zeigten sich keine signifikanten p-Werte.

Quelle: eigene Darstellung.

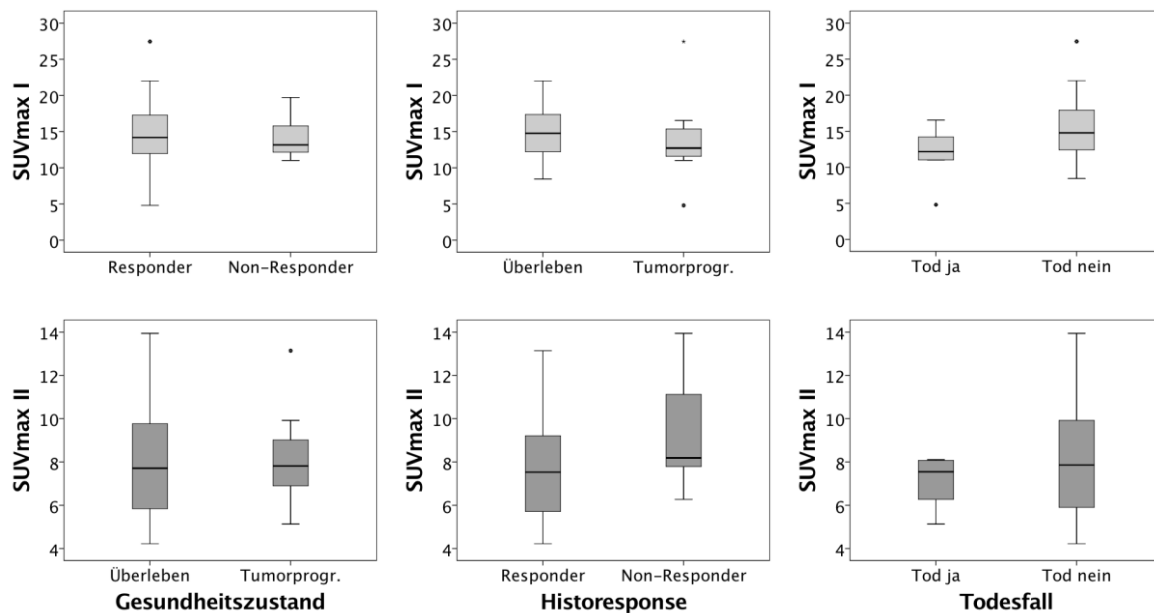


Abb. 32 Box-Whisker-Plots SUV_{max} I und II in Gruppen

In der Abbildung ist zu beachten, dass es sich aus Übersichtsgründen auf der y-Achse von SUV_{max} I und SUV_{max} II um unterschiedliche Skalen handelt.

Quelle: eigene Darstellung.

$\Delta \text{SUV}_{\max} \text{ (I-II)}$	
Historesponse:	$p = 0,14$
Gesundheitszustand:	$p = 0,43$
Todesfall:	$p = 0,24$

Abb. 33 P-Werte $\Delta \text{SUV}_{\max} \text{ (I-II)}$

Es zeigten sich keine signifikanten p-Werte.

Quelle: eigene Darstellung.

Innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ konnten jedoch bei $\text{SUV}_{\max} \text{ I}$ und $\text{SUV}_{\max} \text{ II}$ und auch bei den Differenzen von $\text{SUV}_{\max} \text{ I}$ und $\text{SUV}_{\max} \text{ II}$ ($\Delta \text{SUV}_{\max} \text{ (I-II)}$) keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

4.4.3 Der maximale Durchmesser

Der maximale Durchmesser des Tumors wurde, wie auch das Tumolvolumen, aus den manuell gesetzten ROIs (Regions of Interest) berechnet. Für den maximalen Durchmesser zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (max. Durchmesser I) ergab sich ein Mittelwert von 47,44 mm, ein Median von 47,38 mm und die Spanne betrug 24,21 mm bis 83,67 mm. Für den maximalen Durchmesser zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (max. Durchmesser II) galt ein Mittelwert von 45,70 mm, ein Median von 40,36 mm und eine Spanne von 26,86 mm bis 89,70 mm. Die Werte des max. Durchmessers I und des max. Durchmessers II unterschieden sich bei einem p-Wert von 0,378 nicht signifikant.

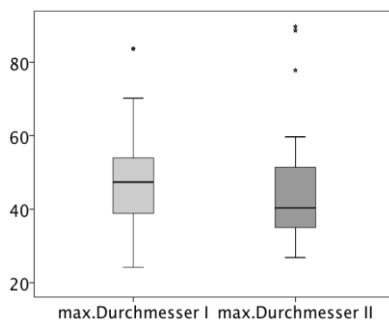


Abb. 34 Box-Whisker-Plots maximaler Durchmesser I und II

Kein signifikanter Unterschied ($p=0,378$).

Quelle: eigene Darstellung.

Die Tabelle 16 zeigt hinsichtlich des maximalen Durchmessers zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (max. Durchmesser II) signifikante Unterschiede innerhalb aller drei Gruppen ‚Historesponse‘ ($p=0,026$), ‚Gesundheitszustand‘ ($p=0,011$) und ‚Todesfall‘ ($p=0,017$).

Tabelle 16 Werteaufstellung maximaler Durchmesser I und II in Gruppen

max. Durchmesser I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	44,79	40,70	12,81	38,62 - 50,97	0,14
	Non-Resp.	53,73	51,76	14,14	41,91 - 65,55	
Gesundheitsz.	Überleben	45,17	42,74	11,91	39,43 - 50,01	0,37
	Tumorprogr.	52,83	52,99	16,56	38,98 - 66,68	
Todesfall	Tod ja	49,88	45,46	18,50	30,46 - 69,29	0,91
	Tod nein	46,75	47,38	12,34	41,13 - 52,36	

max. Durchmesser II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	40,87	36,94	12,65	34,77 - 46,96	0,026*
	Non-Resp.	57,20	49,94	20,93	39,70 - 74,70	
Gesundheitsz.	Überleben	40,23	37,50	11,85	34,52 - 45,94	0,011*
	Tumorprogr.	58,71	54,97	20,69	41,41 - 76,01	
Todesfall	Tod ja	57,40	54,97	17,27	39,27 - 75,52	0,017*
	Tod nein	42,36	37,50	15,65	35,24 - 49,49	

Die Tabelle zeigt hinsichtlich des maximalen Durchmessers zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (max. Durchmesser II) signifikante Unterschiede innerhalb aller drei Gruppen ‚Historesponse‘ (p=0,026), ‚Gesundheitszustand‘ (p=0,011) und ‚Todesfall‘ (p=0,017). Zur besseren Lesbarkeit wurde auf die Einheit des Tumordurchmessers [mm] verzichtet.

Quelle: eigene Darstellung.

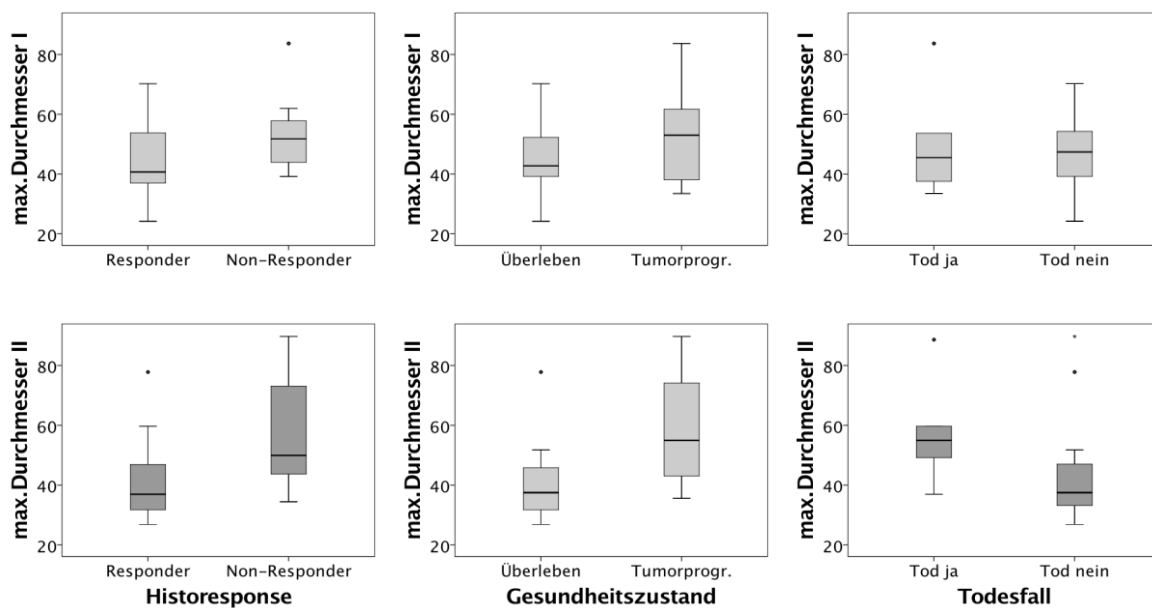


Abb. 35 Box-Whisker-Plots maximaler Durchmesser I und II in Gruppen

Quelle: eigene Darstellung.

Zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs ergaben sich für den maximalen Durchmesser (I) keine signifikanten Unterschiede. Dahingegen gab es innerhalb der drei Gruppen ‚Histroresponse‘ (p=0,026), ‚Gesundheitszustand‘ (p=0,011) und ‚Tumorvolumen‘ (p=0,017) signifikante Unterschiede bezüglich des maximalen Durchmessers zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs (max. Durchmesser II).

Δ max. Durchmesser (I-II)	
Histroresponse:	p = 0,14
Gesundheitszustand:	p = 0,038*
Todesfall:	p = 0,023*
<hr/>	
*signifikant	

Abb. 36 P-Werte Δ maximaler Durchmesser (I-II)

Die Abbildung zeigt für die Differenzwerte des maximalen Durchmessers zwischen Zeitpunkt I (prätherapeutisch) und Zeitpunkt II (frühtherapeutisch) (Δ max. Durchmesser (I-II)) in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘ (p=0,038) und in der Gruppe ‚Todesfall‘ (p=0,023) signifikante Unterschiede.

Quelle: eigene Darstellung.

Für die Differenzen des maximalen Durchmessers I und des maximalen Durchmessers II (Δ max. Durchmesser (I-II)) ergaben sich in den Gruppen ‚Gesundheitszustand‘ (p=0,038) und ‚Todesfall‘ (p=0,023) signifikante Unterschiede.

4.4.4 Das Tumorvolumen (Volumen)

Das Tumorvolumen wurde aus den manuell gesetzten ROI-Markierungen in der Einheit cm³ berechnet. Bei 17 Patienten (63 Prozent der Patienten) verkleinerte sich das Tumorvolumen unter neoadjuvanter Radiochemotherapie. Bei den Tumorkläsionen der restlichen zehn Patienten (37 Prozent) war eine Vergrößerung des Tumorvolumens zu detektieren.

Folgende Werte wurden für das Volumen zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Volumen I) ermittelt: Mittelwert 40,64 cm³, Median 39,21 cm³, Minimum 8,87 cm³ und Maximum von 185,58 cm³.

Für das Volumen des frühtherapeutischen PET/CTs (Volumen II) ergab es den Mittelwert von 38,84 cm³, den Median von 39,21 cm³, das Minimum von 3,52 cm³ und das Maximum von 195,58 cm³.

Die ermittelten Volumina zu den Zeitpunkten I und II unterschieden nicht signifikant (p=0,095).

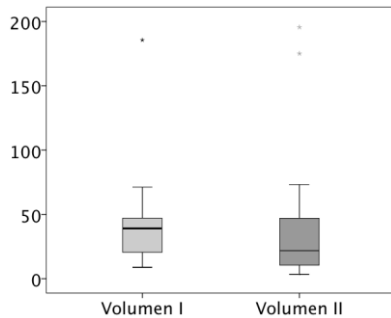


Abb. 37 Box-Whisker-Plots Volumen I und II

Kein signifikanter Unterschied ($p=0,095$).

Quelle: eigene Darstellung.

Es konnten jedoch signifikante Unterschiede für das Volumen zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CT (Volumen I) hinsichtlich der ‚Historesponse‘ ($p=0,044$) gezeigt werden. Es waren sogar innerhalb aller Gruppen ‚Historesponse‘ ($p=0,006$), ‚Gesundheitszustand‘ ($p=0,026$) und ‚Todesfall‘ ($p=0,027$) die Werte für Volumen II (Volumen zum Zeitpunkt des frühtherapeutischen PET/CTs) signifikant. Dies wird in Tabelle Tabelle 17 veranschaulicht.

Tabelle 17 Wertaufstellung Volumen I und II in Gruppen

Volumen I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	31,43	24,78	16,54	23,46 - 39,40	0,044*
	Non-Resp.	62,52	44,07	51,19	19,72 - 105,32	
Gesundheitsz.	Überleben	32,57	35,06	15,65	25,02 - 104,63	0,11
	Tumorprogr.	59,81	41,47	53,61	14,98 - 104,63	
Todesfall	Tod ja	63,53	41,47	62,62	(-2,19)** - 129,25	0,27
	Tod nein	34,10	36,89	15,91	26,86 - 41,34	

Volumen II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	27,72	14,64	38,54	9,14 - 46,29	0,006*
	Non-Resp.	65,25	54,91	56,32	18,16 - 112,34	
Gesundheitsz.	Überleben	28,79	21,68	38,80	10,09 - 47,49	0,026*
	Tumorprogr.	62,69	54,91	57,70	14,46 - 110,93	
Todesfall	Tod ja	70,26	54,91	63,73	3,38 - 137,15	0,027*
	Tod nein	29,86	21,68	38,04	12,54 - 47,17	

In der Tabelle ist zu sehen, dass sich für die Werte Volumen I innerhalb der Gruppe ‚Historesponse‘ und die Werte Volumen II innerhalb jeder aller Gruppen signifikante Unterschiede ergaben. Zur besseren Lesbarkeit wurde auf die Einheit des Volumens [cm^3] in der Tabelle verzichtet.

Quelle: eigene Darstellung.

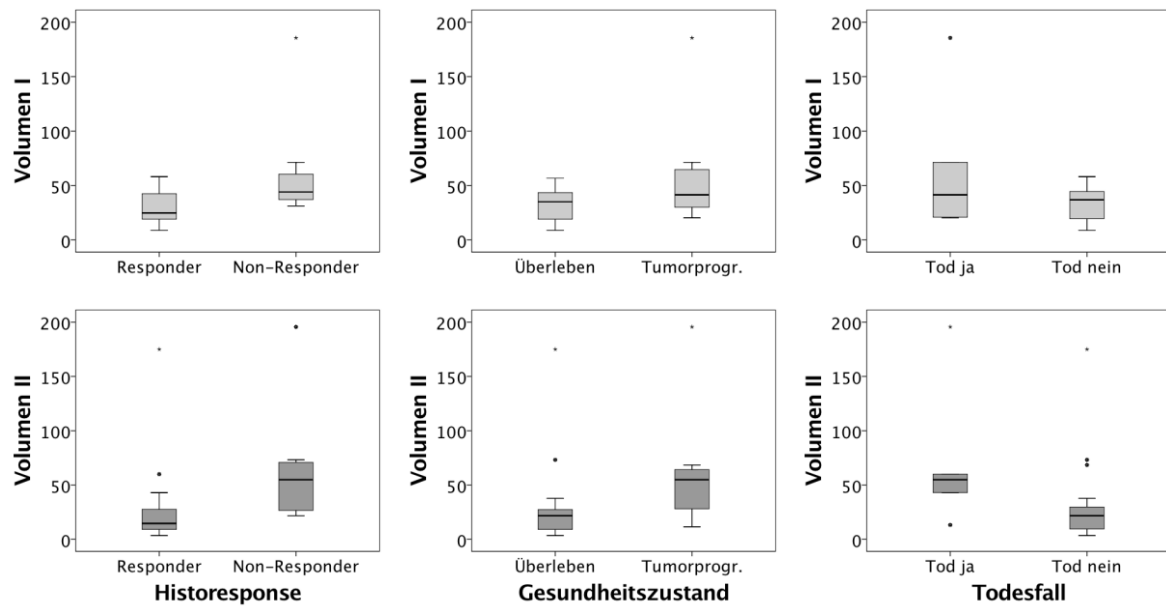


Abb. 38 Box-Whisker-Plots Volumen I und II in Gruppen

Quelle: eigene Darstellung.

Δ Volumen (I-II)	
Historeponse:	p = 0,21
Gesundheitszustand:	p = 0,09
Todesfall:	p = 0,06

Abb. 39 P-Werte Δ Volumen (I-II)

Es zeigten sich keine signifikanten p-Werte.

Quelle: eigene Darstellung.

Dahingegen gab es keine signifikanten Unterschiede für die Volumendifferenzen zwischen den Zeitpunkten I (prätherapeutisch) und II (frühtherapeutisch) (Δ Volumen (I-II)).

4.4.5 Die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion (TLG)

Die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion (Total Lesion Glycolysis, TLG) wurde manuell aus dem Produkt des mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}) und des Tumorumfanges (Volumen) berechnet. Dabei betrug für die TLG zum Zeitpunkt I (prätherapeutisch) der Mittelwert 230,94 g, der Median 183,55 g, das Minimum 30,78 g und das Maximum 1087,52 g. Für die TLG Zeitpunkt II (frühtherapeutisch) ergab es einen Mittelwert 123,96 g, einen Median von 74,24 g, ein Minimum von 14,87 g und ein Maximum von 690,40 g. Die Unterschiede zwischen TLG I und TLG II waren mit einem $p < 0,001$ ($p = 0,000286$) signifikant.

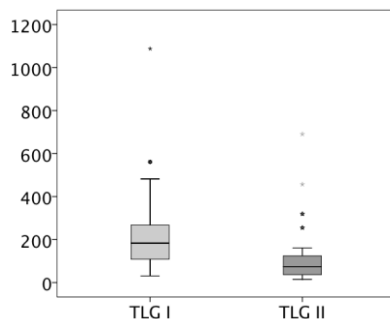


Abb. 40 Box-Whisker-Plots TLG I und II

Deutlich signifikanter Unterschied mit $p = 0,000286$ zwischen den TLG-Werten zum Zeitpunkt I im Vergleich zu den TLG-Werten zum Zeitpunkt II.

Quelle: eigene Darstellung.

In der nachfolgenden Tabelle 18 und in der Abbildung

Abb. 41 ist zu sehen, dass jeweils für TLG I innerhalb der Gruppe ‚Historesponse‘ ($p = 0,019$), als auch für TLG II innerhalb aller Gruppen ‚Historesponse‘ ($p = 0,003$), ‚Gesundheitszustand‘ ($p = 0,013$) und ‚Todesfall‘ ($p = 0,031$) signifikante Unterschiede bestanden

Tabelle 18 Werteaufstellung TLG I und II in Gruppen

TLG I	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	169,74	124,91	123,22	110,36 - 229,13	0,019*
	Non-Resp.	376,29	253,04	308,27	118,57 - 634,02	
Gesundheitsz.	Überleben	177,86	161,59	106,50	126,52 - 229,19	0,17
	Tumorprogr.	357,03	234,05	336,75	75,50 - 638,56	
Todesfall	Tod ja	337,69	190,60	385,26	(-66,62)** - 741,99	0,68
	Tod nein	200,45	183,55	132,04	140,34 - 260,55	

TLG II	Gruppe	Mittelwert	Median	SD	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Historesponse	Responder	79,22	55,08	98,55	31,72 - 126,72	0,003*
	Non-Resp.	230,20	146,13	203,74	59,87 - 400,54	
Gesundheitsz.	Überleben	91,56	67,04	111,80	37,68 - 145,45	0,013*
	Tumorprogr.	200,90	134,18	207,51	27,42 - 374,38	
Todesfall	Tod ja	212,95	134,18	237,30	(-36,08)** - 461,97	0,031*
	Tod nein	98,53	70,06	112,04	47,53 - 149,54	

In der Tabelle wird gezeigt dass für TLG I als auch für TLG II signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen vorhanden waren. Zu beachten ist dabei, dass die Konfidenzintervalle, die mit ** markiert sind, negative Werte beinhalteten. Gedeutet wird dies so, dass das Konfidenzintervall in der Untergruppe ‚Tod ja‘ aus der Gruppe ‚Todesfall‘ den Wert null enthält. Zur besseren Lesbarkeit wurde auf die Einheit der TLG [g] in der Tabelle verzichtet.

Quelle: eigene Darstellung.

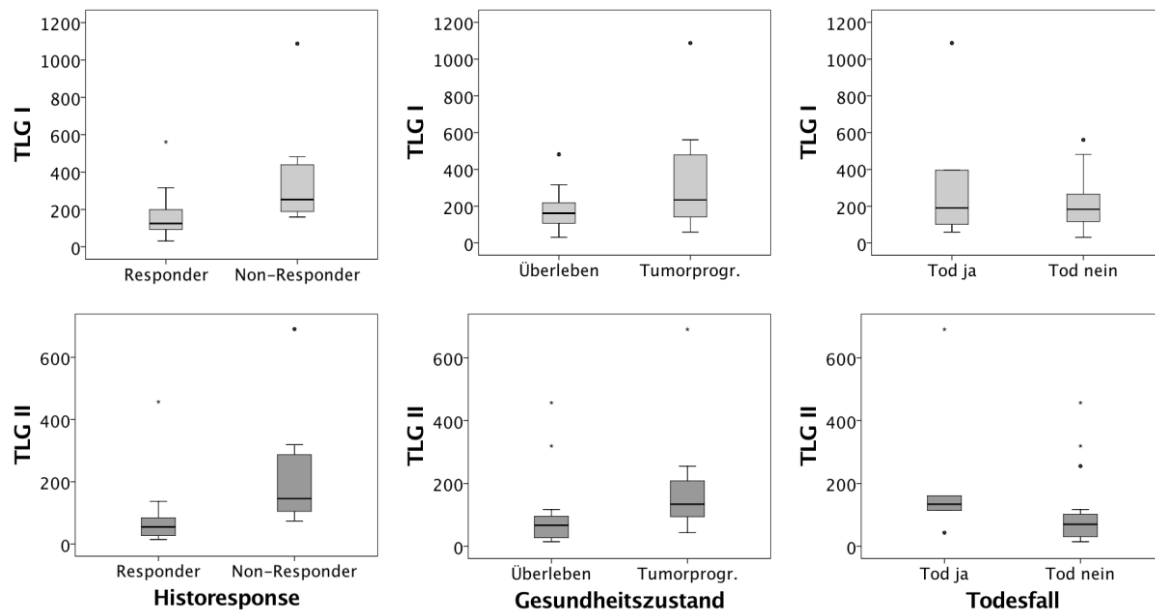


Abb. 41 Box-Whisker-Plots TLG I und II in Gruppen

In der Abbildung sei die unterschiedliche Skalierung auf der y-Achse für TLG I und TLG II zu beachten.

Quelle: eigene Darstellung.

Δ TLG (I-II)	
Historesponse:	p = 0,43
Gesundheitszustand:	p = 0,96
Todesfall:	p = 0,82

Abb. 42 P-Werte Δ TLG (I-II)

Keine signifikanten p-Werte.

Quelle: eigene Darstellung.

Innerhalb der Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ ergaben sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Differenzen der TLG zwischen Zeitpunkt I und II (Δ TLG (I-II)).

4.5 Korrelationen

Um zu testen, ob eine Korrelation zwischen einem der drei Tumorheterogenitätsparametern (COV, Skewness und Kurtosis) und einem der Tumorgrößenparameter (Tumorvolumen und maximaler Durchmesser des Tumors) bestand, wurden jeweils Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Dies erfolgte zum einen für die Werte zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Zeitpunkt I) und zum anderen für die Differenzwerte zwischen dem Zeitpunkt I (prätherapeutisch) und Zeitpunkt II (frühtherapeutisch), die als Δ ‚Parameter‘ (II-I) gekennzeichnet wurden.

Mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde getestet, ob eine lineare Korrelation zwischen zwei metrischen Variablen (ein Tumorheterogenitätsparameter und ein Parameter der Tumorgröße) bestand. Die Stärke und Richtung der Korrelation wurde mit dem Korrelationskoeffizienten ‚r‘ angegeben, wobei die r-Werte zwischen -1 und +1 betragen. Je mehr sich der Korrelationskoeffizient dem Wert null nähert, umso weniger ist eine Korrelation zwischen beiden Variablen aufzuzeigen. Als positive Korrelation bezeichnet man eine solche Korrelation, dessen Korrelationskoeffizient ‚r‘ positive Werte aufweist. Bei einem positiven r-Wert verhalten sich also beide Variablen gleich. Höhere Werte einer Variablen sind mit höheren Werten der anderen Variable assoziiert. Eine negative Korrelation besteht, wenn der Korrelationskoeffizient ‚r‘ einen negativen Wert beträgt. Die Variablen verhalten sich umgekehrt zueinander. Je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten ‚r‘ ist, d.h. umso näher ‚r‘ an dem Wert -1 oder +1 liegt, desto mehr kann die Ausprägung einer Variable durch die jeweils andere geschätzt werden. [114, 119, 120]

In Tabelle 19 wird die Stärke des Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Ein weiteres Maß für die Korrelation war das Bestimmtheitsmaß R^2 , das sich aus dem Produkt des Korrelationskoeffizienten ‚r‘ berechnete ($R^2 = r \cdot r$ bzw. $|r| = \sqrt{R^2}$) und dessen Werte 0 bis +1 betragen können. R^2 ist ein Maß dafür, welcher Anteil der Varianz der einen Variable durch die jeweils andere erklärbar ist. Je höher der Wert des Bestimmtheitsmaßes R^2 , desto stärker die Korrelation. [114, 119, 120]

Tabelle 19 Bedeutung des Korrelationskoeffizienten r

Korrelationskoeffizient 'r'	Stärke und Richtung der Korrelation
-1,0	absolut negativ (-----)
> -1,0 bis ≤ -0,8	hoch negativ (----)
> -0,8 bis ≤ -0,5	mäßig negativ (---)
> -0,5 bis ≤ -0,2	schwach negativ (--)
> -0,2 bis < 0,0	kaum negativ (-)
0,0	keine
> 0,0 bis ≤ 0,2	kaum positiv (+)
> 0,2 bis ≤ 0,5	schwach positiv (++)
> 0,5 bis ≤ 0,8	mäßig positiv (+++)
> 0,8 bis < 1,0	hoch positiv (++++)
1,0	absolut positiv (+++++)

In der Tabelle ist die Stärke und Richtung der Korrelation nach Pearson in Abhängigkeit des Korrelationskoeffizienten ‚r‘ angegeben. Ein negatives Vorzeichen steht für eine negative Korrelation (die Werte der beiden Variablen verhalten sich umgekehrt zueinander), ein positives Vorzeichen steht für eine positive Korrelation (die Werte der beiden Variablen verhalten sich gleichermaßen).

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [120].

4.5.1 Korrelationen mit dem Tumolvolumen

In Tabelle 20 ist der Korrelationskoeffizient zwischen den Tumorheterogenitätsparametern (COV, Skewness und Kurtosis) und dem Tumolvolumen (Volumen) zu dem Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Zeitpunkt I) und zwischen den Zeitpunkten I (prätherapeutisch) und II (frühtherapeutisch) (Differenz der Parameter Δ II-I) dargestellt.

Tabelle 20 Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Volumen und Heterogenitätsparametern

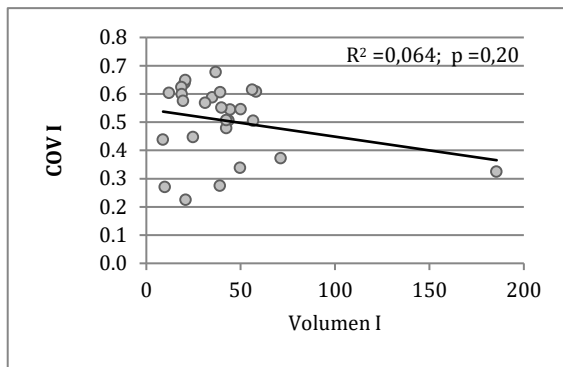
Heterogenitätsparameter	Korrelationskoeffizient	Zeitpunkt I	Differenz Zeitpunkte Δ II-I	Korrelationsstärke mit Volumen
COV	r	-0,25	0,25	schwach (I und Δ II-I)
Skewness	r	-0,12	-0,17	kaum (I und Δ II-I)
Kurtosis	r	0,00	0,26	keine (I) und schwach (Δ II-I)

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der getesteten Pearson-Korrelation des Volumens mit den einzelnen Heterogenitätsparametern COV, Skewness und Kurtosis. Dabei ist der Korrelationskoeffizient ‚r‘ zu dem Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Zeitpunkt I), und zwischen dem Zeitpunkt des prätherapeutischen (I) und des frühtherapeutischen (II) PET/CTs (Differenz der Parameter Δ II-I) angegeben. Im Anschluss erfolgte eine Bewertung der Korrelationsstärke. Zusammenfassend war keine hohe Korrelation zwischen den Tumorheterogenitätsparametern und dem Tumolvolumen nachzuweisen.

Quelle: eigene Darstellung.

Es ließen sich demnach nur schwache Korrelationen zwischen dem Tumolvolumen und den Heterogenitätsparametern COV, Skewness und Kurtosis zu dem Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (I) und zwischen dem Zeitpunkt des prätherapeutischen und frühtherapeutischen PET/CTs (Δ II-I) nachweisen. Es zeigten sich auch in der Darstellung des Bestimmtheitsmaßes R^2 keine hohen Korrelationen sowie keine signifikanten p-Werte zwischen Tumolvolumen und den Tumorheterogenitätsparametern COV, Skewness und Kurtosis. In den nachfolgenden Streudiagrammen ist dies grafisch dargestellt und mittels Bestimmtheitsmaß R^2 und p-Wert beschrieben.

a) Zeitpunkt I



b) Δ zwischen Zeitpunkten I und II

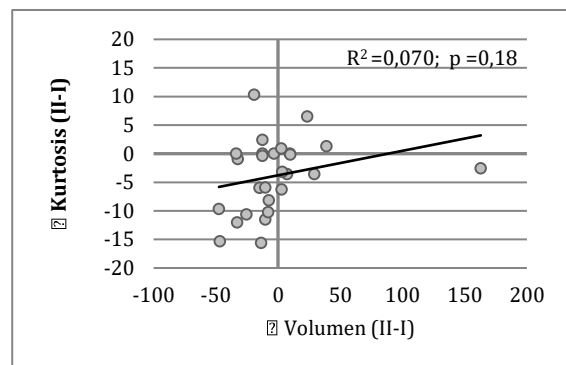
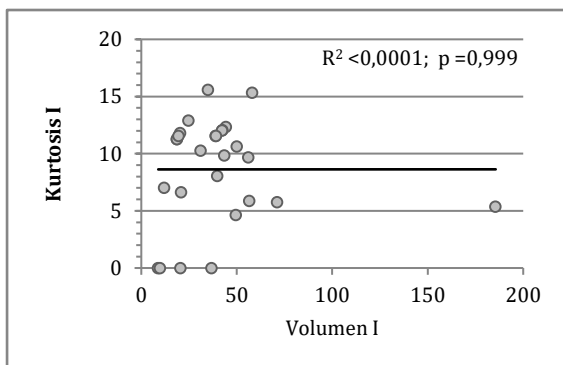
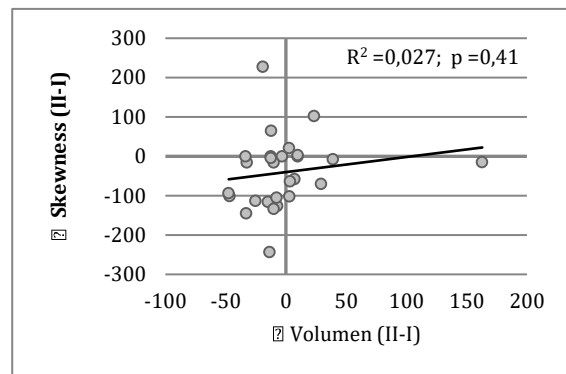
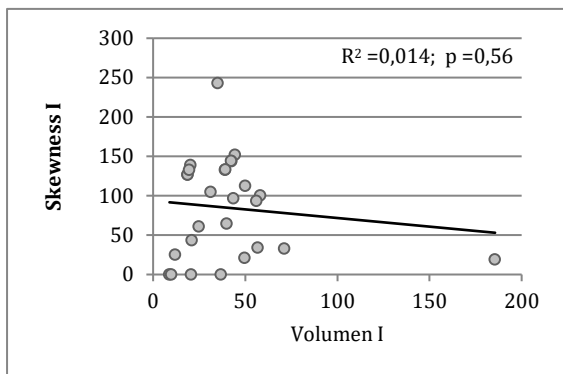
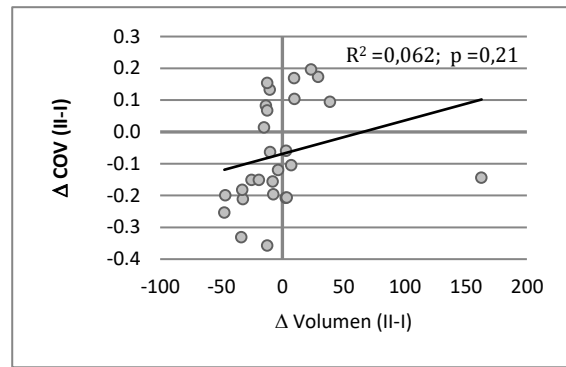


Abb. 43 a-b) Streudiagramme zwischen Volumen und Heterogenitätsparametern zum Zeitpunkt I und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I)

In der Abbildung ist jeweils ein Streudiagramm mit dazugehöriger Regressionsgerade und Bestimmtheitsmaß R^2 und p-Wert angegeben. **a)** zum Zeitpunkt I (prätherapeutisch) und **b)** für die Differenzwerte der Parameter zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I) (zwischen prä- und frühtherapeutisch). Von oben nach unten sind die Korrelationen des Volumens mit den Tumorheterogenitätsparametern COV (Variationskoeffizient), Skewness (Schiefe) und Kurtosis (Wölbung) dargestellt. Zum Teil wurden aus Übersichtsgründen unterschiedliche Skalen auf den y-Achsen verwendet. Wie bereits in der vorangegangenen Tabelle dargestellt, sind keine hohen Korrelationen zwischen Tumorzvolumen und den Heterogenitätsparametern und keine signifikanten p-Werte erkennbar.

Quelle: eigene Darstellung.

4.5.2 Korrelationen mit dem maximalen Durchmesser des Tumors

Des Weiteren wurden Korrelationsanalysen nach Pearson zwischen dem maximalen Durchmesser des Tumors und den Tumorheterogenitätsparametern (COV, Skewness und Kurtosis) durchgeführt.

Tabelle 21 Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen max. Tumordurchmesser und Heterogenitätsparametern

Heterogenitätsparameter	Korrelationskoeffizient	Zeitpunkt I	Differenz Zeitpunkte Δ II-I	Korrelationsstärke mit max. Durchmesser
COV	r	-0,07	0,56*	kaum (I) und deutlich (Δ II-I)
Skewness	r	-0,03	0,21	kaum (I) und schwach (Δ II-I)
Kurtosis	r	0,22	0,42	schwach (I) und mäßig (Δ II-I)

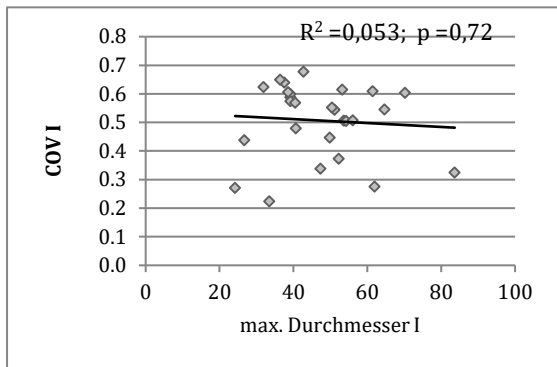
Die Tabelle zeigt eine deutliche Korrelation mit $r=0,56$ zwischen maximalem Durchmesser und Variationskoeffizienten COV für die Differenz der Zeitpunkte Δ I-II.

Quelle: eigene Darstellung.

Im Vergleich zu dem Tumolvolumen, das keine Korrelation mit den Tumorheterogenitätsparametern aufzuzeigen vermochte, konnte in Betrachtung des maximalen Tumordurchmessers mit den Tumorheterogenitätsparametern eine Korrelation nachgewiesen werden.

Zwischen dem maximalen Durchmesser und dem Variationskoeffizienten COV konnte für die Differenzwerte zwischen den Zeitpunkten I und II eine deutliche Korrelation mit $r=0,56$ gezeigt werden. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für die Korrelation zwischen Δ max. Durchmesser (II-I) und Δ COV (II-I) ergab ein R^2 von 0,317 und einen signifikanten **$p=0,002$** . Somit besteht eine deutliche positive Korrelation zwischen den Veränderungen des Variationskoeffizienten COV und des maximalen Tumolvolumens zwischen den Zeitpunkten I und II (prä- und frühtherapeutisch).

a) Zeitpunkt I



b) Δ zwischen Zeitpunkten I und II

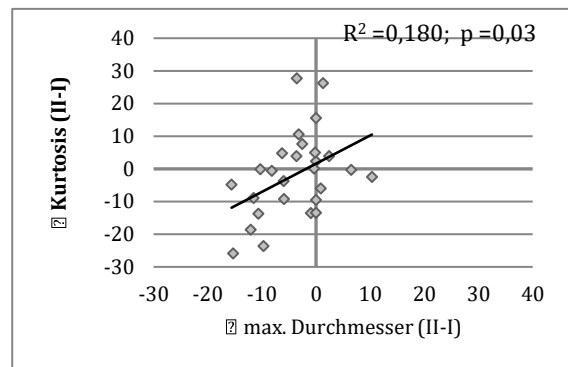
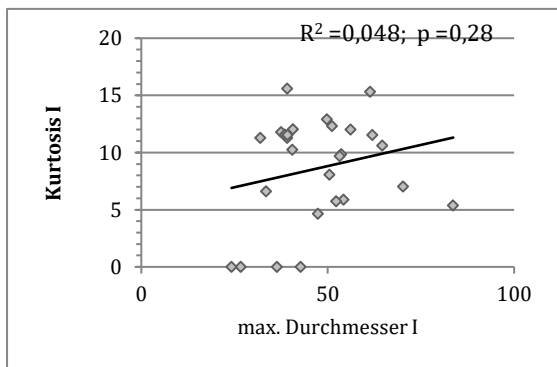
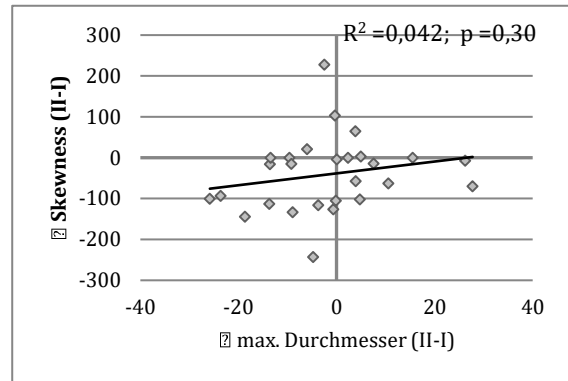
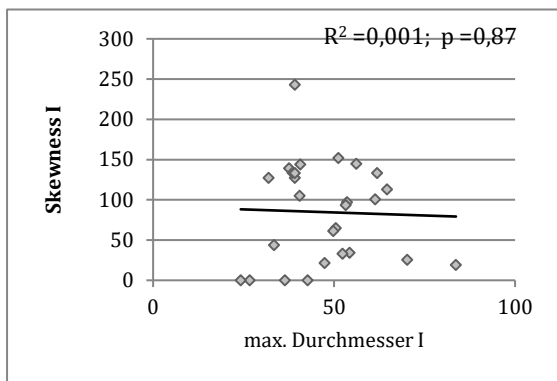
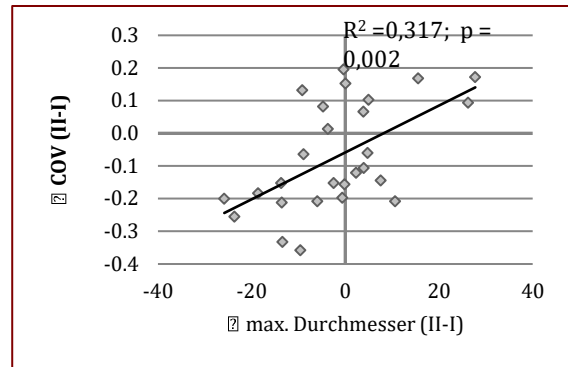


Abb. 44 a-b) Streudiagramme zwischen max. Durchmesser und Heterogenitätsparametern zum Zeitpunkt I und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I)

Streudiagramme zwischen maximalem Durchmesser und den jeweiligen Heterogenitätsparametern. a) zum Zeitpunkt I und b) für die Differenzwerte der Parameter zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I). Von oben nach unten: COV, Skewness und Kurtosis. Das rot umrahmte Streudiagramm (oben rechts) zeigt eine deutliche Korrelation zwischen maximalem Durchmesser und dem Variationskoeffizienten COV zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ COV (II-I)) mit $R^2=0,317$ und $p=0,002$.

Quelle: eigene Darstellung.

4.6 ROC-Analysen

In den Receiver-operating-characteristic (ROC) – Analysen wurde überprüft, welche der Tumorheterogenitätsparameter (COV, Skewness und Kurtosis) und der vergleichenden Parameter (SUV_{mean} , SUV_{max} , Volumen, max. Durchmesser und TLG) eine ausreichende Trennschärfe besaß. Im (in der Realität nicht anzunehmenden) Idealfall erreicht ein prädiktives Modell eine Sensitivität von 100 Prozent und eine Falsch-Positiv-Rate von null Prozent (100 Prozent minus Spezifität) zu erreichen.

Receiver-operating-characteristic – Analysen wurden demnach für alle Parameter in den jeweiligen Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ durchgeführt. Weiterführend wurden die Untergruppen ‚Rezidiv‘ und ‚Metastase‘ untersucht. Analysiert wurden alle Parameter zum Zeitpunkt I (prätherapeutisches PET/CT) und die Veränderungen der Parameter zwischen den Zeitpunkten I (prätherapeutisch) und II (frühtherapeutisch) (Δ ‚Parameter‘ (I-II)).

In den ROC-Kurven wird die Sensitivität [%] auf der y-Achse und 100-Spezifität [%] auf der x-Achse angegeben. 100 Prozent abzüglich der Spezifität entspricht dabei der Falsch-Positiv-Rate, d.h. der prozentuelle Anteil der falsch positiv erkannten Patienten. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve wird als AUC (Area Under Curve) bezeichnet und kann Werte von 0 bis 1 betragen. Je größer der AUC-Wert, desto höher die Güte des Tests. Somit würde ein AUC-Wert von 1 oder 0 eine perfekte Trennschärfe angeben, da die Sensitivität 100 Prozent und die Falsch-Positiv-Rate null Prozent betragen würde [121, 122]. Ein Wert von 0,5, d.h. die Sensitivität korreliert perfekt negativ mit der Spezifität eines Tests, impliziert keinerlei Trennschärfe.

Gemäß der histopathologischen Analyse nach Becker et. al [110] wurden von den 27 Patienten, die an der Studie teilnahmen, 19 Patienten (70 Prozent) als Responder klassifiziert. Als Responder wurden die Tumorresektate benannt, deren Gesamtzahl der verbliebenen Tumorzellen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie weniger als fünfzig Prozent betrug.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der ROC-Analysen hinsichtlich der Gruppe ‚Responder‘ aufgelistet. Dabei zeigte sich zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Zeitpunkt I) lediglich für einen der drei Heterogenitätsparameter, dem Variationskoeffizienten COV (I), ein hoher AUC-Wert von 0,74 mit einer deutlichen Signifikanz ($p=0,015$). Von den vergleichenden Parametern wiesen das Tumolvolumen (Volumen I: AUC=0,75) und die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion

(TLG I: AUC=0,79) zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (Zeitpunkt I) signifikante Ergebnisse auf. Wurden die Veränderungen der Parameter zwischen den Zeitpunkten I und II betrachtet, gab es lediglich ein signifikantes Ergebnis. Hier ergab die Veränderung des Variationskoeffizient COV von Zeitpunkt I bis Zeitpunkt II (Δ COV (I-II)) einen AUC-Wert von 0,83 ($p=0,0001$).

Tabelle 22 ROC-Analyse Wertaufstellung aller Parameter in der Gruppe Historesponse zum Zeitpunkt I und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ I-II)

Historesponse	AUC	AUC 95% Konfidenz- intervall ^o	p-Wert	Youden Index	optimaler 'Cut-off'- Wert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<u>Zeitpunkt I</u>							
COV I	0,74*	0,53 - 0,89	0,015**	0,47	0,59	47	100
Skewness I	0,55	0,33 - 0,75	0,76	0,31	32,87	93	38
Kurtosis I	0,61	0,39 - 0,81	0,42	0,38	5,74	100	38
SUVmean I	0,68	0,48 - 0,85	0,09	0,45	5,07	58	88
SUVmax I	0,52	0,32 - 0,71	0,86	0,22	14,77	47	75
Volumen I	0,75*	0,55 - 0,90	0,009**	0,53	24,78	53	100
max. Durchm. I	0,68	0,48 - 0,85	0,08	0,37	38,58	37	100
TLG I	0,79*	0,59 - 0,92	0,001**	0,53	124,91	53	100
<u>Zeitpunkt I bis II</u>							
COV (I-II)	0,83*	0,64 - 0,95	0,0001**	0,56	0,11	68	88
Δ Skewness (I-II)	0,50	0,29 - 0,71	1,00	0,18	4,09	80	38
Δ Kurtosis (I-II)	0,53	0,31 - 0,74	0,85	0,22	5,97	47	75
Δ SUVmean (I-II)	0,57	0,36 - 0,75	0,58	0,30	1,50	42	88
Δ SUVmax (I-II)	0,68	0,48 - 0,85	0,07	0,47	7,40	47	100
Δ Volumen (I-II)	0,65	0,45 - 0,82	0,18	0,37	14,78	37	100
Δ max. Durchm. (I-II)	0,68	0,48 - 0,85	0,07	0,53	4,76	53	100
Δ TLG (I-II)	0,60	0,39 - 0,78	0,41	0,33	84,94	58	75

--- Trennlinie zwischen Tumorheterogenitäts-
und vergleichenden Parametern

^o binominales exaktes Konfidenzintervall

* große AUC - Werte

** signifikanter p-Wert

Die Parameter COV I, Volumen I und TLG I wiesen in der Gruppe ‚Responder‘ zum Zeitpunkt I signifikante p-Werte und hohe AUC-Werte auf. In Hinsicht auf die Veränderung der Parameter zwischen den Zeitpunkten I und II konnte nur der Variationskoeffizient Δ COV (I-II) einen signifikanten p-Wert ($p=0,0001$) mit dementsprechend hohem AUC-Wert (AUC = 0,83) aufweisen. Zur besseren Lesbarkeit wurden in der Tabelle die Einheiten für das Volumen [cm³ bzw. ml], den maximalen Durchmesser [mm] und die totale Glukoseaufnahme der Tumorkläsion [g] nicht aufgeführt.

Quelle: eigene Darstellung.

In Abb. 45 sind die ROC-Kurven des Tumorheterogenitätsparameters COV (Variationskoeffizient) zum Zeitpunkt I (COV I) und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ COV (I-II)) in der Gruppe ‚Historesponse‘ dargestellt.

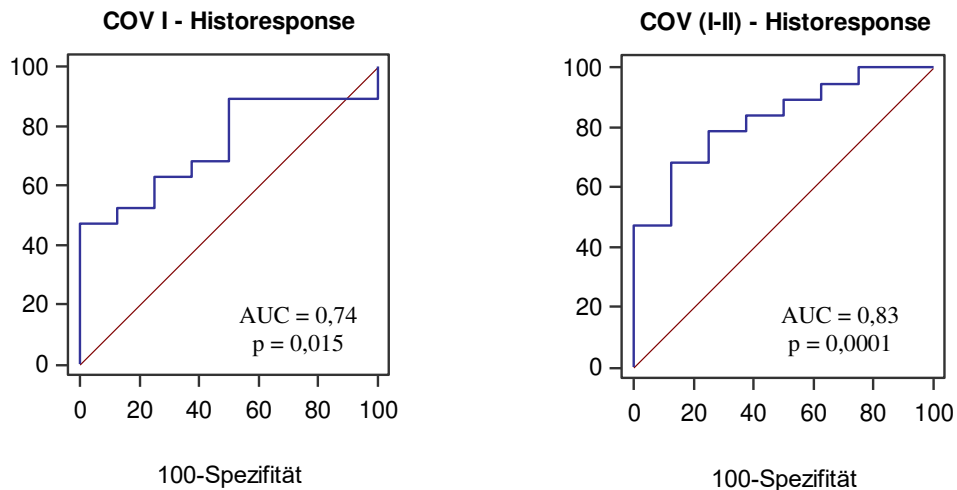


Abb. 45 ROC-Kurven des COV I und Δ COV (I-II) in der Gruppe ‚Historesponse‘

ROC-Kurven der Variationskoeffizienten COV zum Zeitpunkt I (prätherapeutisch) (COV I) und zwischen den Zeitpunkten I (prätherapeutisch) und II (frühtherapeutisch) (Δ COV (I-II)) mit den dazugehörigen hohen AUC- und signifikanten p-Werten. 100-Spezifität entspricht der Falsch-Positiv-Rate. Anmerkung: Das Zeichen Δ steht für Delta Δ und war in diesem Falle symbolisch nicht anders darstellbar.

Quelle: eigene Darstellung.

Die Tabelle 23 fasst alle signifikanten Parameter aus den ROC-Analysen aus den entsprechenden Gruppen zusammen. Insgesamt konnte nur einer der drei Tumorheterogenitätsparameter, nämlich der Variationskoeffizient COV, signifikante Ergebnisse mit hohen AUC-Werten liefern.

Tabelle 23 ROC-Analysen Werteaufstellung für alle signifikanten Parameter

Signifikante Parameter	AUC	AUC 95% Konfidenzintervall ^o	p-Wert	Youden Index	optimaler 'Cut-off'-Wert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<u>Historeponse</u>							
COV I	0,74	0,53 - 0,87	0,0150**	0,47	0,59	47	100
Δ COV (I-II)	0,83	0,64 - 0,95	0,0001**	0,56	0,11	68	88
Volumen I	0,75	0,55 - 0,90	0,0009**	0,53	24,78	53	100
TLG I	0,79	0,59 - 0,92	0,0010**	0,53	124,91	53	100
<u>Gesundheitszustand</u>							
Δ max. Durchm. (I-II)	0,76*	0,55 - 0,90	0,0315**	0,51	0,62	88	63
<u>Todesfall</u>							
SUVmax I	0,71	0,51 - 0,87	0,0497**	0,43	12,17	67	76
Δ Volumen (I-II)	0,75	0,55 - 0,90	0,0100**	0,50	7,18	83	67
Δ max. Durchm. (I-II)	0,81	0,61 - 0,93	0,0000**	0,62	0,62	100	62
<u>Rezidiv</u>							
COV I	0,97	0,83 - 1,00	<0,0001**	0,96	0,32	100	96
Δ COV (I-II)	0,88	0,69 - 0,97	<0,0001**	0,83	-0,09	100	83
SUVmax I	0,78	0,58 - 0,91	0,0190**	0,58	13,28	100	58
Δ SUVmax (I-II)	0,85	0,66 - 0,96	0,0001**	0,75	4,09	100	75
Δ Volumen (I-II)	0,94	0,78 - 0,10	<0,0001**	0,92	-10,00	100	92
Δ max. Durchm. (I-II)	0,96	0,80 - 0,10	<0,0001**	0,88	-4,95	100	88

^o binominales exaktes Konfidenzintervall

** signifikanter p-Wert

Signifikante Ergebnisse und hohe AUC-Werte ergaben sich von den Tumorheterogenitätsparametern lediglich für den Variationskoeffizienten COV I und Δ COV (I-II) in den Gruppen ‚Historeponse‘ und ‚Rezidiv‘. Zur besseren Lesbarkeit wurden in der Tabelle die Einheiten für das Volumen [cm³ bzw. ml], den maximalen Durchmesser [mm] und die totale Glukoseaufnahme der Tumorkläsion [g] nicht aufgeführt.

Quelle: eigene Darstellung.

4.7 Überlebenszeiten

4.7.1 Beobachtungszeiten

Von der prätherapeutischen Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie (PET/CT) (Zeitpunkt I) bis zum Follow-Up-Datum wurden alle Patienten im Mittel 1835 Tage (fünf Jahre und ein Monat) beobachtet. Der Median der Beobachtungszeit aller Patienten betrug 2001 Tage (fünf Jahre und sechs Monate), das Minimum 123 Tage (fünf Monate) und das Maximum 2193 Tage (sechs Jahre und ein Monat). Die nachfolgende Tabelle unterteilt die Beobachtungszeiten jeweils in die Gruppen ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘. In der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘ wurde zwischen den Patienten ohne Tumorprogression (n=19, Gruppe ‚Überleben‘) und den Patienten mit Tumorprogression (n=8, Gruppe ‚Tumorprogression‘) unterschieden. Dahingegen ergab sich in der Einteilung ‚Todesfall‘ Patienten, die gestorben waren (n=6, Gruppe ‚Tod ja‘) und Patienten, die ohne oder mit Tumorprogression bis zum Ende des Follow-Ups am Leben waren (n=21, Gruppe ‚Tod nein‘).

Die Patienten ohne Tumorprogression sowie die nicht verstorbenen Patienten wurden im Mittel ungefähr fünf Jahre und sieben Monate (2022 Tage und 2029 Tage) beobachtet, währenddessen die acht Patienten mit Tumorprogression im Mittel 768 Tage (zwei Jahre und zwei Monate) und die sechs verstorbenen Patienten im Mittel 1155 Tage (drei Jahre und zwei Monate) Tage beobachtet worden sind. Tabelle 24 zeigt einen Überblick der Beobachtungszeiten.

Tabelle 24 Beobachtungszeiten

		Mittelwert [d]	Median [d]	Min. [d]	Max. [d]
Gesundheitsz.	Überleben [n=19]	2022	2014	1838	2193
	Tumorprogr.[n=8]	768	770	123	1518
Todesfall	Tod ja [n=6]	1155	1235	123	2007
	Tod nein [n=21]	2029	2039	1838	2193

In der Tabelle werden die jeweiligen Zeiten in Tagen [d] angegeben, die im Rahmen des Follow-Ups seit dem prätherapeutischen PET/CT (Zeitpunkt I) vergangen war. Dabei sind der Mittelwert, der Median, das Minimum und das Maximum aufgelistet. So wurden 19 gesunde Patienten (Gruppe ‚Überleben‘) im Mittel 2022 Tage beobachtet. Acht Patienten, bei denen eine ‚Tumorprogression‘ eintraf, wurden im Mittel 768 Tage beobachtet. Die sechs Patienten, die im Verlauf des Follow-Ups verstorben waren, wurden im Mittel 1155 Tage und die 21 Patienten, die nicht verstorben waren im Mittel 2029 Tage beobachtet.

Quelle: eigene Darstellung.

4.7.2 Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben wurde als die Zeit beschrieben, die zwischen der ersten Positronen-Emissions-und Computer-Tomographie-(PET/CT)-Untersuchung (prätherapeutisches PET/CT – Zeitpunkt I) und dem definiertem Endpunkt ‚Tumorprogression‘ vergangen war. Dabei galt bei gesunden Patienten (aus der Gruppe ‚Überleben‘) das letzte Datum des Follow-Ups als Endpunkt der Beobachtung. Bei Patienten mit diagnostizierter ‚Tumorprogression‘ galt als Endpunkt das Diagnostikdatum der Tumorprogression. Jedoch war es unerheblich um welche Art von Tumorprogression (Rezidiv, Metastase, Todesfall) es sich dabei handelte. Traten bei einem Patienten mehrere Ereignisse ‚Rezidiv‘, ‚Metastase‘ oder ‚Tod‘ auf, so wurde nur das Diagnostikdatum des zuerst eingetroffenen Ereignisses berücksichtigt.

Im Mittel wurden die Patienten 1651 Tage (vier Jahre und sieben Monate) bis zum letzten Follow-Up-Datum oder zum Eintreten der Tumorprogression beobachtet. Der Median betrug 1949 Tage (fünf Jahre und fünf Monate), das Minimum 123 Tage (fünf Monate) und das Maximum 2193 Tage (sechs Jahre und ein Monat).

Um die Kaplan-Meier-Analyse für das ereignisfreie Überleben durchzuführen, wurde ein ‚Cut-off‘-Wert (deutsch Grenzwert) mittels Youden-Index in den ROC-Analysen ermittelt. Betrachtet wurde hierbei der Variationskoeffizient zum Zeitpunkt I (COV I) sowie die Veränderung des Parameters zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ COV (I-II)).

In der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘ gliederten sich 19 Patienten (70,4 %) ohne Tumorprogression in die Gruppe ‚Überleben‘ und acht Patienten (29,6 %) mit Tumorprogression in die Gruppe ‚Tumorprogression‘.

Mittels optimalem ‚Cut-off‘-Wert für den Variationskoeffizienten wurde das Patientenkollektiv in zwei andere Untergruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit Werten kleiner oder gleich des ‚Cut-off‘-Wertes und die andere Gruppe mit Werten oberhalb des ‚Cut-off‘-Wertes.

Kaplan-Meier-Analyse COV I

Der optimale ‚Cut-off‘-Wert betrug für den Variationskoeffizienten COV zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CTs (COV I) innerhalb der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘ den Wert 0,37. 21 Patienten mit COV I-Werten, die größer als der ‚Cut-off‘-Wert ($COV > 0,37$) waren, wurden als Niedrigrisikogruppe (wahrscheinlich für ‚Überleben‘) eingestuft. Sechs Patienten mit COV I-Werten kleiner oder gleich des ‚Cut-off‘-Wertes ($COV \leq 0,37$) wurden als

Hochrisikogruppe (wahrscheinlich für ‚Tumorprogression‘) angesehen. Tabelle 25 zeigt die ROC-Analyse des COV I mit optimalem ‚Cut-off‘-Wert in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘.

Tabelle 25 ROC-Analyse COV I mit optimalem Cut-off-Wert in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘

Gesundheitszustand	AUC	AUC 95% Konfidenz- intervall°	p-Wert	Youden Index	optimaler 'Cut-off'- Wert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<u>Zeitpunkt I</u>							
COV I	0,63	0,42 - 0,80	0,36	0,39	0,37	50	89

Quelle: eigene Darstellung.

Die Tabelle 26 gibt an, wie sich die Anzahl und der Anteil der Patienten (eingeteilt nach dem ‚Cut-off‘-Wert 0,37 für COV I) nach einer gewissen Zeit ohne Eintreten des Ereignisses ‚Tumorprogression‘ verringerte.

Tabelle 26 Zeit Ereignisfreies Überleben - COV I

Ereignisfreies Überleben	Zeit [d]	0	500	1000	1500	2000	2500
COV I > 0,37	Anzahl [n]	21	19	18	17	17	0
	Anteil [%]	100 %	90 %	86 %	81 %	81 %	0 %
COV I ≤ 0,37	Anzahl [n]	6	5	4	3	2	0
	Anteil [%]	100 %	83 %	67 %	50 %	33 %	0 %

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten [n] und den Anteil der Patienten [%] die in der Zeit nach der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung (Zeitpunkt I) ereignisfrei (ohne ‚Tumorprogression‘) überlebt hatten. Dabei erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach dem Wert ihrer Variationskoeffizienten des prätherapeutischen PET/CTs (COV I) anhand des optimalen ‚Cut-off-Wertes‘ 0,37. In der Gruppe mit einem COV I < 0,37 waren demnach zu Beginn 21 Patienten. Während in der Gruppe mit einem COV I ≤ 0,37 nur sechs Patienten enthalten waren. Die Anzahl der Patienten reduzierte sich sobald innerhalb der angegeben Tage ein Ereignis der Gruppe ‚Tumorprogression‘ eingetreten war. Dabei war die Art des Ereignisses ‚Rezidiv‘, ‚Metastase‘ oder ‚Tod‘ nicht von Belang.

Legende: 500 Tage (≈ 1 Jahr, 5 Monate), 1000 Tage (≈ 2 Jahre, 9 Monate), 1500 Tage (≈ 4 Jahre, 2 Monate), 2000 Tage (≈ 5 Jahre, 6 Monate), 2500 Tage (≈ 6 Jahre, 11 Monate).

Quelle: eigene Darstellung.

In der Abb. 46 sind zwei Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das ereignisfreie Überleben dargestellt. Mittels des nicht-parametrischen Log-Rank-Tests konnte das dazugehörige Chi-Quadrat (χ^2) und der p-Wert berechnet werden. Der Variationskoeffizient COV zeigte zum Zeitpunkt des prätherapeutischen PET/CT (COV I) eine statistisch signifikante Vorhersagekraft bezüglich der ereignisfreien Überlebenszeit (**p= 0,025**).

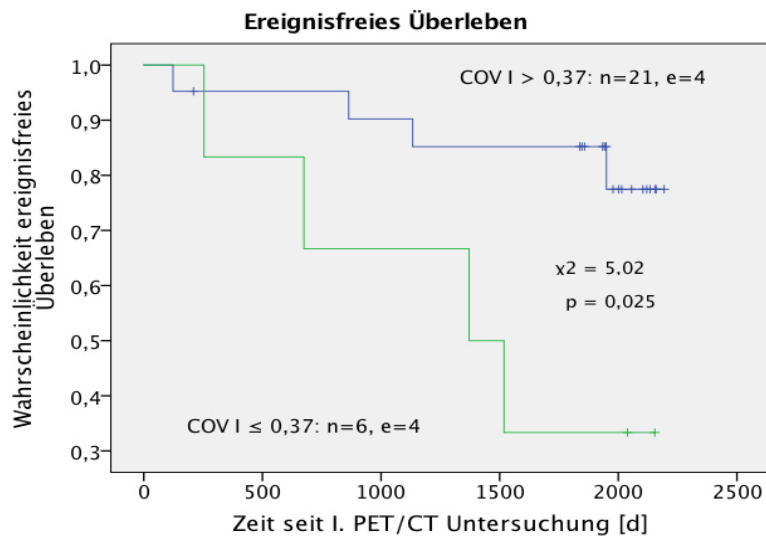


Abb. 46 Kaplan-Meier-Kurven Ereignisfreies Überleben COV I

In der Abbildung sind zwei Kurven für das ereignisfreie Überleben in Bezug auf den Variationskoeffizienten COV I dargestellt. [n] steht für die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe. [e] steht für das eintretende Ereignis ‚Tumorprogression‘. Bei vier von 21 Patienten mit einem COV I > 0,37 und bei vier von sechs Patienten mit einem COV I ≤ 0,37 trat das Ereignis Tumorprogression ein. Die Kaplan-Meier-Kurven unterschieden sich mit einem **p=0,025** signifikant.

Quelle: eigene Darstellung.

Kaplan-Meier-Analyse Δ COV (I-II)

In einer zweiten Kaplan-Meier-Analyse wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der Differenz der Variationskoeffizienten zwischen der ersten und zweiten PET/CT-Untersuchung (Δ COV (I-II)) in zwei Gruppen eingeteilt. Hierbei betrug der optimale ‚Cut-off-Wert‘ -0,09 (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27 ROC-Analyse Δ COV (I-II) mit optimalem Cut-off-Wert in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘

Gesundheitszustand	AUC	AUC 95% Konfidenzintervall°	p-Wert	Youden Index	optimaler ‚Cut-off-Wert‘	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<u>Zeitpunkt I bis II</u>							
Δ COV (I-II)	0,61	0,41 - 0,79	0,36	0,34	-0,09	50	84

Die Tabelle zeigt den optimalen ‚Cut-off-Wert‘ von Δ COV (I-II) bei -0,09 an.

Quelle: eigene Darstellung.

In Tabelle 28 sind die Patienten nach dem ‚Cut-off-Wert‘ -0,09 für Δ COV (I-II) eingeteilt. Dabei ist angegeben wie viele Patienten (Anzahl und Prozent) nach einer gewissen Zeit (Tage) ereignisfrei überlebten.

Tabelle 28 Zeit Ereignisfreies Überleben - Δ COV (I-II)

Ereignisfreies Überleben	Zeit [d]	0	500	1000	1500	2000	2500
Δ COV (I-II) > -0,09	Anzahl [n]	20	18	17	16	16	0
	Anteil [%]	100 %	90 %	85 %	80 %	80 %	0 %
Δ COV (I-II) \leq -0,09	Anzahl [n]	7	6	5	4	3	0
	Anteil [%]	100 %	86 %	71 %	57 %	43 %	0 %

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten [n] und den Anteil der Patienten [%] die in der Zeit nach der prätherapeutischen (I) PET/CT-Untersuchung gewisse Zeiträume, definiert in Tagen, ereignisfrei überlebt haben. Dabei erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach dem Wert der Differenz der Variationskoeffizienten des ersten (I) und zweiten (II) PET/CTs (Δ COV (I-II)) mit optimalem ‚Cut-off-Wert‘ von -0,09.

Legende: 500 Tage (\approx 1 Jahr, 5 Monate), 1000 Tage (\approx 2 Jahre, 9 Monate), 1500 Tage (\approx 4 Jahre, 2 Monate), 2000 Tage (\approx 5 Jahre, 6 Monate), 2500 Tage (\approx 6 Jahre, 11 Monate).

Quelle: eigene Darstellung.

Hinsichtlich der Änderung des Variationskoeffizienten ($\Delta \text{COV (I-II)}$) zwischen dem prätherapeutischen PET/CT (Zeitpunkt I) und dem frühtherapeutischen PET/CT (Zeitpunkt II) konnte keine deutliche Vorhersage über die ereignisfreie Überlebenszeit erfolgen ($p=0,066$). Dies ist in Abb. 47 dargestellt.

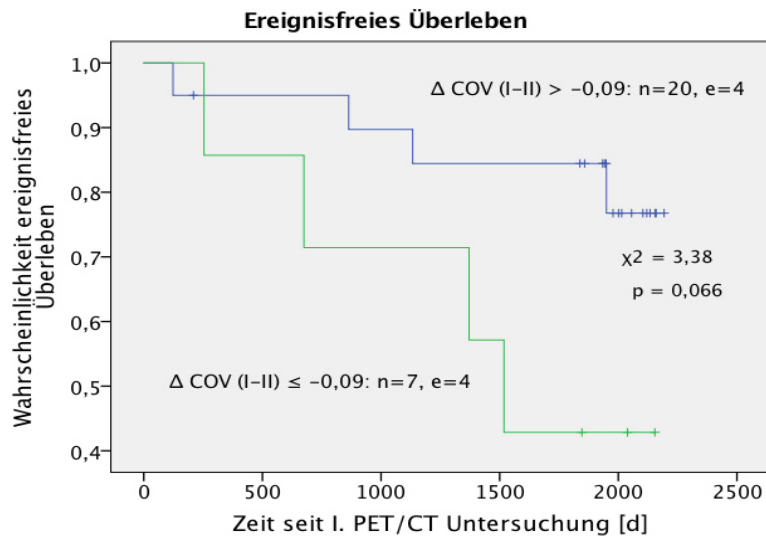


Abb. 47 Kaplan-Meier-Kurven Ereignisfreies Überleben - $\Delta \text{COV (I-II)}$

Von 20 Patienten mit Änderungswerten des Variationskoeffizienten zwischen den Zeitpunkten I und II ($\Delta \text{COV (I-II)} > -0,09$) diagnostizierte man bei vier Patienten eine Tumorprogression. Vier von sieben Patienten mit Werten von $\Delta \text{COV (I-II)} \leq -0,09$ erlitten ebenfalls eine Tumorprogression. Dabei bestand zwischen beiden Kaplan-Meier-Kurven kein signifikanter Unterschied ($p=0,066$).

Quelle: eigene Darstellung.

4.7.3 Gesamtes Überleben

Alle Patienten wurden innerhalb der Zeit nach der ersten PET/CT-Untersuchung bis zum Follow-Up-Datum auf das eintretende Ereignis ‚Todesfall‘ untersucht. Die Patienten wurden anhand der, in den ROC-Analysen ermittelten, optimalen ‚Cut-off‘-Werte in Gruppen eingeteilt. Weder zum Zeitpunkt des ersten PET/CTs (siehe Abb. 48) noch für die Änderungsrate zwischen dem ersten und dem zweiten PET/CT konnten für den Variationskoeffizienten COV signifikante Ergebnisse nachgewiesen werden (siehe Abb. 49).

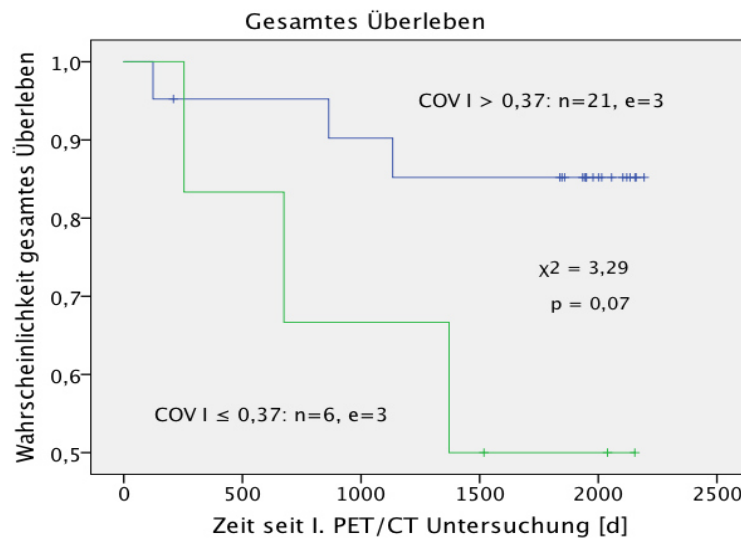


Abb. 48 Kaplan-Meier-Kurven Gesamtes Überleben - COV I

21 Patienten mit COV I-Werten $> 0,37$. Sechs Patienten mit COV I-Werten $\leq 0,37$. Aus beiden Gruppen verstarben jeweils drei Patienten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kaplan-Meier-Kurven aufgezeigt werden ($p=0,07$).

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 29 stellt die Anzahl der Patienten mit einem optimalen ‚Cut-off‘-Wert für COV I von 0,37 dar, die nach einer gewissen Zeit nach der ersten PET/CT-Untersuchung noch nicht verstorben sind.

Tabelle 29 Zeit Gesamtes Überleben - COV I

Gesamtes Überleben	Zeit [d]	0	500	1000	1500	2000	2500
COV I > 0,37	Anzahl [n]	21	20	19	18	18	0
	Anteil [%]	100 %	95 %	95 %	90 %	48 %	0 %
COV I ≤ 0,37	Anzahl [n]	6	5	4	3	3	0
	Anteil [%]	100 %	83 %	67 %	50 %	50 %	0 %

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten [n] und den Anteil der Patienten [%] die in der Zeit nach der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung (Zeitpunkt I) ohne Todesfall (Gruppe ‚Tod nein‘) überlebt hatten. Dabei erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach dem Wert ihrer Variationskoeffizienten des prätherapeutischen PET/CTs (COV I) anhand des optimalen ‚Cut-off-Wertes‘ 0,37. In der Gruppe mit einem COV I > 0,37 waren demnach zu Beginn 21 Patienten. Während in der Gruppe mit einem COV I ≤ 0,37 nur sechs Patienten enthalten waren. Die Anzahl der Patienten reduzierte sich sobald innerhalb der angegebenen Tage ein Ereignis der Gruppe ‚Tod ja‘ eingetroffen war.

Legende: 500 Tage (≈ 1 Jahr, 5 Monate), 1000 Tage (≈ 2 Jahre, 9 Monate), 1500 Tage (≈ 4 Jahre, 2 Monate), 2000 Tage (≈ 5 Jahre, 6 Monate), 2500 Tage (≈ 6 Jahre, 11 Monate).

Quelle: eigene Darstellung.

Wie bereits erwähnt zeigte sich auch für den Parameter Δ COV (I-II) kein signifikanter Unterschied in der Kaplan-Meier-Analyse in Hinsicht auf das eintretende Ereignis ‚Todesfall‘ (siehe Abb. 49).

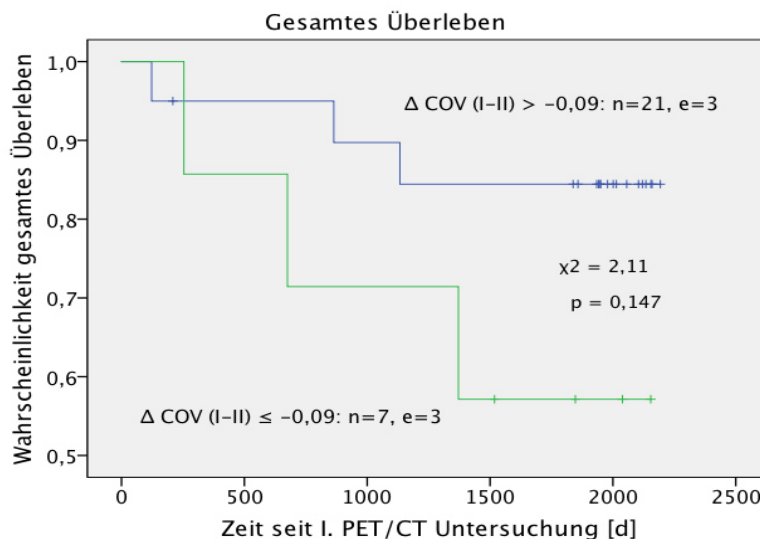


Abb. 49 Kaplan-Meier-Kurven Gesamtes Überleben - Δ COV (I-II)

Die Gruppe Δ COV (I-II) > -0,09 enthielt 21 Patienten, davon verstarben 3 Patienten. Die Gruppe Δ COV (I-II) ≤ -0,09 enthielt sieben Patienten, wovon ebenfalls 3 Patienten verstarben. Es war mit $p=0,147$ kein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Quelle: eigene Darstellung.

In Tabelle 30 sind die Patienten nach dem ‚Cut-off‘-Wert $-0,09$ für Δ COV (I-II) eingeteilt. Dabei ist angegeben wie viele Patienten (Anzahl und Prozent) nach einer gewissen Zeit (Tage) ohne das Ereignis (‚Tod ja‘) überlebten.

Tabelle 30 Zeit Gesamtes Überleben - Δ COV (I-II)

Gesamtes Überleben	Zeit [d]	0	500	1000	1500	2000	2500
Δ COV (I-II) > $-0,09$	Anzahl [n]	20	19	18	17	17	0
	Anteil [%]	100 %	95 %	90 %	85 %	85 %	0 %
Δ COV (I-II) $\leq -0,09$	Anzahl [n]	7	6	5	4	4	0
	Anteil [%]	100 %	86 %	71 %	57 %	57 %	0 %

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten [n] und den Anteil der Patienten [%] die in der Zeit nach der prätherapeutischen (I) PET/CT-Untersuchung gewisse Zeiträume, definiert in Tagen, ohne Todesfall überlebt haben. Dabei erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach dem Wert der Differenz der Variationskoeffizienten des ersten (I) und zweiten (II) PET/CTs (Δ COV (I-II)) mit optimalem ‚Cut-off‘-Wert von $-0,09$.

Legende: 500 Tage (\approx 1 Jahr, 5 Monate), 1000 Tage (\approx 2 Jahre, 9 Monate), 1500 Tage (\approx 4 Jahre, 2 Monate), 2000 Tage (\approx 5 Jahre, 6 Monate), 2500 Tage (\approx 6 Jahre, 11 Monate).

Quelle: eigene Darstellung.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung des Studiendesigns

In dieser Studie wurden Tumorheterogenitätsparameter und vergleichende Parameter aus ^{18}F -FDG-PET/CT-Datensätzen von 27 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Zeitpunkt I und II) erhoben und analysiert. Zu den Tumorheterogenitätsparametern zählten der Variationskoeffizient (COV, Coefficient of Variation), die Schiefe (Skewness) und die Wölbung (Kurtosis). Die vergleichenden Parameter stellten sich aus dem mittleren und maximalen Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean} und SUV_{max}), dem manuell markierten Tumorzellen, dem maximalen Durchmesser und der totalen Glukoseaufnahme der Tumorzellen (Total Lesion Glycolysis, TLG) zusammen. Die genannten Parameter wurden zum Einen aus den prätherapeutischen PET/CT-Aufnahmen im Rahmen der ersten Tumorstadienbestimmung vor Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) erhoben (Zeitpunkt I). Zum Anderen wurden die Parameter aus den frühtherapeutischen PET/CT-Aufnahmen ermittelt, die 14 Tage nach Beginn der nRCT akquiriert wurden (Zeitpunkt II). Veränderungen der Parameter zwischen den beiden Zeitpunkten (Δ II-I) wurden ebenfalls untersucht.

5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den 27 Patienten wurden 19 Patienten (70 Prozent) als Responder klassifiziert. Der Begriff Responder bezeichnete Patienten, deren Tumorzellen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie von weniger als fünfzig Prozent nachwies. In den Receiver-operating-characteristic-Analysen war lediglich der Variationskoeffizient COV prädiktiv für die Effizienz der Therapie und den weiteren klinischen Verlauf. Der COV-Wert vermochte eine gute Trennschärfe zwischen Respondern und Non-Respondern zu erreichen. Unter Verwendung des nach Youden ermittelten optimalen ‚Cut-off‘-Wertes von 0,59 zeigte der Variationskoeffizient (COV I) einen AUC-Wert von 0,74 ($p=0,015$) und besaß somit eine Sensitivität von 47 Prozent und eine Falsch-Positiv-Rate von null Prozent Responder zu erkennen. Eine höhere Trennschärfe wies jedoch die Veränderung des Variationskoeffizienten vom Zeitpunkt I bis zum Zeitpunkt II auf: Der AUC-Wert von Δ COV (I-II) betrug 0,83 ($p=0,0001$), die Sensitivität 68 Prozent und die Falsch-Positiv-Rate 12 Prozent (88 Prozent Spezifität) bei einem optimalen ‚Cut-off‘-Wert von 0,11.

Mittels ebenfalls nach Youden ausgewertetem optimalem ‚Cut-off‘-Wert wiesen in der Gruppe Historesponse zum Zeitpunkt I das Tumolvolumen (Volumen I: AUC=0,75. p=0,009. Sensitivität 53 % Spezifität 100 %) und die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion (TLG I: AUC=0,79. p=0,001. Sensitivität 53 %, Spezifität 100 %) die höchsten AUC-Werte auf.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson konnte lediglich für die Veränderungen der Parameter Variationskoeffizient COV (Δ COV (II-I)) und maximaler Tumordurchmesser (Δ max. Durchmesser (II-I)) zwischen den Zeitpunkten I und II eine deutliche Korrelation aufgezeigt werden ($r=0,56$. $R^2=0,317$. $p=0,002$). Zwischen Tumolvolumen und allen Tumorheterogenitätsparametern (COV, Skewness Kurtosis) sowie zwischen maximalem Tumordurchmesser und Skewness sowie Kurtosis ließen sich keine signifikanten Korrelationen nachweisen. Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass man auch bei hoch miteinander korrelierten Variablen keinen zwingenden Kausalzusammenhang postulieren darf. Im Folgenden werden die einzelnen Parameter zusammengefasst und diskutiert.

5.2.2 COV

Der Variationskoeffizient (COV, Coefficient of Variation) errechnet sich aus der Standardabweichung, die aus der Histogramm-Analyse ermittelt wurde, und dem mittleren Standardized-Uptake-Wert (SUV_{mean}).

$$\text{Variationskoeffizient (COV)} = \frac{\text{Standardabweichung (SD)}}{\text{mittlerer Standardized Uptake Value (SUV}_{mean})}$$

Quelle: eigene Darstellung.

Der COV zeigte von den untersuchten Texturparametern die beste Trennschärfe, um Responder von Non-Respondern zu unterscheiden. (COV I: AUC=0,74. p=0,015. Sensitivität 47 %. Spezifität 100 %. ‚Cut-off‘-Wert: 0,59 und Δ COV (I-II): AUC=0,83. p=0,0001. Sensitivität 68 %. Spezifität 88 %, ‚Cut-off‘-Wert: 0,11). Höhere COV-Werte indizierten ein besseres histopathologisches Ansprechen der Tumorzellen eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Zudem war ein hoher COV ($COV > 0,37$) prädiktiv für eine längere ereignisfreie Überlebenszeit ($p=0,025$). In Bezug auf die gesamte Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse fiel die Literaturrecherche zu dem Texturparameter Variationskoeffizient COV bei Patienten mit Rektumkarzinom oder anderen Tumorklassen

recht ernüchternd aus. Es war lediglich eine Studie [123] zu finden, die das Tumoransprechen auf Chemotherapie mittels des Variationskoeffizienten in Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Pharynxkarzinom untersuchte. Zwanzig Patienten erhielten eine Radiochemotherapie (RCT). Vor und während der Therapie sowie direkt nach Abschluss der Therapie und fünf bis sieben Monate nach Therapieende wurden computertomographische Datensätze akquiriert und statistische Korrelationsanalysen durchgeführt. Dabei korrelierte der COV zum Teil positiv mit der Reduktionsrate der Lymphknotenmetastasen.

In der 2018 veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeit von Lovinfosse et al. [124] wurden 68 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom mittels FDG PET/CT untersucht. Dabei konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Dissertation, keine Assoziation zwischen dem COV und dem disease free survival (DFS) hergestellt werden. Unterschiede zwischen der genannten wissenschaftlichen Arbeit und dieser Dissertation betreffen die Art der Segmentation und die Bestimmung des Tumorumfanges. Die Zielregion wurde zwar primär manuell markiert, doch erfolgte im Anschluss eine Anpassung der Markierung durch eine automatische Segmentation. Die automatische Segmentation wurde innerhalb des markierten Zielvolumens (Volume of Interest, VOI) mittels FLAB Algorithmus durchgeführt. Zusätzlich war ein Einschlusskriterium dieser Studie die minimale Größe von 10 cm^3 des metabolischen Tumorumfanges (MTV). Da sich der Standardized-Uptake-Value (SUV) aus der markierten Zielregion errechnet, und der SUV-Wert in die Berechnung des Variationskoeffizienten einhergeht, wirft sich die Frage auf, ob die Begrenzung des Tumorumfanges einen wichtigen Einfluss auf die Bestimmung des COV haben kann. In der vorliegenden Dissertation war keine Korrelation zwischen dem Variationskoeffizienten und dem Tumorumfang zu detektieren.

Da der SUV ein wichtiger Einflussfaktor auf den COV ist, wird der SUV-Wert ausführlich in dem Kapitel 5.2.4 *SUV* diskutiert.

Nichtsdestotrotz zeigte in dieser Dissertation der Variationskoeffizient (COV) ein signifikantes prognostisches Potenzial in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben. COV ist ein einfach zu erhebender Texturparameter und sollte in zukünftigen Forschungsarbeiten der Texturanalyse weiter untersucht werden.

5.2.3 Skewness und Kurtosis

Die Texturparameter Skewness und Kurtosis sind Texturparameter der ersten Ordnung und konnten zum Zeitpunkt I nur bei 23 Patienten und zum Zeitpunkt II bei 16 Patienten von insgesamt 27 Patienten erhoben werden. Dies ist möglicherweise auf kleine Tumervolumina zurückzuführen. Auf Grund der nicht vollständigen Daten und der kleinen Population gestaltete sich eine statistische Analyse schwierig. Es konnte keine relevante Beziehung zwischen diesen Parametern und dem Responderstatus gezeigt werden.

Wagner et al. [125] untersuchten ein Kollektiv von 50 Patienten. Darunter waren 32 Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK) ohne Lebermetastasen und 18 Patienten mit KRK und Lebermetastasen. Die Parameter Skewness und Kurtosis vermochten nicht zwischen Patienten mit und ohne Lebermetastasen zu unterscheiden. Auffällig war auch, dass in der Kontrastmittel-verstärkten CT die Primärtumore und die Lebermetastasen eine negative Skewness und im PET/CT eine schwach positive Skewness zeigten. Für die Kurtosis war meist das Gegenteil der Fall (Kontrastmittel-CT: positive Werte. PET/CT: schwach negative Werte). In dieser Dissertation spielte lediglich der Betrag der Werte eine Rolle.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Skewness und Kurtosis mittels Histogramm-Analysen aus Magnet-Resonanz-Tomographie-Bildern wichtige Beiträge in der Unterscheidung verschiedener Gliome [126] oder verschiedener Nierenkarzinome [127] leisten.

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit Skewness und Kurtosis keine relevanten prognostischen Faktoren darstellten, zeigt beispielsweise die Arbeit von Ypsilantes et al [128], dass Texturparameter der ersten Ordnung nach wie vor für verschiedene Fragestellungen von großer Rolle sein können.

5.2.4 SUV

Im Verlauf der neoadjuvanten Radiochemotherapie unterschieden sich die SUV-Werte zwischen den Zeitpunkten I und II signifikant ($SUV_{\text{mean I}}$ und $SUV_{\text{max I}}$ jeweils $p < 0,001$). Leider konnten daraus kaum Schlussfolgerungen gezogen werden, da keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen ‚Historesponse‘, ‚Gesundheitszustand‘ oder ‚Todesfall‘ nachweisbar waren. Der maximale SUV I zeigte eine grenzwertig signifikante Trennschärfe das Ereignis ‚Todesfall‘ zu prognostizieren. ($SUV_{\text{max I}}$: $AUC=0,71$. $p=0,0497$. Sensitivität 67 %. Spezifität 76 %. ‚Cut-off‘=12,17). Rezidive hätten deutlich besser erkannt

werden können. (SUV_{max} I: $AUC=0,78$. $p=0,019$. Sensitivität 100 %. Spezifität 58 %. ,Cut-off $\hat{=}$ 13,28 sowie ΔSUV_{max} (I-II): $AUC=0,85$. $p=0,0001$. Sensitivität 100 %. Spezifität 75 %.,Cut-off $\hat{=}$ 4,09).

In der 2018 publizierte retrospektive Studie von Lovinfosse [124] mit 68 Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom erhielten, konnte jedoch weder für SUV_{max} noch für SUV_{mean} zum Zeitpunkt des Baseline-PET eine Aussage über das Gesamte Überleben (Overall Survival, OS) gemacht werden.

Mittels Standardized Uptake Value konnte in einer prospektiven Monocenter-Studie [129] bei 110 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom AEG Typ I (distales Ösophaguskarzinom) oder Typ II (Kardiakarzinom) ein erfolgreicher PET-Algorithmus durchgeführt werden. Anhand der Veränderung des SUV-Wertes (ΔSUV (II-I)) zwischen den Messzeitpunkten wurde eine Entscheidung über das Therapiekonzept getroffen. Entweder wurden die Patienten nach zwei Wochen neoadjuvanter Chemotherapie (nCT) operiert oder die nCT wurde für weitere zwölf Wochen fortgeführt und im Anschluss operiert. Die zweite Therapieoption erhielten metabolische Responder, dessen SUV sich zwischen der Ausgangs-Positronen-Emissions-Tomographie (Baseline PET) und der PET-Kontrolle nach zwei Wochen (2-week scan) um mindestens 35 Prozent reduziert hatte.

Der entscheidende Unterschied der vorliegenden Arbeit war die Segmentationsart. In dieser Dissertation wurden die Tumoreläsionen des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zu beiden Zeitpunkten (prätherapeutisch und zwei Wochen nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie) manuell anhand der anatomischen Landmarken in der Computertomographie und im Anschluss in der Konsensuskontrolle in der Fusionsansicht von Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie korrigiert. In der genannten Studie von Lordick et al. [129] hingegen erfolgte die Segmentation in der PET mittels festgelegter Form eines Kreises mit einem Durchmesser von 1,5 cm (entsprechend zehn Pixeln). Im zweiten PET-Scan (2-week scan) wurde die Region of Interest an die gleiche Position wie im ersten PET-Scan platziert, wobei anatomische Landmarken als Orientierungspunkte dienten. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, dessen SUV-Werte des Tumors sich bereits zum Ausgangszeitpunkt (Ausgangs-PET) signifikant vom umliegenden Gewebe unterschieden. Retrospektiv beurteilt erhielten 54 Responder (ΔSUV (II-I) \geq 35 Prozent) und 56 Non-Responder (ΔSUV (II-I) $<$ 35 Prozent) zum Teil unterschiedliche neoadjuvante Chemotherapien. Des Weiteren beschrieben Lordick und

Kollegen, dass die Responder bereits zum Zeitpunkt des Baseline-PET signifikant höhere mittlere SUV-Werte aufwiesen, als die Non-Responder (SUV_{mean} Responder: 8,3 versus SUV_{mean} Non-Responder: 6,8. $p=0,018$). In der vorliegenden Dissertation wurde hingegen kein signifikanter Unterschied der SUV I-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern beobachtet (SUV_{mean} I Gruppe Historesponse $p=0,14$, SUV_{max} I Gruppe Historesponse $p=0,87$). Hierbei muss natürlich bedacht werden, dass es sich dabei um eine Historesponse (histopathologische Aufarbeitung des Tumorpräparates) und nicht um eine metabolische Response ($\Delta SUV(\text{II-I})$) handelte.

SUV - Messfehler

Bereits 1995 wurde über die Sinnhaftigkeit des Standardized-Uptake-Value- (SUV) - Wertes diskutiert. Maligne Läsionen durch hohe SUV-Werte zu erkennen sei möglich, doch stellt Keyes [130] dabei die Frage wie signifikant die Tumorerkennung mit nicht korrigierten SUV-Werten bei adipösen diabetischen Patienten mit kleinen 1 cm-Tumorerkrankungen sei?

Variablen in der SUV-Messung sind physiologischer, physikalischer und prozeduraler Natur [131]. Der SUV berechnet sich in den meisten Fällen aus der Aktivitätskonzentration, der applizierten Aktivität sowie der Masse der untersuchten Region bzw. dem Körpergewicht. Das Körpergewicht ist nicht immer ideal. Die Zahl der übergewichtigen (Body Mass Index, $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und stark übergewichtigen (adipösen) Menschen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) steigt drastisch an. Die Auswertungen der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II, 2008) zeigten dass 52,8 Prozent der 20.000 Studienteilnehmer, davon 66 Prozent der Männer und 50,6 Prozent der Frauen, im Alter von 18 bis 80 Jahren übergewichtig oder adipös sind [132]. Den Kollegen Zasadny et al. ist schon vor zwanzig Jahren aufgefallen, dass bei erhöhtem Körperfettanteil die SUV-Werte variieren und dass der SUV-Lean-Wert mit Verrechnung des fettfreien Körpergewichts einen besseren Index für die FDG-Akkumulation im Blut darstellt [133]. Auch heute wird noch über die optimale Berechnung des SUV-Wertes diskutiert [134]. Festzuhalten ist, dass die Entwicklung standardisierter Formeln und Prozeduren zur allgemeinen Vergleichbarkeit der SUV-Werte aussteht. In der vorliegenden Dissertation wurde der SUV wie folgt berechnet, wobei die Masse dem Körpergewicht entsprach:

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration} \left[\frac{Bq}{g} \right] \cdot \left(\frac{\text{Masse [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}} \right)$$

Quelle: eigene Darstellung. Primärquelle: [71, 72]

Keyes [130] äußerte sich längst über die Messfehler bei erhöhten Blutzuckerspiegeln von Diabetikern. Patienten mit Diabetes mellitus sollten gemäß des Konsensus [29] nicht von klinischen Studien ausgeschlossen werden, sondern nüchtern am frühen Morgen mit optimaler Blutzuckereinstellung (150-200 mg/dl oder weniger) durch vorher nächtlich appliziertes Langzeitinsulin im PET/CT untersucht werden. In dieser Dissertation war das Vorhandensein von Diabetes mellitus ein Ausschlusskriterium. Alle der 27 Patienten waren vor PET/CT-Scanbeginn sechs Stunden nüchtern und wiesen einen Nüchtern-Blutzuckerspiegel von weniger als 150 mg/dl auf. Somit bestand das Risiko von Messfehlern aufgrund eines erhöhten Blutzuckerspiegels in diesem Fall nicht.

SUV – als zeitabhängiger Parameter

Pharmakokinetik, die Aufnahme und Verstoffwechslung von [¹⁸F]-Fluorodesoxyglucose ([¹⁸F]-FDG) ist zeitabhängig und die Aktivität nicht konstant bis ein sogenanntes Plateau erreicht ist. Die sogenannte Aufnahme-Zeit von SUV („Uptake-Time“) sorgt für Unterschiede in den SUV-Ergebnissen [135]. Bei 8 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) zeigte sich eine Zeit von 130 bis 500 Minuten (im Durchschnitt 294 ± 42 Minuten) bis 95 Prozent des Plateau-Wertes der Dose-Uptake-Ratio im prätherapeutischen [¹⁸F]-FDG-PET erreicht wurden [136]. Beaulieu et al. zeigten einen nachweisbaren Anstieg der SUV-Werte bei 20 Patientinnen mit Mammakarzinomen 27 Minuten nach Injektion von [¹⁸F]-FDG. Die Autoren beobachteten, dass bei Tumoren mit niedrigen SUV-Werten nur ein kleiner Anstieg oder sogar Abfall der SUV-Werte zu verzeichnen war, während die SUV-Werte von Tumoren mit hohen SUV-Ergebnissen bis zu 25 Prozent in nur 15 Minuten anstiegen [137]. In der vorliegenden Dissertation wurde [¹⁸F]-FDG 60 Minuten vor dem PET/CT-Scan intravenös appliziert. Aus technischen Gründen ist eine zeitgleiche Darstellung des gesamten Körpers eines Patienten mittels PET/CT nicht möglich. Hieraus könnten weitere Abweichungen der Messresultate entstehen [74]. Festgelegte Zeitmodelle des optimal geplanten Zeitpunktes des PET/CTs je nach Tumorentität werden als sinnvoll angesehen. Andererseits war der Standardized-Uptake-Value in der Studie von Sagiyama et al. ein signifikanter Parameter um Sarkome in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung (high-grade vs. low/intermediate-grade) zu unterscheiden ($p < 0,01$). [138]

Zusammenfassend scheint der SUV ein vielversprechender Parameter zu sein. Jedoch müssen in prospektiv randomisierten Studien noch sinnvolle Standards zur Erhebung dieses

Parameters etabliert werden, damit eine Vergleichbarkeit zwischen Studienergebnissen gewährleistet werden kann.

5.2.5 Tumorvolumen

In der Dissertation wurde das Tumorvolumen manuell begrenzt und kann demnach mit dem in der Literatur verwendeten Gross Tumor Volume (GTV) gleichgesetzt werden.

Die kleinste Tumorkläsion maß $3,52 \text{ cm}^3$, die größte Tumorkläsion 195 cm^3 . Zu den jeweiligen Zeitpunkten war ein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern nachweisbar (Volumen I: $p=0,044$. Volumen II: $p=0,006$). Zum Zeitpunkt II konnte sogar ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Tumorprogression ($p=0,026$) sowie zwischen den Patienten mit oder ohne Todesfall ($p=0,027$) dargelegt werden. Nichts desto trotz zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zu den Veränderungen der Volumina unter neoadjuvanter Radiochemotherapie (nRCT) zwischen den Zeitpunkten I und II in keiner der untersuchten Gruppen (‘Historesponse’, ‘Gesundheitszustand’ oder ‘Todesfall’). Möglicherweise lag dies daran, dass sich das Tumorvolumen während der nRCT nicht bei allen Patienten gleich verhielt (Volumenabnahme bei 63 Prozent der Patienten, Volumenzunahme bei 37 Prozent der Patienten). Es ist anzunehmen, dass größere Volumina der Tumorkläsion eher für einen Misserfolg (Non-Responder) sprachen. Mittels nach Youden-Index ermitteltem optimalen ‘Cut-off’-Wert konnte das Volumen zum Zeitpunkt I in der Gruppe Historesponse eine deutliche Trennschärfe erreichen (Volumen I: $\text{AUC}=0,75$. $p=0,009$. Sensitivität 53 % Spezifität 100 %. ‘Cut-off’= $24,7 \text{ cm}^3$). Es ließ sich aber keine Aussage darüber treffen, wie sich das Wachstum des Tumors unter der nRCT verhielt.

Da keine Korrelation zwischen Tumorvolumen und den Heterogenitätsparametern (COV, Skewness und Kurtosis) aufgezeigt werden konnte, stellt sich die Frage, ob möglicherweise eine Markierung des Tumorvolumens hinsichtlich der metabolischen Aktivität signifikantere Ergebnisse als die manuelle Markierung des Tumorvolumens liefern würde. Auf eine Korrelationsanalyse zwischen Volumen und SUV wurde verzichtet, da der Parameter COV bereits den mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean}) beinhaltetete.

Das metabolische Tumorvolumen (Metabolic Tumor Volume, MTV), auch als metabolisch aktives Tumorvolumen (Metabolically Active Tumor Volume, MATV) bezeichnet, wird durch Softwareprogramme in Abhängigkeit von SUV-Werten automatisch markiert und gegebenenfalls durch Untersucher manuell angepasst.

Bislang liegen keine Studien von MATV bei Patienten mit Rektumkarzinom vor. Eine prospektive multizentrische Studie [139] aus dem Jahr von 2014 untersuchte 34 Patienten aus vier Zentren in Nordamerika mit gastrointestinalen Tumoren. Ziel der Studie war verschiedene Methoden zu evaluieren, um das MATV bestmöglich zu segmentieren. Zwei Aspekte gibt es hierbei anzumerken: Während die Studie im Gegensatz zu unserer Untersuchung sich auf gastrointestinale Tumoren fokussierte, war zudem das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht klar zu eruieren. Im Manuskript wurde lediglich auf zwei weitere Studien [140, 141] verwiesen. Des Weiteren haben die Autoren nicht das Therapieansprechen und die Prognose in Hinblick auf MATV untersucht. Dahingegen wurde bereits bei anderen Tumorklassen wie dem Lungenkarzinomen [142], bei Kopf-Hals-Tumoren [143] und oral squamösen Karzinomen [144] das Outcome der Patienten in Zusammenhang mit dem metabolischen Tumolvolumen evaluiert.

Hatt et. al werteten retrospektiv 555 prätherapeutische ^{18}F -FDG-PET Bilder verschiedener lokal fortgeschrittener Primärkarzinome ohne Metastasen. Darunter Mamma-, Zervix-, Ösophagus- Kopf-Hals-Karzinome und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (non-small cell lung cancer, NSCLC) aus. Als Ziel der Studie galt es den Zusammenhang zwischen dem metabolisch aktiven Tumolvolumen (metabolically active tumor volume, MATV) und gemessenen Heterogenitätsparametern (entropy, dissimilarity, high-intensity large-area emphasis – HILAE, und zone percentage) aufzuweisen. Die Autoren nehmen an, dass sich ab einer Tumorgröße über 10 cm^3 Heterogenitätsparameter und das metabolisch aktive Tumolvolumen ergänzende klinische Informationen liefern können. Dabei steige der prognostische Wert mit dem Tumolvolumen. In der Ösophaguskarzinom-Kohorte zeigte lediglich D (dissimilarity) mit $p=0,0016$ als einen prognostischen Faktor unabhängig des Tumorumfanges. Dahingegen waren in der NSCLC-Kohorte E (entropy) mit $p=0,0093$ und MATV mit $p=0,0053$ als unabhängige prognostische Faktoren in den Überlebensanalysen signifikant. [145]

Zusammengefasst wurde in der vorliegenden Dissertation das manuell markierte Tumolvolumen als Vergleichsparameter evaluiert. Trotz signifikanter Zusammenhänge zwischen Historesponse und Tumolvolumen konnte keine Korrelation mit den gemessenen Texturparametern COV, Skewness und Kurtosis nachgewiesen werden. Wie bereits bei anderen Tumorentitäten durchgeführt, könnte das metabolisch aktive Tumolvolumen MATV als Texturparameter bei Patienten mit Rektumkarzinom hinsichtlich der Prognoseabschätzung verwendet werden.

5.2.6 TLG

Die totale Glukoseaufnahme der Läsion (TLG, Total Lesion Glycolysis) wurde aus dem SUV_{mean} und dem manuell markierten Tumolvolumen berechnet. Die TLG ist also ein Parameter, der einerseits von der metabolischen Aktivität und andererseits von der Größe der Läsion abhängt. Die Werte der TLG unterschieden sich zu den Zeitpunkten I und II signifikant ($p < 0,001$). Für TLG I ($p = 0,019$) und TLG II ($p = 0,003$) bestanden in der Gruppe Historesponse ebenfalls signifikante Unterscheide. In den Gruppen ‚Gesundheitszustand‘ und ‚Todesfall‘ konnte nur zum frühtherapeutischen Zeitpunkt (TLG II) signifikante Unterschiede ausgemacht werden.

Die Receiver-operating-characteristic (ROC)-Analyse ergab in der Gruppe Historesponse (Responder und Non-Responder) für die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion zum prätherapeutischen Zeitpunkt I (TLG I) signifikante Werte ($AUC = 0,79$, $p = 0,001$). Die Sensitivität betrug 53 Prozent und die Spezifität 100 Prozent bei optimalem Cut-off nach Youden-Index. Dahingegen ergab sich für die Veränderung der TLG-Werte zwischen den Zeitpunkten I und II ($\Delta TLG (I-II)$) keine signifikanten Werte.

Bereits 1999 untersuchten Larson et. al. [146] den Vergleich der totalen Glukoseaufnahme TLG zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Die seitdem durchgeführten Studien zu TLG klingen als prognostisches Werkzeug für das krankheitsfreie Überleben vielversprechend.

325 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden von Ogawa et al. anhand eines optimalen ‚Cut-off‘-Wertes des Texturparameters TLG in zwei Gruppen eingeteilt: low TLG ($n = 284$) und high TLG ($n = 41$). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in der fünf-Jahres-Überlebensrate (92,1 % und 70,1 %). Die multivariate Analyse ermittelte high TLG als einen unabhängigen Faktor eine schlechtere Prognose vorherzusagen (HR 3,41, $p = 0,016$). [147]

In einer 2018 veröffentlichten Studie [148] konnte mittels multivariater Analysen eine deutliche Korrelation zwischen der mittleren totalen Glukoseaufnahme (mean TLG) und dem Progression-Free-Survival sowie dem Overall-Survival heraus gearbeitet werden. In dieser Studie ist jedoch nicht auf einen Blick ersichtlich welche Ein- und Ausschlusskriterien bedeutend waren. Es wird lediglich beschrieben, dass aus dem Patientenkollektiv ($n = 250$) aus sieben verschiedenen prospektiven klinischen Studien 99 Patienten eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Studie und die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind eingeschränkt vergleichbar. Zum Einen handelte es sich in [148] um Patienten mit metastasiertem Rektumkarzinom, die zwei verschiedene palliative Chemotherapien enthielten. Zum Anderen wurden die 584 Läsionen in $[^{18}F]$ -FDG-PET-Bildern semi-

automatisch und nicht wie in dieser Studie manuell in CT-Bildern markiert. Weiterhin wurden nur Läsionen in die Analysen eingeschlossen, die mindestens ein metabolisch aktives Tumolvolumens MATV von 4,2 ml aufwiesen. Begründet wurde dies damit, dass der Partialvolumeneffekt bei Volumina unterhalb von 4,2 ml deutlich verstärkt wäre und man daher auf solche Fehlmessungen verzichten wollte. Dabei wurde auf den Artikel von Soret et al. [52] verwiesen. Auch nach ausführlicher Sichtung dieses Artikels konnte kein Hinweis auf die genannte Volumeneinheit gefunden werden. Soret et al. hielten lediglich fest, dass vor allem kleine und metabolisch aktive Tumorkläsionen durch den Partialvolumeneffekt verfälscht erscheinen können. Aus den 584 gemessenen Läsionen maßen 354 Läsionen ein $\text{MATV} \geq 4,2 \text{ ml}$. Die Total Lesion Glycolysis TLG wurde aus dem Produkt von SUV_{mean} und MATV berechnet. In dieser Dissertation wurde kein MATV berechnet, sondern das Volumen verwendet, welches sich aus den manuellen ROI- bzw. VOI-Markierungen ergeben hatte.

In der wissenschaftlichen Studie von Lim et al. [149] wurde die Therapieresponse bei 40 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach zwei Zyklen Chemotherapie statt einer histopathologischen Aufarbeitung mittels RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [150]) gemessen. Die Erfassungen der Texturparameter in vier verschiedenen Zielgruppen (,target sets') erscheint für den Leser komplex und soll hier nicht im Detail veranschaulicht werden. Der Parameter TLG wurde aus SUV_{mean} und dem Volumen berechnet. Aber auch zusätzlich auf maximale SUV-Werte bezogen. Wie beispielsweise der Parameter $\text{TLG}_{40\%}$, der für einen Grenzbereich von 40 Prozent des SUV_{max} stand. Wichtig ist, dass es eine Vielzahl an Möglichkeiten gibt Texturparameter zu bestimmen und zu beurteilen und somit die Vergleichbarkeit deutlich eingeschränkt ist.

Auch bei Patienten mit Pharynx- oder Larynxkarzinom ($n=51$) waren TLG-Werte größer gleich 5,4 mit einem kürzeren Overall Survival assoziiert [151]. Ähnliche Ergebnisse bestätigten sich bei Myelom-Patienten [152]. [153] untersuchten den Unterschied verschiedener TLG Parameter an Phantomen und bei Lungenkarzinompatienten und kamen dabei zu anderen Ergebnissen als Lim et al. [149]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TLG ein vielversprechender Texturparameter ist und sich die Berechnung aus SUV_{mean} und dem metabolischen Tumolvolumen MATV anstatt dem lediglich manuell markierten Volumen bewährt hat. In den meisten der soeben genannten Studien wurde der Fokus auf den Einfluss der totalen Glukoseaufnahme TLG auf die Prognose der Tumorerkrankungen gelegt. In unserer Studie konnte dahingegen ein Zusammenhang zwischen TLG und der ,Histroresponse' gezeigt werden. Dies könnte wichtige

Therapieentscheidungen zur Folge haben, wie zum Beispiel das Fortführen oder der frühzeitige Wechsel bzw. das Beenden einer Chemotherapie, die sich im weiteren Verlauf ebenfalls positiv auf die Tumorprognose auswirken könnte.

5.3 Diskussion der Methoden

5.3.1 Studiendesign und Patienten

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine monozentrische Datenauswertung, in der ein bestehendes, prospektiv erhobenes Datenkollektiv [106] auf die Verwendung von Texturparametern als Prädiktoren für einen Therapie-Responderstatus hin untersucht wurde.

Eine entscheidende Stärke dieser Studie ist das homogene Patientenkollektiv mit (u)T3(c)Nx(c)M0 (\cong UICC-Stadium II und III) klassifiziertem und histologisch gesichertem Adenokarzinom des Rektums. Unklar ist, ob die Verteilung der [^{18}F]-Fluordesoxyglucose (FDG) weniger beeinflusst war, als es bei Patienten mit beispielsweise Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus, oder einer Niereninsuffizienz der Fall gewesen wäre. Für zukünftige Studien ist die Frage interessant, wie sich die Texturparameter aus ^{18}F -FDG-PET-Bildern bei solchen Erkrankungen verhalten.

In dieser Dissertation wurden die [^{18}F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie-(^{18}F -FDG-PET/CT)-Bilderserien von Hermann et al. [107] bei selbigem Patientenkollektiv [106] zur Analyse herangezogen. Mit $n=27$ war zwar die Größe des Patientenkollektivs gering, doch das festgelegte Mess- und Studienprotokoll entsprach einem festgelegten Schema. Die Bildmodalitäten PET und CT werden in dem nächsten Kapitel diskutiert.

5.3.2 Die Bildmodalitäten PET und CT

Dass die Kombination beider Verfahren zur Bestimmung der Tumorerogenität sinnvoll erscheint, zeigten zum Beispiel Desseroit et al. [54] bei 116 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Die Messung von Tumorerogenitätsfaktoren in der Computertomographie in Kombination mit Messungen von Tumorerogenitätsfaktoren in der Positronen-Emissions-Tomographie prognostizierte in retrospektiven Auswertungen die Schwere des Outcomes.

Untersuchungszeitpunkt

^{18}F -FDG-PET/CT-Bilder wurden prätherapeutisch (Zeitpunkt I) und 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie (Zeitpunkt II) durchgeführt, um frühzeitig auf ein Therapieansprechen der nRCT zu untersuchen.

Lokale Inflammationen innerhalb der Tumorerogenität können jedoch sowohl durch Chemotherapie als auch Bestrahlung hervorgerufen werden. Die daraus resultierende erhöhten

Glukoseaufnahmen des radioaktiv markierten Tracermoleküls [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose können in der FDG-PET zu falsch positiven Befunden führen. Des Weiteren täuschen durch Bestrahlung ausgelöste Zellzyklusarreste der Tumorzellen durch ihre verringerte Tracer-Aufnahme ein Therapieansprechen vor [31]. Ob der Zeitpunkt der Untersuchung richtig gewählt wurde, ist hierbei ebenso strittig, FDG-PET/CT-Aufnahmen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom früher als vier Wochen nach Chemotherapie stattfinden gilt es zu hinterfragen [154].

Die AWMF S3-Leitlinie kolorektales Karzinom spricht die Empfehlung aus ein PET/CT nicht innerhalb von vier Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie durchzuführen, da die Sensitivität deutlich reduziert sei (Evidenzlevel II a - III, siehe Tabelle 7). Die Empfehlung stützt sich unter anderem auf Angaben einer größeren Fall-Kontroll-Studie [155] (negativ prädiktiver Wert 13,3 %, positiv prädiktiver Wert 94 %, Spezifität 22,2 %). Diese Studie und auch die anderen drei in der S3-Leitlinie genannten Studien bezogen sich jedoch jedes Mal auf das hepatisch metastasierte Rektumkarzinom und somit ist die Empfehlung nicht vollumfänglich mit dem lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu vergleichen.

Auch ohne Chemotherapie spielt der Zeitpunkt des [¹⁸F]-FDG-PET/CTs eine entscheidende Rolle. Die Pharmakokinetik der [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose und die gemessene Aktivität variieren je nach Tumorentität und Zeitpunkt des Scans. Zur Verbesserung der Messwerte wurden bereits „dual-time-point“ PET/CT-Aufnahmen diskutiert [156, 157, 158, 159]. Das bedeutet, dass zwei PET/CT- Aufnahmen innerhalb von kurzen Zeitabständen durchgeführt werden, um mögliche Messfehler auszuschließen. Diese Thematik wird in dem Kapitel 5.2.4 *SUV* nochmal aufgegriffen.

Partialvolumeneffekt

Das Thema des Partialvolumeneffektes in PET-Bildern ist komplex und wurde von Soret et al. [52] ausführlich aufgearbeitet. Nichts desto trotz soll hier eine kurze Erwähnung dessen stattfinden. Quantität und Qualität der PET-Bilder stehen unter dem Einfluss des Partialvolumeneffektes (PVE). Dabei erscheinen vor allem kleine Läsionen mit hoher Aktivität anders als sie es tatsächlich sind. Der PVE ‚verschmiert‘ das Signal, sodass die Läsionen größer aber mit niedrigerer Intensität erscheinen. Detektoreinheiten aber auch verwendete Rekonstruktionstechniken spielen für den PVE eine wichtige Rolle. Im Folgenden wird beispielhaft aufgezeigt welche Auswirkung die Auswahl der Iterationen und Subsets auf den Standardized-Uptake-Value *SUV* haben kann. [52]

Hoetjes et al. [160] testeten drei verschiedene Strategien, um den Partialvolumeneffekt zu korrigieren. Den Autoren fiel auf, dass durch Korrektur des Partialvolumeneffektes (Partial Volume Correction, PVC) in Abhängigkeit des Volumens eine fünf bis achtzig prozentige Erhöhung des SUV-Wertes zu vermerken war.

Demnach wird ohne eine PVC die metabolische Aktivität von gewissen Läsionen deutlich unterschätzt. Trotz verschiedener Korrekturtechniken hat sich bis heute noch keine einheitliche Methode zur Korrektur des Partialvolumeneffektes im klinischen Alltag bewährt. [161]

Dies macht deutlich wie schlecht einzelne PET-Studien zur Texturanalyse, insbesondere mit Ergebnissen zu SUV-Werten, miteinander vergleichbar sind. Um eine höhere Vergleichbarkeit zu erzielen, müssten sämtliche Studienprotokolle nach den verwendeten Detektoreinheiten und Rekonstruktionstechniken aufgegliedert werden. Solche Auswertungen wären durch den Mangel an prospektiven Studien zusätzlich erschwert.

Artefakte

Um eine durch Muskelbewegung entstandene Verschiebung und fehlerhafte Tracerverteilung im korrigierten PET-Bild zu vermeiden, könnten verbesserte Patientenlagerungen, z.B. mit Lagerungshilfen, verwendet werden [27]. Wie die Patienten für die Studie von Rosenberg et al [106] gelagert wurden und ob die Compliance während den Untersuchungen ausreichend gut war, lässt sich im Nachhinein nicht herausfinden.

Was jedoch bekannt ist, ist, dass alle Patienten in der vorliegenden Studie vor erfolgter PET/CT-Untersuchung ein orales und rektales Kontrastmittel erhielten. In der Literatur gibt es hinreichende Beschreibungen über kontrastmittelinduzierte Artefakte und zur lokalen Überschätzung der CT-basierten Schwächungskoeffizienten [27]. Da die Erhebung der PET/CT-Datensätze außerhalb des Analysekontextes dieser Arbeit erfolgte, war leider nicht sicher nachvollziehbar, ob eine rückwirkende Korrektur der kontrastmittelverstärkten CT-Bilder zur Verbesserung der Schwächungskorrektur vorgenommen wurde. Um das Risiko eines möglichen Bias durch Kontrastmittelaufnahme zu reduzieren, wurde daher streng darauf geachtet, anatomische Strukturen mit potenzieller Kontrastmittelaufnahme nicht in die ROI-Begrenzungen mit einzubeziehen.

5.2.3 Die Texturanalyse

Segmentationstechniken

Texturanalysen und die Bestimmung von Heterogenitätsparametern wurden in dem vergangenen Jahrzehnt in diversesten wissenschaftlichen Studien thematisiert. Eine akkurate Begrenzung des Tumolvolumens ist für die darauffolgenden Auswertungen ausschlaggebend. Je nachdem welche Bereiche der Tumorkläsion in die Region of Interest eingeschlossen werden und auf welche Art und Weise die Segmentation erfolgt (manuell, semi-, oder vollautomatisch) könnten die resultierenden Tumorparameter einen entscheidenden Einfluss auf die Texturanalyse zur Folge haben.

Wie bereits im Beispielsweise Kapitel 5.2.5 *Tumolvolumen* angesprochen diskutiert, liegt ein Unterschied zwischen dem „Rohdaten-Volumen“ (Gross Tumor Volume, GTV) und dem metabolischen Tumolvolumen (Metabolically Active Tumor Volume, MATV) vor.

In dieser Studie wurden die Regions of Interest manuell durch einen Untersucher in den jeweiligen CT-Schichtbildern markiert, deren Lage in der Fusions-Ansicht (Übereinander-Lagerung zugehöriger CT- und PET-Bilder) kontrolliert und anschließend in einer Konsensus-Kontrolle mit drei weiteren Medizinern überprüft und nach Bedarf korrigiert. Das Tumolvolumen (VOI) ergab sich durch die Verbindung der einzelnen ROIs der CT-Schichtbilder mit den dazugehörigen CT-Schichtbildern derselben CT-Bilderserie.

Dennoch gibt es potentielle Fehlerquellen. Messungenauigkeiten durch abweichende Markierungen könnten durch unterschiedliche Untersucher, sogar aber auch durch denselben Untersucher entstehen. Zudem könnten unterschiedliche Markierungen gesetzt werden, je nachdem in welchen Bilderserien (CT oder PET) die ROIs festgelegt wurden.

Voll- oder semi-automatische Segmentations-Techniken sollten menschliche Messfehler reduzieren beziehungsweise optimalerweise verhindern. Beichel et al. konnten aus 60 PET/CT-Scans von 59 Patienten mit 230 Kopf- und Hals-Tumorkläsionen [162] aufweisen, dass bei Verwendung einer semi-automatischen Methode im Vergleich zur manuellen Methode die Standardabweichungen zwischen mehreren Untersuchern („inter-operator“) oder bei einem Untersucher („intra-operator“) signifikant niedriger waren. Ähnliche Ergebnisse zeigten Hofheinz et al. [163]. Abweichungen konnten reduziert werden, indem man Fusionsbilder CT mit FDG-PET statt singulärer CT-Bilder zur Markierung von Zielregionen verwendete [164].

Hatt et. al teilten die Meinung, dass eine manuelle Begrenzung der zu markierenden Region schlecht reproduzierbar sowie langwierig und zeitraubend sei [165]. Eine automatische oder semi-automatische Begrenzung der ROIs erscheine sinnvoll aber schwierig umsetzbar.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Techniken der Bildverarbeitung und Segmentierung, unter anderem der bereits erwähnte fuzzy locally adaptive bayesian - (FLAB) - Algorithmus, verwendet [166]. Die Vielfalt und Komplexität der Segmentierungsdurchführung ergibt sich einerseits aus den Möglichkeiten der Akquirierung von ROIs (manuell, semi-/voll-automatisch oder in Kombinationen) und andererseits aus dem zu untersuchenden Datensätzen (Patient versus Phantom). Bei fehlendem Standard und der vorhandenen zahlreichen Variationen sind die verwendeten Methoden nur bedingt miteinander vergleichbar. [56]

Das „wahre“ Ergebnis von Patienten-Datensätzen oder Phantom-Bildern ist ebenfalls größtenteils unbekannt. Verschiedene Segmentationstechniken (manual segmentation, threshold-based methods, region-based methods, stochastic- and learning-based methods, boundary-based methods, joint-segmentation methods) sind in [131] und [167] aufgeführt.

Selbst bei dem Versuch der automatischen Tumorsegmentation [168] in sphärischen Phantomen mit kleinen Volumina von 0,43 ml bis 0,97 ml mit nicht-sphärischen Tumoren mit Volumina von 0,6 ml bis 0,96 ml und SUV-Werten von 2, 4 und 8 ergab sich ein Bias bei den nicht-korrigierten SUV-Werten zwischen 31 Prozent und 48 Prozent. Im Gegensatz dazu war bei Partialvolumeneffekt-korrigierten SUV-Werten nur noch ein Bias zwischen elf Prozent plus/minus 23 Prozent nachzuweisen. 2017 wurde eine Datenbank [165] der automatischen Segmentationsmöglichkeiten im PET (PET-AS = PET – Autosegmentation) erstellt. Aus Übersichtsgründen wird lediglich auf diese wissenschaftliche Arbeit [165] verwiesen. Wichtig zu erwähnen ist jedoch die Schlussfolgerung der Autoren, dass automatisch durchgeführte Tumorbegrenzungen auch erfahrene Mediziner benötigen. Denn nicht alle wichtigen Informationen, die letztlich den Gesamtkontext ergeben, befinden sich innerhalb der PET-Aufnahmen. Klinische Informationen, weitere bilddiagnostische Befunde und vieles Mehr können bisher nur von erfahrenen Ärzten richtig eingeschätzt und interpretiert werden. Beispielsweise auch um Tumore in benigne oder maligne Entitäten zu differenzieren.

Reproduzierbarkeit

Die Vergleichspräzision der gemessenen Tumorheterogenitätsparameter wurde nicht überprüft und ist demnach als Limitation dieser Dissertation anzusehen.

Damit dies möglich gewesen wäre, hätte man bereits im Rahmen der initialen Datenerhebung innerhalb kurzer Zeit (Tage oder Stunden) mehrere ^{18}F -FDG-PET/CT-Aufnahmen eines Patienten miteinander vergleichen und anhand mehrerer Bilderserien die Reproduzierbarkeit der gemessenen Tumorheterogenitätsparameter nachweisen sollen. Das wäre allerdings aufgrund der für den Patienten entstehenden enormen Strahlenbelastung klinisch kaum vertretbar gewesen.

Tixier et al. [169] zeigten, dass deutliche Messungenauigkeiten und Abweichungen von Heterogenitätsparametern bereits vor Beginn einer Therapie möglich sind. Ziel der Studie von Tixier et al. war es, die Reproduzierbarkeit von globalen, regionalen als auch lokalen Heterogenitätsparametern zu bestimmen. Sechzehn Patienten mit Ösophagus-Karzinom erhielten zwei PET/CT-Scans, die vor Therapiebeginn innerhalb von zwei bis sieben Tagen (im Mittel innerhalb von vier Tagen) durchgeführt wurden. Dabei zeigten die Parameter $\text{SUV}_{\text{maximum}}$ und SUV_{mean} im Mittel prozentuale Unterschiede bis zu 20 Prozent. Im Vergleich dazu konnten die Parameter Entropy (fünf Prozent Unterschied), Homogeneity (zwölf Prozent Unterschied), Dissimilarity (dreizehn Prozent Unterschied) eine deutlich bessere Vergleichbarkeit aufweisen. Die Markierung der mehr als zehn cm^3 großen Tumorkläsionen erfolgte mittels eines Algorithmus (fuzzy locally adaptive bayesian algorithm). Diese Studie war aufgrund der kleinen Patientenzahl ($n=16$) limitiert. Um Standards zu entwickeln, die auf die Allgemeinheit der Patienten zutreffen, wurden bereits Studien an Phantommodellen in der Computertomographie [170, 171] als auch in der Positronen-Emissionstomographie [172, 173] durchgeführt. Weitere Studien wie [174] sollten diese Thematik aufgreifen.

Jedoch ergibt sich aus den Ergebnissen eine weitere interessante Frage, auf die es keine genaue Antwort zu geben scheint. Inwiefern können die Veränderungen von Tumorheterogenitätsparametern Hinweise auf Therapieansprechen liefern, wenn bereits vor Beginn einer Therapie Messunterschiede der Texturparameter nachweisbar sind?

5.4 Ausblick

5.4.1 KRAS

Texturparameter können zu genetischen Veränderungen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK) zusätzliche Informationen für eine verbesserte Therapie liefern. In der kürzlich veröffentlichten retrospektive Studie mit 103 KRK-Patienten waren erhöhte SUV_{max} -Werte innerhalb des metabolischen Tumolvolumens bei Tumoren mit KRAS-Mutationen nachweisbar ($p < 0,001$). [175]

In einer weiteren Studie [176] konnte für Texturparameter der ersten Ordnung signifikante Assoziationen mit RAS-Mutationen dargelegt werden: SUV_{max} ($p=0,002$), SUV_{mean} ($p=0,006$), Skewness ($p=0,049$), and $SUV_{coefficient\ of\ variation}$ (SUV_{cov}) ($p=0,001$).

Dies erscheint wichtig, da sich bei etwa fünfzig Prozent der metastasierten kolorektalen Tumore Mutationen der RAS-Gene KRAS oder NRAS zeigen. Diese Mutationen wirken sich negativ prädiktiv auf die Erstlinientherapie bei Patienten mit KRK aus. [88] Eine nicht invasive bildgebende Diagnostik von Patienten, die gegebenenfalls eine solche RAS-Gen-Mutation besitzen, könnte sich möglicherweise auf das Outcome der Patienten positiv auswirken.

5.4.2 Tumorheterogenität

Dass Tumorheterogenität noch viele interessante Spalten offen lässt, zeigt die wissenschaftliche Arbeit von Kreso et al. [177]. Zellen humaner kolorektaler Tumore wurden in Mäuse transplantiert und bezüglich ihres Verhaltens nach Erhalt einer Chemotherapie untersucht. Offenkundig waren selbst Tumorzellen innerhalb (genetisch) einheitlicher Klonlinien funktionell heterogen.

Eine weitere interessante Diskussionsgrundlage spielt das Thema der Hypoxie innerhalb von Tumoren. Cárdenas-Navia et al. [178] untersuchten tierexperimentell drei Tumorentitäten bei Ratten (Adenokarzinom der Mamma, Fibrosarkom und Gliom) und stellten mittels ‚Phosphorescence lifetime imaging‘ den Tumorsauerstoffgehalt (pO_2) alle 2,5 Minuten über einen Zeitraum von 60 bis 90 Minuten dar. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede des pO_2 bei allen getesteten Tumorklassen. Unter der Kenntnis, dass Hypoxie eine Ursache für Widerstandsfähigkeit von menschlichen Tumorzellen gegenüber Strahlung ist, werfen die Autoren folgende Äußerung in den Raum: Wäre es möglich hypoxische Areale besser darzustellen, so könnte die Radiotherapie optimiert werden, indem für hypoxische Tumoreale erhöhte Strahlungsintensitäten verwendet werden.

Um die dynamische und räumliche Heterogenität zu untersuchen wurde unter anderem ein Hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktor (hypoxia-inducible transcription factor-1, HIF-1) bei Mäusen mit C6-Gliomzellen untersucht. Mit Zunahme der Tumorgöße entwickelten die Tumore einen hypoxischen Kern, der mit erhöhter HIF-1 Transkriptionsaktivität einherging, welche ebenfalls in der Positronen-Emissions-Tomographie mit [18F]-FEAU (18F-Fluorodeoxy-Arabionofuranosyl-Ethyl-Uracil) darstellbar war. Die Autoren äußern dabei die Vision, dass die Ergebnisse für zukünftige Radiotherapien sowie antiangiogenetische Medikamente in der Tumorthherapie von Nutzen sein kann. [179]

Bereits 1989 wurde [18F]-Fluoromisonidazol (FMISO) als eine Substanz beschrieben, die sich in Zellen ansammelt, welche unter hypoxischen Bedingungen noch metabolisch aktiv sind und somit eine Bildgebung von hypoxischen Tumorarealen mittels Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht [180]. In den retrospektiven Beobachtungsuntersuchungen von Rajendran et al. [181] wurde bei 79 Prozent der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen mittels FMISO-PET eine signifikante Hypoxie identifiziert. Der Quotient T/B_{max} (tissue-to-blood-ratio [182]) gab das Maß an Hypoxie an. In der multivariaten Analyse erwies sich die FMISO-PET als besserer Prädiktor als die FDG-PET.

Die Darstellung von Glucose, sei es als radioaktiv-markierte Substanz in der Positronen-Emissions-Tomographie oder mittels immunhistochemischem Nachweis von Glucose-Transportersystemen wie dem Glukose-Transporter-1 (GLUT-1), spielt in vielerlei Studien eine wichtige Rolle in Bezug auf das prognostische Outcome eine wichtige Rolle. Kunkel et al. [183] konnten durch zwei durchgeführte Studien, eine davon mit 44 Patienten mit oralen squamösen Karzinomen (oral squamous cell carcinoma, OSCC) feststellen, dass die Kombination von hohen GLUT-1 Labeling index (LI) - Werten mit hohen SUV-Werten ($>5,6$) ein deutlich schlechteres Outcome prognostiziert ($p=0,008$) als bei alleiniger Betrachtung der hohen SUV-Werte ($p=0,051$). Dabei wurde, basierend auf dem Anteil der Tumorzellen mit Expression des Transporterproteins GLUT-1 für jeden Tumor, der immunhistochemisch untersucht wurde, ein GLUT-1 Labeling Index (LI) erstellt. Waren beispielsweise 50 Prozent der Zellen positiv, so betrug der GLUT-1 LI den Wert 50. Hierbei erfolgte die Trennung zwischen Tumoren mit einem niedrigen GLUT-1 LI ($< 50\%$) und einem hohen GLUT-1 LI ($\geq 50\%$). In weiteren wissenschaftlichen Arbeiten konnte aufgezeigt werden, dass die Expression des Glukose-Transporter-1 (GLUT-1) beim kolorektalen Karzinom [184] sowie beim Rektumkarzinom [185] mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht werden kann. Dass Rektumkarzinome mit einem hohen Anteil an GLUT-1 schlechter auf Chemotherapie ansprechen ($p=0,02$), zeigte die Studie von

Brophy et al. [186]. Dahingegen konnte in einer großen multizentrischen Studie [187] (n = 2077 Patienten) keine Korrelation zwischen dem Gesamt-Überleben und einer erhöhten GLUT-1 Expression nachgewiesen werden. GLUT-1 zeigte sich lediglich als signifikanter Biomarker für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) (p=0,013). In einer durchgeführten Dual-Time-Point FDG-PET Studie konnte ein Zusammenhang zwischen den gemessenen SUV-Werten und dem Nachweis von GLUT-1 hergestellt werden [156]. Weiterführende wissenschaftliche Arbeiten mit Untersuchungen auf die prognostische Wertigkeit durch die Kombination von immunhistochemischen Parametern mit, in der PET ausgewerteten, Texturparametern wäre sicherlich sinnvoll.

5.4.3 Zukünftige Texturanalysen

Bei den, in der vorliegenden Dissertation untersuchten, Texturparametern handelte es sich um Texturparameter der ersten Ordnung. Lediglich der Coefficient of Variation konnte die ereignisfreie Überlebenszeit (p=0,025) signifikant prognostizieren. Da Texturparameter der ersten Ordnung lediglich auf die Pixel bzw. Voxel innerhalb der markierten Region eingehen und nicht die angrenzenden Strukturen beurteilen, gehen womöglich wichtige Informationen verloren.

Beispielsweise wurde Entropy, ein Texturparameter zweiter Ordnung, erfolgreich untersucht [145]. Auch der Texturparameter Coarseness erwies sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie als gutes prognostisches Werkzeug, um das disease-free survival DFS (HR=11,19, p=0,0002) vorherzusagen. Es handelte sich dabei, um eine retrospektive Auswertung von FDG-PET/CT-Bildern bei 68 Patienten mit locally-advanced rectal cancer (LARC) [124]. Bei Coarseness handelt es sich um einen Texturparameter höherer Ordnung. Die Granulierung innerhalb eines Bildes wird durch die Unterschiede zwischen jedem Voxel und dem benachbarten Voxel in angrenzenden Bilderebenen gemessen. [62, 188]

Diese Dissertation befasste sich mit dem lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, jedoch sollte sich im Weiteren auch mit dem metastasierten Rektumkarzinom [189] beschäftigen werden. Ist die PET/CT möglicherweise auch im Tumor-Screening ein wertvolles Tool bei kolorektalen Adenomen mit erhöhten SUV-Werten [190]?

In einem Review [191] wird kritisch in Frage gestellt, ob anhand der verwendeten statistischen Methoden bei vielen der Studien zur Texturanalyse überhaupt eine Beziehung zwischen PET- oder CT-Texturparametern und dem Überleben von Patienten besteht.

Wie Hatt et al. [192] bemerkten, verwenden neuere Studien robustere statistische Analysen als es bei Studien zu Beginn dieser Dissertation der Fall war. Anstatt sich auf manuell abhängige ‚hand-crafted‘ Texturanalysen zu verlassen, verfolgten Ypsilantis et al. [128] die Idee ein neuronales Netzwerk zur Texturanalyse zu verwenden. Zwar wurden in der Studie mit (n=107) Ösophagus-Karzinom-Patienten auch Texturparameter der ersten Ordnung untersucht, jedoch sind keine einzelnen Ergebnisse zu COV, Skewness oder Kurtosis angemerkt. Die Autoren sind jedenfalls sehr zuversichtlich mit dem angewendeten System Non-Responder vorherzusagen (Sensitivität 80,7 %, Spezifität 81,6 %). Wie in [192] erwähnt, gibt es noch andere Methoden [193, 194, 195] maschinelles Lernen (engl. machine learning methods) zu verwenden.

6. Zusammenfassung

Rektumkarzinome sind geschlechterspezifisch weltweit und in Europa die zweit- oder dritthäufigsten Karzinome. Trotz erheblicher Therapiekosten konnte die Mortalität des Rektumkarzinoms nur in zwölf Prozent aller Fälle durch verbesserte Behandlungsmethoden gesenkt werden. Mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 50 bis 60 Prozent erscheint es wichtig den Therapieerfolg möglichst frühzeitig nach Therapiebeginn zu bestimmen, um durch rechtzeitige Adaptation der Therapie an patienten- und tumorspezifische Eigenschaften etwaige Therapiemisserfolge zu vermeiden und somit die Prognose zu optimieren.

Bei dem Ziel der individualisierten Therapie muss beachtet werden, dass gleich definierte Tumore, wie das Rektumkarzinom, morphologisch und funktionell nicht nur bei unterschiedlichen Individuen eine intertumorale Heterogenität, sondern auch bei den jeweiligen Individuen eine intratumorale Heterogenität aufweisen können. Das Proliferationspotential, die Angiogenese, der Metabolismus, sowie die Genexpressionen und die Zellmorphologien spielen dabei eine Rolle. Invasive diagnostische Techniken wie einzelne Probiopsien können vor allem bei großen Tumoreläsionen die Heterogenität eines Tumors nicht ausreichend abbilden. Da die operative Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in der Regel vier bis sechs Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgt, wird das Tumorpräparat möglicherweise zu spät histopathologisch untersucht, um noch wirkungsvolle Therapieänderungen einzuleiten.

Das nicht-invasive Verfahren der kombinierten [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomografie hat großes Potential mit Hilfe von software-basierten Algorithmen Tumorerheterogenität quantitativ zu verschiedenen Zeitpunkten darzustellen, um bereits frühzeitig eine Aussage über das Therapieansprechen zu liefern.

In der vorliegenden Dissertation wurden daher die ¹⁸F-FDG-PET/CT-Datensätze von 27 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu den folgenden zwei Zeitpunkten untersucht: vor Beginn und 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, welche der untersuchten Tumorerheterogenitätsparameter eine Aussage über das Therapieansprechen treffen und das (tumorfrem) Überleben prognostizieren können.

Durch die manuelle Kennzeichnung der Tumorregion in den ¹⁸F-FDG-PET/CT-Datensätzen mit Hilfe des Softwaretools von InterView™ Fusion (Mediso) entstanden zweidimensionale Zielregionen (Regions of Interest, ROIs), die (semi-) automatisch ausgewertet wurden. Zu den analysierten Texturparametern erster Ordnung zählten der Variationskoeffizient (COV), die

Schiefe (Skewness) und die Wölbung (Kurtosis). Weiterhin untersuchte Parameter waren der mittlere und maximale Standardized-Uptake-Value (SUV_{mean} und SUV_{max}), das manuell markierte Tumolvolumen, der maximale Tumordurchmesser und die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion (Total Lesion Glycolysis, TLG).

Abhängig vom verbliebenen Tumorrest in der histopathologischen Aufarbeitung der Tumorresektate in der fünften Woche nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wurden die Patienten hinsichtlich des Therapieansprechens in Responder (70 Prozent) und Non-Responder (30 Prozent) eingeteilt. Von den Texturparametern zeigte der Variationskoeffizient eine gute Trennschärfe, um Responder von Non-Respondern zu unterscheiden (COV I: AUC=0,74. $p=0,015$ und für Δ COV (I-II): AUC=0,83. $p=0,0001$. ‚Cut-off‘=0,59). Die statistische Analyse der Texturparameter Skewness und Kurtosis war limitiert, da vermutlich aufgrund von teilweise zu kleinen Tumorumfängen nicht bei allen Patienten Werte erfasst werden konnten. Obwohl mit der Korrelationsanalyse nach Pearson generell keine Kausalität zwischen zwei Variablen aufgezeigt werden kann, war zwischen dem COV und dem maximalen Tumordurchmesser zwischen den Zeitpunkten I und II eine signifikante Korrelation erkennbar ($r=0,56$. $R^2=0,317$. $p=0,002$). Sowohl das manuell markierte Tumolvolumen als auch die totale Glukoseaufnahme der Tumorläsion konnten hohe AUC-Werte in der Gruppe ‚Historesponse‘ liefern (Volumen I: AUC=0,75. TLG I: AUC= 0,79). Überraschenderweise fiel auf, dass sich das Tumolvolumen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht gleich verhielt. Bei 63 Prozent der Patienten war eine Volumenabnahme, bei 37 Patienten eine Volumenzunahme zu vermerken.

Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich fünf Jahren und einem Monat überlebten 19 von 27 Patienten (70,4%) tumorfrei. Mittels Youden-Index und optimalem ‚Cut-off‘-Wert (COV I>0,37) zeigte der Variationskoeffizient (COV I) eine signifikante Vorhersagekraft bezüglich der ereignisfreien Überlebenszeit ($p=0,025$). Für die sechs verstorbenen Patienten (22,2 %) vermochte der Variationskoeffizient das Gesamt-Überleben nicht eindeutig zu prognostizieren.

Trotz der kleinen Patientenpopulation ($n=27$) konnten bereits sehr wichtige Erkenntnisse über die Verwendbarkeit des Variationskoeffizienten als Texturparameter erster Ordnung im Hinblick auf das Therapieansprechen und das ereignisfreie Überleben erlangt werden.

In weiteren Untersuchungen wäre es interessant auch Texturparameter höherer Ordnung zu analysieren, die die Pixel oder Voxel innerhalb der markierten Region in Bezug zu den angrenzenden Strukturen setzen, um noch genauere Aussagen bezüglich des Therapieansprechens treffen zu können.

Die Texturanalyse ist und bleibt ein spannendes Thema und sollte weiter wissenschaftlich untersucht werden, zumal der Fortschritt in Hinsicht auf maschinelles Lernen viele neue Möglichkeiten bieten kann.

Literaturverzeichnis

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2016) Cancer statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66(1): S.7-30.
2. World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs. (2017) World Health Organization, Geneva. Siehe: <http://www.who.int/>. Rechercheweg: Startseite > Data > GHO publications: Reports > World Health Statistics > 2017: Full report. (Abrufdatum: 04.02.2018).
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. (2013) International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Siehe: <http://globocan.iarc.fr>. Rechercheweg: Startseite > FACT SHEETS > Cancer Fact Sheets > Colorectum. (Abrufdatum: 12.02.16).
4. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer, 49(6): S.1374-1403.
5. Krebs in Deutschland 2011/2012. (2015) 10. Auflage. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin. DOI: 10.17886/rkipubl-2015-004.
6. Cancer Facts & Figures 2018. (2018) American Cancer Society Inc., Atlanta. Siehe: <http://www.cancer.org/>. Rechercheweg: Startseite > Our Research > Facts & Figures Publications > All Cancer Facts & Figures > Cancer Facts & Figures 2018. (04.02.2018).
7. Cancer Facts & Figures 2017. (2017) American Cancer Society Inc., Atlanta. Siehe: <http://www.cancer.org/>. Rechercheweg: Startseite > Our Research > Facts & Figures Publications > All Cancer Facts & Figures > Cancer Facts & Figures 2017. (04.02.2018).
8. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. (2017) American Cancer Society, Inc., Atlanta. Siehe: <http://www.cancer.org/>. Rechercheweg: Startseite > Our Research > Facts & Figures Publications > All Colorectal Facts and Figures > Colorectal Facts and Figures 2017-2019. (Abrufdatum: 04.02.2018).
9. Riede U.N., Werner M., Schäfer H.E., et al. (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie - Kapitel 7: Störungen des Zellwachstums - Autonomes Wachstum (Tumorpathologie). Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. S.338-384.

10. Asselin M.-C., O'Connor J.P.B., Boellaard R., et al. (2012) Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *European Journal of Cancer*, 48(4): S.447-455.
11. Sala E., Mema E., Himoto Y., et al. (2017) Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clinical Radiology*, 72(1): S.3-10.
12. Papavramidou N., Papavramidis T., Demetriou T. (2010) Ancient Greek and Greco-Roman Methods in Modern Surgical Treatment of Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 17(3): S.665-667.
13. Buselmaier W. (2012) *Biologie für Mediziner - Kapitel 11: Mutationen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. S.181-206.
14. Heppner G.H. (1984) Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*, 44(6): S.2259-2265.
15. Just N. (2014) Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. *British Journal of Cancer*, 111(12): S.2205-2213.
16. Höckel M., Schlenger K., Aral B., et al. (1996) Association between Tumor Hypoxia and Malignant Progression in Advanced Cancer of the Uterine Cervix. *Cancer Research*, 56(19): S.4509-4515.
17. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., et al. (2012) Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 366(10): S.883-892.
18. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., et al. (2017) Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 376(22): S.2109-2121.
19. Meacham C.E., Morrison S.J. (2013) Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*, 501(7467): S.328-337.
20. Gonzalez-Garcia I., Sole R.V., Costa J. (2002) Metapopulation dynamics and spatial heterogeneity in cancer. *PNAS USA (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 99(20): S.13085-13089.
21. Gerlinger M., Swanton C. (2010) How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *British Journal of Cancer*, 103(8): S.1139-1143.
22. Marusyk A., Polyak K. (2010) Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1805(1): S.105-117.

23. Yan J., Chu-Shern J.L., Loi H.Y., et al. (2015) Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *The Journal of Nuclear Medicine*, 56(11): S.1667-1673.
24. O'Connor J.P.B., Rose C.J., Waterton J.C., et al. (2015) Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(2): S.249-257.
25. Junttila M.R., de Sauvage F.J. (2013) Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 501(7467): S.346-354.
26. King A., Gottlieb E. (2009) Glucose metabolism and programmed cell death: an evolutionary and mechanistic perspective. *Current Opinion in Cell Biology*, 21(6): S.885-893.
27. Mohnike W., Hör G., Schelbert H. (2011) PET/CT-Atlas - Kapitel: Physik/Technik. 2. Auflage Beyer T. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. S.7-34.
28. Brush J., Boyd K., Chappell F., et al. (2011) The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 15(35): S.1-192.
29. Shankar L.K., Hoffman J.M., Bacharach S., et al. (2006) Consensus Recommendations for the Use of 18F-FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials. *The Journal of Nuclear Medicine*, 47(6): S.1059-1066.
30. Leitlinienprogramm Onkologie: S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom. (2014) Langversion 1.1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF. AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL.
31. Wiegering A., Herrmann K., Bluemel C., et al. (2014) Importance of FDG-PET/CT for surgery of rectal cancer. *Der Chirurg*, 85(6): S.487-492.
32. Positronen-Emissions- Tomographie (PET) (2002) Gemeinsamer Bundesausschuss. Siehe: <http://www.g-ba.de>. Rechercheweg: Startseite > Suche: "Positronen-Emissions-Tomographie (PET)" > Suchbegriff gefunden in: Zusammenfassende Dokumentation. (Abrufdatum: 22.09.2018).
33. Workman R.B., Coleman R.E. (2006) PET/CT - Essentials for Clinial Practice - Chapter 1: Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. Springer. New York. S.1-22.
34. Bleck-Neuhaus J. (2013) Elementare Teilchen - Von den Atomen über das Standard Modell bis zum Higgs-Boson - Kapitel 6.4.5 Paarerzeugung und Vernichtungsstrahlung. 2. Auflage. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. S.209-213.

35. Buzug T.M. (2008) Computed Tomography - From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg. S.1-521.
36. Kramme R., Cossmann P.H., Schoenahl F. (2017) Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung - Kapitel Bildgebende Systeme: PET und PET-Hybride. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. S.345-361.
37. Beckert K. (2012) PET und SPECT: Diagnose in der Nuklearmedizin. Welt der Physik, CC by-nc-nd. Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie vom DPG (Deutsche Physikalische Gesellschaft). Siehe: <http://www.weltderphysik.de>. Researchweg: Startseite > Leben > Radiopharmaka > PET und SPECT: Diagnose in der Nuklearmedizin. (Abrufdatum: 21.02.18).
38. Hietschold V., Abolmaali N., Laniado M. (2013) Technische Grundlagen, Scan- und Rekonstruktions-parameter der Computertomografie. Der Nuklearmediziner, 36(03): S.140-154.
39. Hudson H.M., Larkin R.S. (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. IEEE transactions on medical imaging, 13(4): S.100-108.
40. Gillies R.J., Robey I., Gatenby R.A. (2008) Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. The Journal of Nuclear Medicine, 49: S.24S-42S.
41. Lynch T.B. (2007) PET/CT in Clinical Practice - Chapter 5: Colorectal Cancer. Clarke J. Springer Verlag. London. S.93-115.
42. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., et al. (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. The Journal of Nuclear Medicine, 42(5 Suppl): S.1-93.
43. Alkadhi H., Leschka S., Stolzmann P., et al. (2011) Wie funktioniert CT? - Kapitel 1: Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken. Flohr T. Springer. Berlin, Heidelberg. S.3-13.
44. Dighe S., Purkayastha S., Swift I., et al. (2010) Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. Clinical Radiology, 65(9): S.708-719.
45. Mohnike W., Lampe M., Hör G., et al. (2016) PET/CT-Atlas - Kapitel: Einführung. 3. Auflage. Springer. Berlin, Heidelberg. S.1-4.
46. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L., et al. (2003) Clinical Performance of PET/CT in Evaluation of Cancer: Additional Value for Diagnostic Imaging and Patient Management. Journal of Nuclear Medicine, 44(8): S.1200-1209.
47. Townsend D.W., Reed J., Newport D.F., et al. (2004) Continuous bed motion acquisition for an LSO PET/CT scanner. 4. Auflage. S.2383-2387.

48. Gorospe L., Raman S., Echeveste J., et al. (2005) Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. *Nuclear Medicine Communications*, 26(8): S.671-87.
49. Burger C., Goerres G., Schoenes S., et al. (2002) PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *European Journal of Nuclear Medicine*, 29(7): S.922-927.
50. Kinahan P.E., Hasegawa B.H., Beyer T. (2003) X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Seminars in Nuclear Medicine*, 33(3): S.166-179.
51. Beyer T., Kinahan P.E., Townsend D.W., et al. (1994) The use of X-ray CT for attenuation correction of PET data in *Proceedings of 1994 IEEE Nuclear Science Symposium - NSS'94*. S.1573-1577.
52. Soret M., Bacharach S.L., Buvat I. (2007) Partial-volume effect in PET tumor imaging. *The Journal of Nuclear Medicine*, 48(6): S.932-945.
53. Krause B.J., Schwarzenböck S., Souvatzoglou M. (2013) *Molecular Imaging in Oncology - Kapitel: FDG PET and PET/CT*. Schober O., Riemann B. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. S.351-369.
54. Desseroit M.-C., Visvikis D., Tixier F., et al. (2016) Development of a nomogram combining clinical staging with 18F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I–III. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(8): S.1477-1485.
55. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., et al. (2012) Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*, 48(4): S.441-446.
56. Hatt M., Laurent B., Ouahabi A., et al. (2018) The first MICCAI challenge on PET tumor segmentation. *Medical Image Analysis*, 44: S.177-195.
57. Larue R.T., Defraene G., De Ruyscher D., et al. (2017) Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol (British Journal Radiology)*, 90(1070): S.20160665. 1-10.
58. Chicklore S., Goh V., Siddique M., et al. (2012) Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(1): S.133-140.
59. Castellano G., Bonilha L., Li L.M., et al. (2004) Texture analysis of medical images. *Clinical Radiology*, 59(12): S.1061-1069.

60. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., et al. (2018) Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental*, 2(1): S.1-8.
61. Materka A., Strzelecki M. (1998) Texture analysis methods—a review. Technical university of lodz, institute of electronics, COST B11 report, Brussels: S.9-11.
62. Cook G.J.R., Siddique M., Taylor B.P., et al. (2014) Radiomics in PET: principles and applications. *Clinical and Translational Imaging*, 2(3): S.269-276.
63. Variationskoeffizient. (2014) medistat GmbH. Siehe: <http://www.medistat.de/>. Rechercheweg: Startseite > Leistungen > Glossar zur Biostatistik > Alphabetische Suche: V > Variationskoeffizient. (Abrufdatum: 04.02.2018).
64. Reed G.F., Lynn F., Meade B.D. (2002) Use of Coefficient of Variation in Assessing Variability of Quantitative Assays. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(6): S.1235-1239.
65. Davnall F., Yip C.S., Ljungqvist G., et al. (2012) Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 3(6): S.573-589.
66. Samonds J.M., Potetz B.R., Lee T.S. (2014) Sample Skewness as a Statistical Measurement of Neuronal Tuning Sharpness. *Neural computation*, 26(5): S.860-906.
67. Kim H.-Y. (2013) Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(1): S.52-54.
68. Doane D.P., Seward L.E. (2011) Measuring Skewness: A Forgotten Statistic? *Journal of Statistics Education*, 19(2): S.1-18.
69. Baek H.J., Kim H.S., Kim N., et al. (2012) Percent Change of Perfusion Skewness and Kurtosis: A Potential Imaging Biomarker for Early Treatment Response in Patients with Newly Diagnosed Glioblastomas. *Radiology*, 264(3): S.834-843.
70. Yamashiro T., Matsuoka S., Estépar R.S.J., et al. (2011) Kurtosis and Skewness of Density Histograms on Inspiratory and Expiratory CT Scans in Smokers. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8(1): S.13-20.
71. Schicha H., Schober O. (2006) *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung, Bildverarbeitung, Datentechnik*. 6. Auflage. Schattauer GmbH. Stuttgart. S.79.
72. Thie J.A. (2004) Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage. *The Journal of Nuclear Medicine*, 45(9): S.1431-1434.
73. Shreve P.D., Anzai Y., Wahl R.L. (1999) Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*, 19(1): S.61-77.

74. Huang S.-C. (2000) Anatomy of SUV. *Nuclear Medicine and Biology*, 27(7): S.643-646.
75. Cheng G., Alavi A., Lim E., et al. (2013) Dynamic Changes of FDG Uptake and Clearance in Normal Tissues. *Molecular Imaging and Biology*, 15(3): S.345-352.
76. Bradley J.D., Ieumwananonthachai N., Purdy J.A., et al. (2002) Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 52(1): S.49-57.
77. Graves E.E., Quon A., Loo B.W. (2007) RT_Image: An Open-Source Tool for Investigating PET in Radiation Oncology. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 6(2): S.111-121.
78. Chen H.H.W., Chiu N.-T., Su W.-C., et al. (2012) Prognostic Value of Whole-Body Total Lesion Glycolysis at Pretreatment FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*, 264(2): S.559-566.
79. Riede U.N., Blum H.E., Werner M., et al. (2009) *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie - Springer Lehrbuch - XIV Verdauungsorgane - Kapitel 42: Dickdarm*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. S.353-359.
80. Zillen K., Tillmann N. (2010) *Anatomie - Kapitel 10: Organe des Verdauungssystems*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. S.423-501.
81. Wittekind C., Asamura H., Sobin L.H. (2015) *TNM Atlas - Tumoren des Verdauungstraktes - Kapitel: Kolon und Rektum*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Deutschland. S.115-126.
82. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Bevölkerung Deutschlands bis 2060. (2015) Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Berechnungen: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB), Wiesbaden. Siehe: <http://www.bib-demografie.de>. Rechercheweg: Startseite > Zahlen und Fakten > Bevölkerungsbilanz > Abbildungen > Anteile der Altersgruppen unter 20, ab 65 und ab 80 Jahre in Deutschland, 1871 bis 2060. (Abrufdatum: 17.02.16).
83. Nowossadeck E., Haberland J., Kraywinkel K. (2013) The future incidence of colorectal and lung cancers. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 57(1): S.103-110.
84. Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen. Siehe: <http://www.gbe-bund.de>. Rechercheweg: Startseite > Gesundheitliche Lage > Sterblichkeit > Mortalität und Todesursachen > Tabelle (gestaltbar): Sterbefälle (absolut), Sterbeziffer, Ränge, Anteile der 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). (Abrufdatum: 12.02.16).

85. Kraywinkel K., Bertz J., Laudi A., et al. Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland - GBE kompakt 3(4). (2012) Robert Koch-Institut, Berlin. Siehe: <http://www.rki.de>. Rechercheweg: Startseite > Gesundheitsmonitoring > Gesundheitsberichterstattung > GBE kompakt - alle Ausgaben > GBE kompakt 4/2012: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. (Abrufdatum: 24.04.2016).
86. Nöthen M., Böhm K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 48 - Krankheitskosten. (2009) Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, Berlin.
87. Gesundheit Krankheitskosten 2002-2008. (2010) Fachserie 12 Reihe 7.2. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Siehe: <http://www.destatis.de>. Rechercheweg: Startseite > Publikationen > Thematische Veröffentlichungen > Gesundheit > Krankheitskosten > Fachserie 12 Reihe 7.2. (Abrufdatum: 18.02.16).
88. Leitlinienprogramm Onkologie: S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom. (2017) Langversion 2.0. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF. AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL. Abrufdatum: 2.10.2018.
89. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., et al. (2012) ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*, 23(10): S.2479-2516.
90. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. (2012) Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16): S.1926-1933.
91. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., et al. (2004) A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(1): S.23-30.
92. Denecke T., Rau B., Hoffmann K.T., et al. (2005) Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *European Radiology*, 15(8): S.1658-1666.
93. Gearhart S.L., Frassica D., Rosen R., et al. (2006) Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 13(3): S.397-404.
94. Niccoli-Asabella A., Altini C., De Luca R., et al. (2014) Prospective Analysis of (18)F-FDG PET/CT Predictive Value in Patients with Low Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Conservative Surgery. *BioMed Research International*, 2014: S.952843. 1-10.

95. Akiyoshi T., Oya M., Fujimoto Y., et al. (2009) Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 11(5): S.464-469.
96. Furukawa H., Ikuma H., Seki A., et al. (2006) Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*, 55(7): S.1007-1011.
97. Llamas-Elvira J.M., Rodriguez-Fernandez A., Gutierrez-Sainz J., et al. (2007) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(6): S.859-867.
98. Bassi M.C., Turri L., Sacchetti G., et al. (2008) FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 70(5): S.1423-1426.
99. Davey K., Heriot A.G., Mackay J., et al. (2008) The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(7): S.997-1003.
100. Kantorová I., Lipská L., Bêlohávek O., et al. (2003) Routine 18F-FDG PET Preoperative Staging of Colorectal Cancer: Comparison with Conventional Staging and Its Impact on Treatment Decision Making. *The Journal of Nuclear Medicine*, 44(11): S.1784-1788.
101. Nagata K., Ota Y., Okawa T., et al. (2008) PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(6): S.882-890.
102. Park I.J., Kim H.C., Yu C.S., et al. (2006) Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *European Journal of Cancer Surgery*, 32(9): S.941-947.
103. Paskeviciute B., Bolling T., Brinkmann M., et al. (2009) Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 185(4): S.260-265.
104. Veit-Haibach P., Kuehle C.A., Beyer T., et al. (2006) Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA*, 296(21): S.2590-2600.
105. Choi M., Kollepara S.I.S., Heilbrun L.K., et al. (2015) PET Scans as a Predictive Marker of Survival in Advanced Colorectal Cancer. *Clinical colorectal cancer*, 14(1): S.35-40.
106. Rosenberg R., Herrmann K., Gertler R., et al. (2009) The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal

- cancer measured by PET/CT. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(2): S.191-200.
107. Herrmann K., Bundschuh R., Rosenberg R., et al. (2011) Comparison of Different SUV-Based Methods for Response Prediction to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer by FDG-PET and MRI. *Molecular Imaging and Biology*, 13(5): S.1011-1019.
 108. Haag P., Hanhart N., Müller M. (2012/13) *Gynäkologie und Urologie - Karnofsky-Index*. 6. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste. Breisach. S.6.
 109. Mor V., Laliberte L., Morris J.N., et al. (1984) The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53(9): S.2002-2007.
 110. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7): S.1521-1530.
 111. Mediso GmbH Medical Imaging Systems - InterView™ Fusion. (2013-2015). Siehe: <http://www.mediso.de>. Rechercheweg: Startseite > Klinische Software > Multimodale Bildgebung > Interview Fusion. (Abrufdatum: 09.12.15).
 112. Mann H.B., Whitney D.R. (1947) On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*: S.50-60.
 113. Wilcoxon F. (1945) Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6): S.80-83.
 114. Schneider A., Hommel G., Blettner M. (2010) Linear Regression Analysis: Part 14 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(44): S.776-782.
 115. Hanley J.A., McNeil B.J. (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1): S.29-36.
 116. Youden W.J. (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1): S.32-35.
 117. Kaplan E.L., Meier P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282): S.457-481.
 118. Bland J.M., Altman D.G. (2004) The logrank test. *BMJ : British Medical Journal*, 328(7447): S.1073-1073.
 119. Lange S., Bender R. (2007) Lineare Regression und Korrelation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(1): S.9-11.

120. Zou K.H., Tuncali K., Silverman S.G. (2003) Correlation and Simple Linear Regression. *Radiology*, 227(3): S.617-628.
121. Obuchowski N.A. (2003) Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. *Radiology*, 229(1): S.3-8.
122. Lasko T.A., Bhagwat J.G., Zou K.H., et al. (2005) The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics*, 38(5): S.404-415.
123. Isoda T., Abe K., Baba S., et al. (2012) Prediction of tumor response to chemoradiation with coefficient of variation of FDG uptake in metastatic lymph nodes in the patients with pharyngeal cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(supplement 1): S.Abstract.
124. Lovinfosse P., Polus M., Van Daele D., et al. (2018) FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(3): S.365-375.
125. Wagner F., Hakami Y.A., Warnock G., et al. (2017) Comparison of Contrast-Enhanced CT and [18F]FDG PET/CT Analysis Using Kurtosis and Skewness in Patients with Primary Colorectal Cancer. *Molecular Imaging and Biology*, 19(5): S.795-803.
126. Just N. (2011) Histogram analysis of the microvasculature of intracerebral human and murine glioma xenografts. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(3): S.778-789.
127. Chandarana H., Rosenkrantz A.B., Mussi T.C., et al. (2012) Histogram Analysis of Whole-Lesion Enhancement in Differentiating Clear Cell from Papillary Subtype of Renal Cell Cancer. *Radiology*, 265(3): S.790-798.
128. Ypsilantis P.-P., Siddique M., Sohn H.-M., et al. (2015) Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy with PET Imaging Using Convolutional Neural Networks. *PLOS ONE*, 10(9): S.e0137036. 1-18.
129. Lordick F., Ott K., Krause B.-J., et al. (2007) PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The Lancet Oncology*, 8(9): S.797-805.
130. Keyes J.W., Jr. (1995) SUV: standard uptake or silly useless value? *The Journal of Nuclear Medicine*, 36(10): S.1836-1839.
131. Foster B., Bagci U., Mansoor A., et al. (2014) A review on segmentation of positron emission tomography images. *Computers in Biology and Medicine*, 50: S.76-96.
132. Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht, Teil 1- Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. (2008) Max Rubner-Institut.

- Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, S.81. Siehe: <http://www.bmel.de>. Rechercheweg: Startseite > gesunde Ernährung, sichere Lebensmittel > Gesunde Ernährung > Publikationen > Nationale Verzehrsstudie II: Wie sich Verbraucher in Deutschland ernähren > Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1. (Abrufdatum: 23.09.2018).
133. Zasadny K.R., Wahl R.L. (1993) Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*, 189(3): S.847-850.
 134. Hamill J.J., Sunderland J.J., LeBlanc A.K., et al. (2013) Evaluation of CT-based lean-body SUV. *Medical Physics*, 40(9): S.092504.1-9.
 135. Chirindel A., Alluri K.C., Tahari A.K., et al. (2015) Liver standardized uptake value corrected for lean body mass at FDG PET/CT: effect of FDG uptake time. *Clinical Nuclear Medicine*, 40(1): S.e17-e22.
 136. Hamberg L.M., Hunter G.J., Alpert N.M., et al. (1994) The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *The Journal of Nuclear Medicine*, 35(8): S.1308-1312.
 137. Beaulieu S., Kinahan P., Tseng J., et al. (2003) SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *The Journal of Nuclear Medicine*, 44(7): S.1044-1050.
 138. Sagiyaama K., Watanabe Y., Kamei R., et al. (2017) Multiparametric voxel-based analyses of standardized uptake values and apparent diffusion coefficients of soft-tissue tumours with a positron emission tomography/magnetic resonance system: Preliminary results. *European Radiology*, 27(12): S.5024-5033.
 139. Frings V., Velden F.H.P.v., Velasquez L.M., et al. (2014) Repeatability of Metabolically Active Tumor Volume Measurements with FDG PET/CT in Advanced Gastrointestinal Malignancies: A Multicenter Study. *Radiology*, 273(2): S.539-548.
 140. Garrett C.R., Siu L.L., El-Khoueiry A., et al. (2011) Phase I dose-escalation study to determine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of brivanib alaninate in combination with full-dose cetuximab in patients with advanced gastrointestinal malignancies who have failed prior therapy. *British Journal Of Cancer*, 105: S.44-52.
 141. Velasquez L.M., Boellaard R., Kollia G., et al. (2009) Repeatability of 18F-FDG PET in a Multicenter Phase I Study of Patients with Advanced Gastrointestinal Malignancies. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(10): S.1646-1654.
 142. Lee P., Weerasuriya D.K., Lavori P.W., et al. (2007) Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 69(2): S.328-333.

143. La T.H., Filion E.J., Turnbull B.B., et al. (2009) Metabolic Tumor Volume Predicts for Recurrence and Death in Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 74(5): S.1335-1341.
144. Lim R., Eaton A., Lee N.Y., et al. (2012) 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(10): S.1506-1513.
145. Hatt M., Majdoub M., Vallières M., et al. (2015) 18F-FDG PET Uptake Characterization Through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *The Journal of Nuclear Medicine*, 56(1): S.38-44.
146. Larson S.M., Erdi Y., Akhurst T., et al. (1999) Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging: The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clinical Positron Imaging*, 2(3): S.159-171.
147. Ogawa S., Itabashi M., Kondo C., et al. (2015) Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis Measured by 18F-FDG-PET/CT in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, 35(6): S.3495-3500.
148. van Helden E.J., Vacher Y.J.L., van Wieringen W.N., et al. (2018) Radiomics analysis of pre-treatment [(18)F]FDG PET/CT for patients with metastatic colorectal cancer undergoing palliative systemic treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45(13): S.2307-2317.
149. Lim Y., Bang J.-I., Han S.-W., et al. (2017) Total lesion glycolysis (TLG) as an imaging biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with regorafenib. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(5): S.757-764.
150. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2): S.228-247.
151. Suzuki H., Tamaki T., Nishio M., et al. (2018) Total lesion glycolysis on FDG-PET/CT before salvage surgery predicts survival in laryngeal or pharyngeal cancer. *Oncotarget*, 9(27): S.19115-19122.
152. McDonald J.E., Kessler M.M., Gardner M.W., et al. (2017) Assessment of Total Lesion Glycolysis by ¹⁸F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. *Clinical Cancer Research*, 23(8): S.1981-1987.
153. Burger I.A., Vargas H.A., Apte A., et al. (2014) PET quantification with a histogram derived total activity metric: superior quantitative consistency compared to total lesion glycolysis with absolute or relative SUV thresholds in phantoms and lung cancer patients. *Nuclear medicine and biology*, 41(5): S.410-418.

154. Agarwal A., Marcus C., Xiao J., et al. (2014) FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. *American Journal of Roentgenology*, 203(5): S.1109-1119.
155. Glazer E.S., Beaty K., Abdalla E.K., et al. (2010) Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Archives of Surgery*, 145(4): S.340-345.
156. Lee J.H., Lee W.A., Park S.G., et al. (2012) Relationship Between Dual-Time Point FDG PET and Immunohistochemical Parameters in Preoperative Colorectal Cancer: Preliminary Study. *Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 46(1): S.48-56.
157. Cheng G., Torigian D.A., Zhuang H., et al. (2013) When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(5): S.779-787.
158. Choi H., Yoon H.J., Kim T.S., et al. (2013) Voxel-based dual-time 18F-FDG parametric imaging for rectal cancer: differentiation of residual tumor from postchemoradiotherapy changes. *Nucl Med Commun*, 34(12): S.1166-1173.
159. Miyake K.K., Nakamoto Y., Togashi K. (2012) Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in patients with colorectal cancer: clinical value of early delayed scanning. *Annals of Nuclear Medicine*, 26(6): S.492-500.
160. Hoetjes N.J., van Velden F.H.P., Hoekstra O.S., et al. (2010) Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(9): S.1679-1687.
161. Baun C., Falch K., Gerke O., et al. (2018) Quantification of FDG-PET/CT with delayed imaging in patients with newly diagnosed recurrent breast cancer. *BMC Med Imaging*, 18(1): S.1-10.
162. Beichel R.R., Van Tol M., Ulrich E.J., et al. (2016) Semiautomated segmentation of head and neck cancers in 18F-FDG PET scans: A just-enough-interaction approach. *Medical Physics*, 43(6): S.2948-2964.
163. Hofheinz F., Potsch C., Oehme L., et al. (2012) Automatic volume delineation in oncological PET. Evaluation of a dedicated software tool and comparison with manual delineation in clinical data sets. *Nuklearmedizin*, 51(1): S.Abstract.
164. Steenbakkers R.J., Duppen J.C., Fitton I., et al. (2006) Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 64(2): S.435-48.
165. Hatt M., Lee J.A., Schmidlein C.R., et al. (2017) Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Medical Physics*, 44(6): S.e1-e42.

166. Hatt M., Cheze-Lerest C., Turzo A., et al. (2009) A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(6): S.881-893.
167. Zaidi H., El Naqa I. (2010) PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(11): S.2165-2187.
168. Tylski P., Stute S., Grotus N., et al. (2010) Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *The Journal of Nuclear Medicine*, 51(2): S.268-276.
169. Tixier F., Hatt M., Le Rest C.C., et al. (2012) Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *The Journal of Nuclear Medicine*, 53(5): S.693-700.
170. McCollough C., Bakalyar D.M., Bostani M., et al. (2014) Use of Water Equivalent Diameter for Calculating Patient Size and Size-Specific Dose Estimates (SSDE) in CT: The Report of AAPM Task Group 220. *AAPM Reports (American Association of Physicists in Medicine Reports)*, 2014: S.6-23.
171. Mackin D., Fave X., Zhang L., et al. (2015) Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Investigative Radiology*, 50(11): S.757-765.
172. Nyflot M.J., Yang F., Byrd D., et al. (2015) Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards. *Journal of Medical Imaging (Bellingham)*, 2(4): S.041002. 1-13.
173. Shiri I., Rahmim A., Ghaffarian P., et al. (2017) The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *European Radiology*, 27(11): S.4498-4509.
174. Kurland B.F., Peterson L.M., Shields A.T., et al. (2018) Test-retest reproducibility of FDG-PET/CT uptake in cancer patients within a qualified and calibrated local network. *Journal of Nuclear Medicine*: S.Abstract.
175. Chen S.-W., Shen W.-C., Chen W.T.-L., et al. (2018) Metabolic Imaging Phenotype Using Radiomics of [18F]FDG PET/CT Associated with Genetic Alterations of Colorectal Cancer. *Molecular Imaging and Biology*.
176. Lovinfosse P., Koopmansch B., Lambert F., et al. (2016) (18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status. *Br J Radiol*, 89(1063): S.1-10.

177. Kreso A., O'Brien C.A., van Galen P., et al. (2013) Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer. *Science*, 339(6119): S.543-548.
178. Cardenas-Navia L.I., Mace D., Richardson R.A., et al. (2008) The pervasive presence of fluctuating oxygenation in tumors. *Cancer Research*, 68(14): S.5812-5819.
179. Serganova I., Doubrovin M., Vider J., et al. (2004) Molecular imaging of temporal dynamics and spatial heterogeneity of hypoxia-inducible factor-1 signal transduction activity in tumors in living mice. *Cancer Research*, 64(17): S.6101-6108.
180. Grierson J.R., Link J.M., Mathis C.A., et al. (1989) A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *The Journal of Nuclear Medicine*, 30(3): S.343-350.
181. Rajendran J.G., Schwartz D.L., O'Sullivan J., et al. (2006) Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clinical Cancer Research*, 12(18): S.5435-5441.
182. Bowen S.R., van der Kogel A.J., Nordmark M., et al. (2011) Characterization of positron emission tomography hypoxia tracer uptake and tissue oxygenation via electrochemical modeling. *Nuclear medicine and biology*, 38(6): S.771-780.
183. Kunkel M., Reichert T.E., Benz P., et al. (2003) Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, 97(4): S.1015-1024.
184. Haber R.S., Rathan A., Weiser K.R., et al. (1998) GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer*, 83(1): S.34-40.
185. Cooper R., Sarioglu S., Sokmen S., et al. (2003) Glucose transporter-1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *British Journal of Cancer*, 89(5): S.870-876.
186. Brophy S., Sheehan K.M., McNamara D.A., et al. (2009) GLUT-1 expression and response to chemoradiotherapy in rectal cancer. *International Journal of Cancer*, 125(12): S.2778-2782.
187. Yang J., Wen J., Tian T., et al. (2017) GLUT-1 overexpression as an unfavorable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*, 8(7): S.11788-11796.
188. Amadasun M., King R. (1989) Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 19(5): S.1264-1274.
189. Skougaard K., Nielsen D., Jensen B.V., et al. (2016) Early 18F-FDG-PET/CT as a predictive marker for treatment response and survival in patients with metastatic

- colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *Acta Oncologica*, 55(9-10): S.1175-1182.
190. Lee K.E., Moon C.M., Yoon H.J., et al. (2016) Background Colonic 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Uptake on Positron Emission Tomography Is Associated with the Presence of Colorectal Adenoma. *PLoS One (Public Library of Science One)*, 11(8): S.1-12.
 191. Chalkidou A., O'Doherty M.J., Marsden P.K. (2015) False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 10(5): S.e0124165. 1-18.
 192. Hatt M., Tixier F., Pierce L., et al. (2017) Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(1): S.151-165.
 193. Gao X., Chu C., Li Y., et al. (2015) The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from 18F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *European Journal of Radiology*, 84(2): S.312-317.
 194. Lartzien C., Rogez M., Niaf E., et al. (2014) Computer-Aided Staging of Lymphoma Patients With FDG PET/CT Imaging Based on Textural Information. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 18(3): S.946-955.
 195. Ohri N., Duan F., Snyder B.S., et al. (2016) Pretreatment 18F-FDG PET Textural Features in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 57(6): S.842-848.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Prozesse der Texturanalyse nach Larue et al. [57].....	22
Abb. 2 Beispiel eines digitalen Bildes und dessen Kodierung nach Graustufe-Werten aus Castellano et al. [59].....	26
Abb. 3 Histogramm aus den Graustufen-Werten der vorherigen Abbildung aus Castellano et al. [59]	27
Abb. 4 Formeln zu COV, Skewness und Kurtosis.....	29
Abb. 5 Beispiel der Bildbearbeitungsfläche der Computersoftware InterView ^{TN} -Fusion von Medical Imaging Systems	50
Abb. 6 Beispiel einer ROI-Markierung des Rektumkarzinoms in einem axialen CT-Schichtbild.....	51
Abb. 7 Beispiel einer Fusionsansicht aus CT-Schichtbild und dazugehörigem PET-Schichtbild	51
Abb. 8 Beispiel einer korrigierten ROI-Markierung in der Fusionsansicht aus CT- und PET-Schichtbild.....	52
Abb. 9 Beispiel von ROI-Markierungen in axialer, koronarer und saggittaler Ansicht von CT-Schichtbildern.....	52
Abb. 10 Geschlechtsspezifischer Anteil Patientenkollektiv	57
Abb. 11 Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen	58
Abb. 12 Altersverteilung nach Geschlecht.....	58
Abb. 13 Prozentuale Verteilung des histopathologischen Tumorrückgangs	59
Abb. 14 Geschlechtsspezifische Verteilung des histopathologischen Tumorrückgangs	59
Abb. 15 Patientenkollektiv	60
Abb. 16 a-c) Gesundheitszustand nach Geschlechterverteilung und histopathologischem Tumorrückgang	61
Abb. 17 Patientenkollektiv mit Tumorprogression	63
Abb. 18 Box-Whisker-Plots COV I und II.....	65
Abb. 19 Box-Whisker-Plots COV I und II in Gruppen.....	66
Abb. 20 P-Werte Δ COV (I-II).....	67
Abb. 21 Box-Whisker-Plots adjustiert nach Gruppen mit COV I und II.....	67
Abb. 22 Box-Whisker-Plots Skewness I und II	68
Abb. 23 Box-Whisker-Plots Skewness I und II in Gruppen	69
Abb. 24 P-Werte Δ Skewness (I-II)	70

Abb. 25 Box-Whisker-Plots Kurtosis I und II.....	70
Abb. 26 Box-Whisker-Plots Kurtosis I und II in Gruppen	71
Abb. 27 P-Werte Δ Kurtosis (I-II).....	72
Abb. 28 Box-Whisker-Plots SUV _{mean} I und II	73
Abb. 29 Box-Whisker-Plots SUV _{mean} I und II in Gruppen	74
Abb. 30 P-Werte Δ SUV _{mean} (I-II)	75
Abb. 31 Box-Whisker-Plots SUV _{max} I und II.....	75
Abb. 32 Box-Whisker-Plots SUV _{max} I und II in Gruppen	76
Abb. 33 P-Werte Δ SUV _{max} (I-II).....	77
Abb. 34 Box-Whisker-Plots maximaler Durchmesser I und II.....	77
Abb. 35 Box-Whisker-Plots maximaler Durchmesser I und II in Gruppen.....	78
Abb. 36 P-Werte Δ maximaler Durchmesser (I-II)	79
Abb. 37 Box-Whisker-Plots Volumen I und II	80
Abb. 38 Box-Whisker-Plots Volumen I und II in Gruppen	81
Abb. 39 P-Werte Δ Volumen (I-II)	81
Abb. 40 Box-Whisker-Plots TLG I und II	82
Abb. 41 Box-Whisker-Plots TLG I und II in Gruppen	84
Abb. 42 P-Werte Δ TLG (I-II)	84
Abb. 43 a-b Streudiagramme zwischen Volumen und Heterogenitätsparametern zum Zeitpunkt I und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I)	88
Abb. 44 a-b Streudiagramme max. Durchmesser und Heterogenitätsparametern zum Zeitpunkt I und zwischen den Zeitpunkten I und II (Δ II-I)	90
Abb. 45 ROC-Kurven des COV I und Δ COV (I-II) in der Gruppe ‚Historesponse‘	93
Abb. 46 Kaplan-Meier-Kurven Ereignisfreies Überleben COV I.....	98
Abb. 47 Kaplan-Meier-Kurven Ereignisfreies Überleben - Δ COV (I-II)	100
Abb. 48 Kaplan-Meier-Kurven Gesamtes Überleben - COV I.....	101
Abb. 49 Kaplan-Meier-Kurven Gesamtes Überleben - Δ COV (I-II).....	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überblick verschiedener Texturparameter aus Chicklore et al. [58].....	24
Tabelle 2 TNM Klinische Klassifikation von Rektumkarzinomen.....	33
Tabelle 3 UICC- und TNM-Klassifikation	34
Tabelle 4 Direkte Krankheitskosten 2002 bis 2008 in Deutschland	36
Tabelle 5 Therapieempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III.....	39
Tabelle 6 Schema der Empfehlungsgraduierung aus [88].....	39
Tabelle 7 Evidenzgraduierung nach Oxford aus der AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [88]	40
Tabelle 8 Neoadjuvantes Radiochemotherapie Schema der vorliegenden Studie	46
Tabelle 9 Histopathologisches Therapieansprechen nach Becker et al. [110].....	47
Tabelle 10 Texturparameter und „Vergleichende Parameter“	53
Tabelle 11 Wertaufstellung COV I und II in Gruppen.....	66
Tabelle 12 Wertaufstellung Skewness I und II in Gruppen.....	69
Tabelle 13 Wertaufstellung Kurtosis I und II in Gruppen.....	71
Tabelle 14 Wertaufstellung SUV_{mean} I und II in Gruppen.....	74
Tabelle 15 Wertaufstellung SUV_{max} I und II in Gruppen.....	76
Tabelle 16 Wertaufstellung maximaler Durchmesser I und II in Gruppen	78
Tabelle 17 Wertaufstellung Volumen I und II in Gruppen	80
Tabelle 18 Wertaufstellung TLG I und II in Gruppen.....	83
Tabelle 19 Bedeutung des Korrelationskoeffizienten r	86
Tabelle 20 Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Volumen und Heterogenitätsparametern.....	87
Tabelle 21 Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen max. Tumordurchmesser und Heterogenitätsparametern.....	89
Tabelle 22 ROC-Analyse Wertaufstellung aller Parameter in der Gruppe Historesponse.....	92
Tabelle 23 ROC-Analysen Wertaufstellung für alle signifikanten Parameter	94
Tabelle 24 Beobachtungszeiten.....	95
Tabelle 25 ROC-Analyse COV I mit optimalem Cut-off-Wert in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘	97
Tabelle 26 Zeit Ereignisfreies Überleben - COV I.....	97
Tabelle 27 ROC-Analyse Δ COV (I-II) mit optimalem Cut-off-Wert in der Gruppe ‚Gesundheitszustand‘	99

Tabelle 28 Zeit Ereignisfreies Überleben - Δ COV (I-II)	99
Tabelle 29 Zeit Gesamtes Überleben - COV I	102
Tabelle 30 Zeit Gesamtes Überleben - Δ COV (I-II)	103

Abkürzungsverzeichnis

^{18}F -FDG-PET/CT	[^{18}F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie
3-D	Drei-Dimensional
AUC	Area under curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGO	Bismutgermanat
BMI	Body Mass Index
CD-ROM	Compact Disc Read-Only Memory
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
COV	Coefficient of Variation
CT	Computer-Tomographie
dl	Deziliter
e.V.	Eingetragener Verein
EM	Expectation Maximization
engl.	englisch
et al.	et alteri
FBP	Filtered Back Projection
FDG	Fluordesoxyglucose
FLAB	Fuzzy locally adaptive bayesian
FMISO	Fluoromisonidazol
GLUT-1	Glukose-Transporter-1
GSO	Gadoliniumoxysulfit
GTV	Manuell begrenztes Tumolvolumen (Gross Tumor Volume)
Gy	Gray
HIF-1	Hypoxia-inducible transcription Factor-1
HU	Hounsfield-Einheiten
i.v.	intravenös

IBM	International Business Machines
keV	Kiloelektronenvolt
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
KRK	Kolorektales Karzinom
kV	Kilovolt
LARC	Locally-Advanced Rectal Cancer
lat.	lateinisch
LI	Labeling Index
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
m ²	Quadratmeter
mAs	Milliamperesekunde
MATV	Metabolically Active Tumor Volume
max.	Maximal
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MTV	Metabolic Tumor Volume
n	Anzahl oder Grundgesamtheit
NEC	Noise Equivalent Countrate
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma
ns	Nanosekunden
OS	Overall Survival
OS-EM	Ordered Subset Expectation Maximization
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie
PVC	Partial Volume Correction
PVE	Partialvolumeneffekt
R ²	Bestimmtheitsmaß
RAS	Rat Sarcoma
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver-operating-characteristic
ROI	Region of Interest

SD	Standardabweichung (standard deviation)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUV	Standardized-Uptake-Value
SUV _{max}	Maximaler Standardized-Uptake-Value
SUV _{mean}	Mittlerer Standardized-Uptake-Value
TLG	Totale Glukoseaufnahme (Total Lesion Glycolysis)
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
VOI	Volume of Interest
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Markus Essler für die Überlassung des spannenden Themas, die umfassende stetige Unterstützung sowie die allseits geduldige Betreuung während dem wissenschaftlichen Arbeiten und der Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser sowie Prof. Dr. med. Wolfgang Weber, Prof. Dr. med. Markus Schwaiger und Prof. Dr. med. Peter Bartenstein für die Möglichkeit, meine Dissertation in einer Kooperation zwischen der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München und der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchzuführen.

Ebenfalls möchte ich meinem Kollegen Dr. med. Martin Seyfried für die kollegiale Zusammenarbeit danken. Mein Dank gebührt auch all denen, die bei der Akquirierung der initialen Datensätze mitgewirkt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ludwig Hinske für die außerordentliche Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn. Als Vorbild, Mentor und Freund stand er zuletzt mit Korrekturlesungen und Anmerkungen sehr hilfreich zur Seite.

Nicht zuletzt gilt mein größter Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem privaten wie auch auf beruflichen Weg unaufhörlich unterstützt und ermutigt haben. An dieser Stelle möchte ich besonders Nicola Faidt für ihre umfassenden und wichtigen Korrekturvorschläge danken.

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie widmen. Ohne ihre liebevolle, unentwegte und grenzenlose Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

**„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem
Schlusspunkt, sondern mit einem Fragezeichen“**

Hermann Hesse (1877-1962)



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Neumann, Larissa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Bedeutung der Tumorheterogenität in der prätherapeutischen 18F-FDG-PET/CT
beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 05.02.20

Ort, Datum

Larissa Neumann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand