

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Antoch

Prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen [^{18}F]FDG-PET/CT
bei Patienten und Patientinnen mit nicht-kleinzelligem
Lungenkarzinom (NSCLC) hinsichtlich ihres Nutzens zur Vorhersage
des *Progression-free Survival* (PFS) und des *Overall Survival* (OS)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Helena Anne Peters

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Julian Kirchner

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Lisa Dannenberg

Der Mensch muss bei dem Glauben verharren, dass das Unbegreifliche
begreiflich sei: er würde sonst nicht forschen.

(Johann Wolfgang von Goethe)

Zusammenfassung (deutsch)

Schlechte Überlebenszeiten und steigende Prävalenzen des NSCLC erfordern neue diagnostische Methoden zur Verbesserung der Risikostratifizierung und des Therapiemanagements von Patient:innen mit NSCLC. Daher wurde in dieser Studie das prognostische Potential der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT, in Kombination mit klinischen Parametern, bezüglich der Vorhersage des PFS und OS bei Patient:innen mit NSCLC untersucht.

In diese retrospektive Studie wurden NSCLC-Patient:innen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten (IQR 27 - 106) eingeschlossen, die eine prätherapeutische [¹⁸F]FDG-PET/CT erhalten haben. Neben Tumorgröße, Tumordichte, zentraler Nekrose und Spikulierung wurden der SUV_{max} sowie SUV_{mean} des Primärtumors evaluiert. Zudem wurden das Tumorstadium (nach UICC), Metastasen, Alter, Geschlecht und der klinische Endpunkt registriert. Zur Standardisierung wurde ein $IndexSUV_{max}$ (SUV_{max} Primärtumor/ SUV_{max} Leber) definiert und mittels ROC-Analyse ein Schwellenwert des $IndexSUV_{max}$ für das PFS ($\leq 3,8$) und OS ($\leq 4,0$) bestimmt. Deskriptive Statistiken, Korrelationen (Spearman, Pearson, Mann-Whitney-U-Test) sowie Überlebenszeitanalysen mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression, inklusive einer Hazard Ratio (HR), wurden berechnet. Statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ und 95%-Konfidenzintervallen (KI) festgesetzt.

Von insgesamt 82 Patient:innen (Durchschnittsalter: 66 ± 9 Jahre) entwickelten 66% der Patient:innen einen Tumorprogress, während 21% der Patient:innen verstarben. Zwischen Patient:innen mit und ohne Tumorprogress ($p = 0,675$) sowie zwischen Patient:innen mit und ohne krankheitsassoziierten Tod ($p = 0,317$) war der $IndexSUV_{max}$ nicht signifikant different. Der $IndexSUV_{max}$ (PFS: HR = 1,0, KI: 1,0 - 1,1, $p = 0,494$; OS: HR = 1,0, KI: 0,9 - 1,2, $p = 0,411$), der SUV_{mean} (PFS: HR = 1,0, KI: 0,9 - 1,0, $p = 0,694$; OS: HR = 0,9, KI: 0,8 - 1,1, $p = 0,200$), die Tumorgröße (PFS: HR = 1,0, KI: 0,9 - 1,0, $p = 0,080$; OS: HR = 1,0, KI: 0,9 - 1,0, $p = 0,073$), die Tumordichte (PFS: HR = 0,9, KI: 0,6 - 1,4, $p = 0,725$; OS: HR = 0,3, KI: 0,1 - 1,1, $p = 0,065$), eine zentrale Nekrose (PFS: HR = 1,0, KI: 0,6 - 1,8, $p = 0,976$; OS: HR = 0,6, KI: 0,2 - 1,9, $p = 0,399$) sowie eine Spikulierung (PFS: HR = 1,0, KI: 0,6 - 1,9, $p = 0,915$; OS: HR = 1,3, KI: 0,4 - 3,7, $p = 0,650$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS. Auch mithilfe eines $IndexSUV_{max}$ -Schwellenwertes konnte kein signifikanter Unterschied im PFS ($p = 0,446$) und OS ($p = 0,402$) festgestellt werden. Das Tumorstadium (PFS: HR = 1,4, KI: 1,1 - 1,9, $p = 0,008$; OS: HR = 1,3, KI: 1,1 - 1,7, $p = 0,040$) und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (PFS: HR = 2,3, KI: 1,3 - 4,3, $p = 0,007$; OS: HR = 2,8, KI: 1,5 - 9,8, $p = 0,042$) waren mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko und Risiko für einen Tumorprogress assoziiert.

Auch wenn einzelne Studien valide prognostische Prädiktoren der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT beim NSCLC identifizieren konnten, so zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss der metabolischen und morphologischen Parameter auf das PFS und OS von Patient:innen mit NSCLC. Prognostisch entscheidender Prädiktor war das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt sowie das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, passend zur aktuellen TNM-Klassifikation.

Zusammenfassung (englisch)

Low survival rates and increasing prevalence of NSCLC make it necessary to improve prognostic tools that can guide personalized risk assessment and therapeutic stratification. This study was designed to evaluate the prognostic potential of metabolic and morphologic parameters from pretherapeutic [¹⁸F]FDG-PET/CT, in combination with clinical parameters, regarding accurate prediction of PFS and OS in NSCLC-patients.

This retrospective study included NSCLC-patients undergoing pretherapeutic [¹⁸F]FDG-PET/CT. From pretherapeutic [¹⁸F]FDG-PET/CT the following imaging features were collected: tumor size, tumor density, central necrosis, tumor shape, SUV_{max} and SUV_{mean} of the primary tumor. In addition, tumor stage (UICC), metastases, age, sex, and clinical endpoint were recorded. For standardization an indexSUV_{max} (SUV_{max} primary tumor/SUV_{max} liver) was defined. In addition to descriptive statistics, correlations of image metabolic and morphological parameters (Spearman, Pearson, Mann-Whitney-U test) and correlations of survival time analyses were calculated using the Kaplan-Meier method and Cox regression, including a hazard ratio (HR). By ROC-analysis, a threshold value of indexSUV_{max} for PFS ($\leq 3,8$) and OS ($\leq 4,0$) was determined. Statistical significance was set using $p < 0.05$ and 95% confidence intervals (CI). The median follow-up time was 60 months (IQR 27 - 106).

A total of 82 patients (mean age: 66 ± 9 years) with NSCLC was included. Fifty-four of total 82 (66%) patients had progressive disease and a total of 17/82 (21%) patients had already died within the study period. There was no significant difference of the indexSUV_{max} between patients with and without progressive disease ($p = 0.675$) or between patients with and without disease-associated death ($p = 0.317$). The indexSUV_{max} (PFS: HR = 1.0, CI: 1.0 - 1.1, $p = 0.494$; OS: HR = 1.0, CI: 0.9 - 1.2, $p = 0.411$), SUV_{mean} (PFS: HR = 1.0, CI: 0.9 - 1.0, $p = 0.694$; OS: HR = 0.9, CI: 0.8 - 1.1, $p = 0.200$), tumor size (PFS: HR = 1.0, CI: 0.9 - 1.0, $p = 0.080$; OS: HR = 1.0, CI: 0.9 - 1.0, $p = 0.073$), tumor density (PFS: HR = 0.9, CI: 0.6 - 1.4, $p = 0.725$; OS: HR = 0.3, CI: 0.1 - 1.1; $p = 0.065$), central necrosis (PFS: HR = 1.0, CI: 0.6 - 1.8, $p = 0.976$; OS: HR = 0.6, CI: 0.2 - 1.9, $p = 0.399$) and tumor shape (PFS: HR = 1.0, CI: 0.6 - 1.9, $p = 0.915$; OS: HR = 1.3, CI: 0.4 - 3.7, $p = 0.650$) did not significantly affect PFS and OS in the study population. In addition, using an indexSUV_{max}-threshold value, no significant difference in PFS ($p = 0.446$) and OS ($p = 0.402$) was detected. Tumor stage (PFS: HR = 1.4, CI: 1.1 - 1.9, $p = 0.008$; OS: HR = 1.3, CI: 1.1 - 1.7, $p = 0.040$) and the presence of lymph node metastases (PFS: HR = 2.3, CI: 1.3 - 4.3, $p = 0.007$; OS: HR = 2.8, CI: 1.5 - 9.8, $p = 0.042$) were associated with an increased risk of death as well as risk of tumor progression.

Even if other studies were able to identify prognostic predictors from pretherapeutic [¹⁸F]FDG-PET/CT in NSCLC-patients, the present study showed that metabolic and morphological parameters were not able to predict PFS and OS in NSCLC-patients. Prognostic decisive predictor was the tumor stage at the time of diagnosis and the presence of lymph node metastases, matching the current TNM-classification.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AIS	<i>Adenocarcinoma in situ</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
bspw.	beispielsweise
Bq	Becquerel = radioaktiver Zerfall pro Sekunde (Einheit Radioaktivität)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	<i>confidence interval</i>
CT	Computertomographie
cTNM	klinische TNM-Klassifikation
D	Detektor
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
d.h.	das heißt
E	Energie
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
etc.	<i>et cetera</i>
[¹⁸F]	18-Fluor
FDG	Fluordesoxyglukose
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GGN	<i>ground-glass nodule</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HU	<i>Hounsfield Units</i>
HWZ	Halbwertszeit
I	Emissionsaktivität
IASLC	<i>International Association for Study of Lung Cancer</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IDS 7	Hochleistungs-Diagnose-Arbeitsplatz für Radiologen
is	<i>in situ</i> (im Rahmen der TNM-Klassifikation)
keV	Kiloelektronenvolt (Energieeinheit)

KI	95%-Konfidenzintervall
LOR	<i>Line of Response</i>
mAs	Milliampere-Sekunden (Einheit der Elektrizitätsmenge)
max	maximal/ <i>maximum</i>
MBq	Mega-Becquerel (siehe unter Bq)
mi	<i>minimally invasive</i>
min.	Minuten
mind.	mindestens
ml/min	Milliliter pro Minute (Einheit der GFR)
mm	Millimeter (Einheit der Länge)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	metabolisches Tumervolumen
mU/l	Milli-Einheiten pro Liter (Einheit für den TSH-Wert)
M+	Vorliegen von Fernmetastasen
NLST	<i>National Lung Screening Trial</i>
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i>
N-Status	Nodalstatus (Lymphknotenmetastasen)
N+	Vorliegen von Lymphknotenmetastasen
OS	<i>Overall Survival</i>
ρ	Spearman-Rho (Korrelationskoeffizient)
p.a.	<i>posterior-anterior</i> (Strahlengang beim Röntgen)
PAK	polyzyklische aromatische Wasserstoffe
PD-L1	<i>programmed death-ligand 1</i>
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PFS	<i>Progression-free Survival</i>
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden
R1-Resektion	mikroskopische Tumoranteile verbleiben nach Resektion
p-Wert	Signifikanzwert
SCLC	<i>small cell lung cancer</i>
sec.	Sekunden
TLG	<i>Total Lesion Glycolysis</i>
TNM	T = Tumor; N = Nodus (Lymphknoten); M = Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon

U	Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test
UICC	<i>Union internationale Contre le Cancer</i>
VATS	<i>video-assisted thoracoscopic surgery</i>
vs.	<i>versus</i>
Z	Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test
μ	linearer Schwächungskoeffizient
3D	dreidimensional

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Lungenkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.1.1 Inzidenz und Mortalität	1
1.1.1.2 Risikofaktoren	1
1.1.2 Früherkennung	2
1.1.3 Symptomatik	2
1.1.4 Histologische Einteilung	3
1.1.5 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien des NSCLC	3
1.1.6 Diagnostik des Lungenkarzinoms	5
1.1.6.1 Standarddiagnose und Diagnosesicherung	5
1.1.6.2 Staging	6
1.1.7 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	7
1.1.7.1 Stadium I und II	7
1.1.7.2 Stadium III	7
1.1.7.3 Stadium IV	8
- Oligometastasiertes NSCLC	8
- Plattenepithelkarzinom	8
- Nicht-Plattenepithelkarzinom	9
1.2 Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)	10
1.2.1 Positronenemissionstomographie	10
1.2.2 Computertomographie	12
1.2.3 PET/CT	13
1.2.4 [¹⁸ F]FDG-PET/CT in der Diagnostik des Lungenkarzinoms	14
1.2.5 Bisheriger Forschungsstand	15
1.3 Ziele der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Studienpopulation	17
2.2.1 Histologischer Subtyp des NSCLC	20
2.2.2 Tumorklassifikation	21
2.2.3 Therapie	22
2.3 [¹⁸F]FDG-PET/CT	23
2.3.1 Untersuchungsablauf der [¹⁸ F]FDG-PET/CT	23
2.3.2 Befunderstellung	24
2.3.3 Bestimmung der Tumorgöße, Tumordichte, einer zentralen Nekrose und Spikulierung	25
2.3.4 Bestimmung des SUV _{max} und SUV _{mean}	26
2.4 Statistische Analyse	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Deskriptive Ergebnisse	29
3.1.1 Tumorgöße	29
3.1.2 Tumordichte	29
3.1.3 Zentrale Nekrose	29
3.1.4 Spikulierung	30
3.1.5 IndexSUV _{max}	30
3.1.6 SUV _{mean}	30
3.1.7 Metastasen	31
3.1.7.1 Lymphknotenmetastasen	31
3.1.7.2 Fernmetastasen	31

3.2	Korrelationen der bildmorphologischen Parameter.....	32
3.2.1	Korrelationen (Spearman-Test)	32
3.2.1.1	Tumorklassifikation	32
3.2.1.2	Metastasen: Lymphknoten- und Fernmetastasen.....	32
3.2.2	Korrelationen (Pearson-Test)	33
3.2.3	Gruppenvergleiche (Mann-Whitney-U-Test)	35
3.2.3.1	Tumorprogress	35
3.2.3.2	Krankheitsassoziierter Tod.....	36
3.2.3.3	Zentrale Nekrose	37
3.2.3.4	Spikulierung	38
3.2.3.5	Lymphknotenmetastasen	39
3.2.3.6	Fernmetastasen	40
3.3	Korrelationen der Überlebenszeitanalyse.....	41
3.3.1	<i>Progression-free Survival</i>	42
3.3.2	<i>Overall Survival</i>	44
4.	Diskussion	46
4.1	Schlussfolgerungen	53

1. Einleitung

1.1 Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

1.1.1.1 Inzidenz und Mortalität

Das Lungenkarzinom wurde zwar im Jahr 2020 vom Brustkrebs als häufigste diagnostizierte Krebsart abgelöst, es gehört jedoch weiterhin zu den häufigsten diagnostizierten Krebsarten weltweit [1]. Bei steigenden Prävalenzen in den letzten Jahren macht das Lungenkarzinom in Deutschland aktuell etwa 9 bis 13% aller Krebsdiagnosen aus. Es ist bei Männern nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung, bei Frauen nach dem Brust- und Darmkrebs die Dritthäufigste. In Deutschland wurde im Jahr 2018 bei 35.290 Männern und bei 21.930 Frauen ein Lungenkarzinom diagnostiziert. Während im Jahr 2018 bei Frauen das mittlere Erkrankungsalter 69 Jahre betrug, lag es bei den Männern bei 70 Jahren. Bei den Inzidenzraten bemerkt man aktuell einen gegenläufigen Verlauf, seit Ende der 1990er Jahre gibt es eine Zunahme der Neuerkrankungen bei Frauen und eine Abnahme der Inzidenz bei den Männern [2].

Das Lungenkarzinom ist weiterhin die führende Krebstodesursache weltweit, sowohl bei Männern als auch bei Frauen [3]. Bezogen auf Deutschland ist es die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Brustkrebs. Im Jahr 2019 verzeichnete man in Deutschland bei Männern 27.882 Sterbefälle und bei Frauen 16.999 Sterbefälle. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist bei beiden Geschlechtern niedrig mit 21% bei den Frauen und 15% bei den Männern. Ein wichtiger Einflussfaktor der hohen Sterblichkeit ist zumeist eine späte Diagnosestellung [2, 4].

1.1.1.2 Risikofaktoren

Tabakkonsum gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren hinsichtlich der Kanzerogenese des Lungenkarzinoms, vor allem die Dauer des Rauchens und die Anzahl der Zigaretten pro Tag ist dabei entscheidend. Ein frühzeitiger Rauchstopp kann das Risiko eines Lungenkarzinoms wiederum senken [2, 4]. Die Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms ist somit stark vom Rauchverhalten abhängig, sodass mit zunehmender Anzahl der Raucher:innen auch die Inzidenz anstieg [3]. Das Rauchverhalten ist weltweit für 80% der Männer mit Lungenkarzinom die Todesursache, bei Frauen in 50% [5]. Nach Einführung von Anti-Rauch Programmen verzeichnete man einen Rückgang der Neuerkrankungsrate [3]. In diesem Zusammenhang stellt auch das Passivrauchen als Humankanzerogen einen bedeutenden

Risikofaktor dar und sollte daher nicht unterschätzt werden. Im Zuge dessen sollten Maßnahmen gegen eine risikoreiche Exposition eingehalten werden. Weitere Risikofaktoren sind Ernährung, Radon, ionisierende Strahlung, partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen [4].

Hinsichtlich der beruflichen Exposition gegenüber potentiellen Kanzerogenen, die etwa 9 bis 15% aller Lungenkarzinome ausmachen, ist eine Erhebung der Berufsanamnese essentiell. Vor allem die Exposition mit Asbest, aber auch mit künstlichen Mineralfasern, polyzyklisch aromatischen Wasserstoffen (PAK), Chromaten, Siliziumdioxid, Arsen, Nickel, Dichlordimethylether, Beryllium sowie Wolfram- und kobalthaltigen Hartmetallstäuben sollte in diesem Rahmen erfragt werden [6].

1.1.2 Früherkennung

Eine späte Diagnosestellung, meist schon im fortgeschrittenen Tumorstadium, führt zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate, sodass es sinnvoll erscheint eine Diagnosestellung in frühen Erkrankungsstadien zu ermöglichen [4]. Einige publizierte Studien wie beispielsweise die *National Lung Screening Trial* (NLST) zeigten, dass nach Nutzen-Risiko-Abwägung ein Lungenkrebsfrüherkennungsprogramm mittels *Low-Dose-CT* weiterhin umstritten ist. Vorteil der CT ist zwar, dass sie insbesondere Frühkarzinome detektieren kann, jedoch kommt es häufig zu falsch-positiven Befunden und auch zu Komplikationen bei der Abklärung suspekter Befunde in der CT [7]. Auch eine routinemäßige Durchführung einer Thorax-Übersichtsaufnahme bei Risikopersonen führte zu keiner signifikanten Reduktion der Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Versorgung [8].

Auch in Deutschland wurde in den letzten Jahren der Nutzen eines Lungenkarzinom-Screeningprogrammes diskutiert, ob mittels einer *Low-Dose-CT* eine Senkung der Mortalität erreicht werden kann. Die Einführung eines solchen Screeningprogrammes ist jedoch insbesondere aufgrund der Strahlungsbelastung disputabel [9].

1.1.3 Symptomatik

In den meisten Fällen kommt es zu Krankheitsbeginn bereits zu Symptomen, die zunächst unspezifisch erscheinen, aber dennoch auf ein Lungenkarzinom hinweisen und einen Karzinomausschluss rechtfertigen.

Die Symptome können zunächst durch den Primärtumor, aber auch durch Metastasen und durch eine Systemreaktion des Körpers verursacht werden. Insbesondere zentrale Lungentumore führen zu einer ausgeprägteren Symptomatik als periphere Lungenkarzinome. Zu den häufigsten Symptomen gehören Husten, Gewichtsverlust und Luftnot. Zusätzlich können Brustschmerzen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Fieber und Schwächegefühl auftreten [10, 11].

1.1.4 Histologische Einteilung

Das Lungenkarzinom wird anhand der Zellteilungsrate in die kleinzelligen (15%, *small cell lung cancer*, SCLC) und in die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (85%, *non-small cell lung cancer*, NSCLC) eingeteilt. In dieser Studie wurden allein Patient:innen mit einem NSCLC untersucht.

Beim NSCLC unterscheidet man zwischen verschiedenen Subtypen. Am häufigsten kommt das Plattenepithelkarzinom mit 40% vor. Das Adenokarzinom macht 35% der NSCLC aus und ist gleichzeitig der häufigste histologische Typ unter den Nichtrauchern. In 10% handelt es sich um großzellige Karzinome. Seltener treten adenosquamöse Karzinome, sarkomatoide Karzinome oder Karzinoidtumore auf [11].

1.1.5 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien des NSCLC

Das NSCLC wird anhand der 8. Version der TNM-Klassifikation, die von der *International Association for Study of Lung Cancer* (IASLC) und der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) veröffentlicht wurde, in die einzelnen Tumorstadien unterteilt (siehe Tabelle 1 und 2).

Kategorie		Kurzbeschreibung
T -Klassifikation		
T1	Tis (AIS)	<ul style="list-style-type: none"> • GGN \leq 3,0 cm
	T1a (mi)	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 0,5 cm solider Anteil in einem partiell soliden Tumor mit max. Durchmesser \leq 3,0 cm
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> • 0,6 - 1,0 cm solider Anteil in einem partiell soliden Tumor mit max. Durchmesser \leq 3,0 cm <u>oder</u> • GGN $>$ 3,0 cm <u>oder</u> • \leq 1,0 cm solider Tumor
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> • 1,1 - 2,0 cm solider Anteil in einem partiell soliden Tumor mit max. Durchmesser \leq 3,0 cm <u>oder</u>
	T1c	<ul style="list-style-type: none"> • $>$ 1,0 - 2,0 cm solider Tumor • 2,1 - 3,0 cm solider Anteil in einem partiell soliden Tumor mit max. Durchmesser \leq 3,0 cm <u>oder</u> • $>$ 2,0 - 3,0 cm solider Tumor

T2	T2a: 3,1 - 4 cm T2b: 4,1 - 5 cm	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand zur Karina, aber ohne Infiltration der Karina <u>oder</u> • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • partielle/totale Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reicht und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfasst
T3	5,1 - 7 cm	<ul style="list-style-type: none"> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und <i>Sulcus superior</i>), <i>Nervus phrenicus</i> und/oder parietales Perikard
T4	> 7 cm	<ul style="list-style-type: none"> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen <i>ipsilateralen</i> Lappen <u>oder</u> • Infiltration von <i>Diaphragma</i>, <i>Mediastinum</i>, Herz, großen Gefäße (<i>Vena cava</i>, <i>Aorta</i>, Pulmonalarterie, Pulmonalvene, <i>Perikard</i>), <i>Trachea</i>, <i>Nervus laryngeus recurrens</i>, <i>Ösophagus</i>, Wirbelkörper und <i>Karina</i>
N- Klassifikation		
	N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ipsilaterale</i>, <i>peribronchiale</i> <u>und/oder</u> <i>ipsilaterale hiläre</i> <u>und/oder</u> <i>intrapulmonale</i> Lymphknotenmetastasen
	N2	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ipsilaterale mediastinale</i> <u>und/oder</u> <i>infrakarinale</i> Lymphknotenmetastasen
	N3	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ipsilaterale</i> oder <i>kontralaterale</i> <i>supraklavikuläre/tief zervikale</i> Lymphknotenmetastasen <u>oder</u> • <i>kontralateral mediastinale</i>, <i>hiläre/interlobäre</i> oder <i>peribronchiale</i> Lymphknotenmetastasen
M-Klassifikation		
	M0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen
M1	M1a M1b M1c	<ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem <i>kontralateralen</i> Lungenlappen <u>oder</u> • <i>Pleura</i> mit knotigem Befall <u>oder</u> • maligner <i>Pleuraerguss</i> <u>oder</u> • maligner <i>Perikarderguss</i> • isolierte Fernmetastase in einem <i>extrathorakalen</i> Organ • mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 1: 8. Version der TNM-Klassifikation nach IASL; Tis: Carcinoma in situ; AIS: Adenocarcinoma in situ; GGN: ground-glass nodule; mi: minimally invasive [12, 13]

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

Tabelle 2: *UICC-Stadien nach der 8. Version der TNM-Klassifikation; mi: minimally invasive [12]*

1.1.6 Diagnostik des Lungenkarzinoms

1.1.6.1 Standarddiagnose und Diagnosesicherung

Die Basisdiagnostik bei Patient:innen mit Lungenkarzinom umfasst eine ausführliche Anamnese, inklusive Berufs- (Asbest, Arsenverbindungen etc.), Familien- und Raucheranamnese (Bestimmung der „Pack Years“ = Rauch-Menge von einer Packung Zigaretten, 20 Stück, ein Jahr täglich), eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen (Blutbild inklusive Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter sowie Gerinnungswerte) und bildgebende Verfahren. Im Rahmen der initialen Bildgebung kann eine Thorax-Übersichtsaufnahme (p.a. und seitlich) durchgeführt werden. Die Bronchoskopie ist die „wichtigste Methode zur Diagnosesicherung“. Daneben kann eine VATS oder CT-gesteuerter Punktion ebenfalls zur histologischen Sicherung genutzt werden.

Der Allgemeinzustand des:der Patient:in kann anhand des *Karnofsky* und/oder des ECOG Performance Status beurteilt werden.

Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wird aufgrund niedriger Spezifität und Sensitivität nicht durchgeführt [4].

1.1.6.2 Staging

Das akkurate Staging ist essentiell für den:die Patient:in, um eine gute Prognoseeinschätzung zu ermöglichen, aber auch um die besten Therapiemöglichkeiten dem:der Patient:in anzubieten. Dabei sollten die wichtigsten Metastasierungsorte des Lungenkarzinoms abgedeckt werden (*lokoregionäre* Lymphknoten, Lunge, Leber und Nebennieren).

Zum Staging sollte zur Abklärung eines Lungenkarzinoms mit „*bestehender Therapieoption*“ eine volldiagnostische CT-Thorax und Abdomen (Oberbauch und Becken) mit intravenöser Kontrastmittelgabe erfolgen, soweit keine Kontraindikationen gegenüber ionisierender Strahlung und iodhaltiger Kontrastmittelgabe vorliegen. Die Untersuchung sollte in portalvenöser Kontrastmittelfase mit einem *Delay* von etwa 70 Sekunden durchgeführt werden.

Entsprechend der aktuellen Leitlinie sollte bei „*bestehender Therapieoption*“ des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Stadien IB bis IV (oligometastasiertes Stadium) eine Ganzkörperuntersuchung mittels [¹⁸F]FDG-PET/CT erfolgen. Im Stadium IA kann die Ganzkörper-[¹⁸F]FDG-PET/CT im Rahmen des Stagings genutzt werden [4].

Da die CT aufgrund ihrer allein sehr guten morphologischen Informationen, jedoch weniger guten Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist, sollte man insbesondere bei unklaren Befunden und zur Abklärung von Fernmetastasen die [¹⁸F]FDG-PET/CT nutzen [14]. Die [¹⁸F]FDG-PET/CT weist eine höhere diagnostische Genauigkeit im Staging von Patient:innen mit einem NSCLC auf als die alleinigen Methoden, PET oder CT [15, 16].

Weitere Information zur [¹⁸F]FDG-PET/CT in der Diagnostik des Lungenkarzinoms sind unter dem Abschnitt 1.2.4. zu finden.

Zur Detektion von Hirnmetastasen sollte nach Leitlinie eine MRT des Schädels und bei Kontraindikationen gegenüber einer MRT-Untersuchung ersatzweise eine CT des Schädels durchgeführt werden [4].

1.1.7 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Da in dieser Studie allein Patient:innen mit einem NSCLC untersucht wurden, wird nur auf die Therapie des NSCLC Bezug genommen.

1.1.7.1 Stadium I und II

Bei funktioneller Operabilität im Stadium I und II stellt die kurativ intendierte Resektion die „*primäre Therapie der Wahl*“ da. Am besten erfolgt diese als Lobektomie inklusiver der Entfernung der *ipsilateralen* Lymphknoten mit dem Ziel einer R0-Resektion. Auch eine Manschetten- oder Segmentresektion kann in einzelnen Fällen durchgeführt werden. Neben der offenen Operation besteht die Möglichkeit einer VATS-assoziierten *Lobektomie* mit geringerer Morbidität und Mortalität.

Bei grenzwertig operablen und inoperablen Patient:innen im Stadium I und II sollte eine Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie erfolgen. Im Falle von zentralen Tumoren gilt die Manschettenresektion als Alternative zur *Pneumektomie*. Bei Kontraindikationen gegenüber einer stereotaktischen Strahlentherapie und einem cN1-Stadium kommt eine definitive Radiochemotherapie in Frage.

Im Falle von R1-Resektionen besteht die Möglichkeit einer Nachresektion oder einer adjuvanten Strahlentherapie. Nach R0-Resektion im Stadium II sollte eine adjuvante, Cisplatin-haltige Chemotherapie über vier Zyklen erfolgen. Zusätzlich können bei nachgewiesener EGFR-Mutation Tyrosinkinase-Inhibitoren (exemplarisch Osimertinib) und bei einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ Checkpoint-Inhibitoren (exemplarisch Atezolizumab) zum Einsatz kommen [4].

1.1.7.2 Stadium III

Das Stadium III beinhaltet „*prognostisch heterogene Gruppen*“ des NSCLC, die verschiedene, „*multimodale Therapiekonzepte*“ erfordern. Für eine akkurate Tumorklassifikation sollte eine aktuelle, prätherapeutische [¹⁸F]FDG-PET/CT genutzt werden und der PD-L1-Status bestimmt werden. Zusätzlich können zur Therapieplanung Treibermutationen wie EGFR und ALK abgeklärt werden.

Patient:innen im Stadium IIIA1 und IIIA2 sollten nach R0-Resektion und Lymphknotenentfernung eine adjuvante, am besten Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie erhalten. Zusätzlich sollte bei vorliegender PD-L1 Expression Atezolizumab angeboten werden. Im Falle einer EGFR-Mutation kann

Osimertinib zusätzlich zum Einsatz kommen. Bei unvollständiger Resektion sollte neben einer Nachresektion eine postoperative Strahlentherapie diskutiert werden.

Im Stadium IIIA3 sollten Patient:innen eine definitive Radiochemotherapie als „*Therapie der Wahl*“, ggf. mit Durvalumab, erhalten. Eine Operation nach neoadjuvanter Therapie kommt bei „*technischer und funktioneller Operabilität*“ in Frage.

Bei Patient:innen im Stadium IIIB und IIIC wird zumeist eine Kombination aus Strahlentherapie mit simultaner, Cisplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt.

1.1.7.3 Stadium IV

In diesem Stadium sollte ein „*interdisziplinäres Betreuungskonzept*“ ermöglicht werden, inklusiver der „*Möglichkeit zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie*“. Vor Therapiebeginn erscheint es sinnvoll, molekular- und histopathologische Untersuchungen vorzunehmen. Patient:innen im Stadium IV erhalten in der Regel eine Systemtherapie. Man unterscheidet in der Therapieplanung zwischen Plattenepithelkarzinomen, nicht-plattenepithelialen NSCLC sowie einem oligometastasierten NSCLC (max. zwei Fernmetastasen).

- Oligometastasiertes NSCLC

Bei einem oligometastasierten NSCLC im Stadium IV besteht die Indikation einer lokalablativen Therapie in Kombination mit einer „*adäquaten Systemtherapie*“.

- Plattenepithelkarzinom

Bei Patient:innen in Stadium IV und vorliegendem Plattenepithelkarzinom besteht die Erstlinientherapie aus einer Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab bzw. einer Kombination aus Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie. Bei Kontraindikationen gegenüber einer Immuntherapie sowie bei ECOG 2 sollte eine platin-basierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.

Im Falle eines *Best Supportive Care* kann zusätzlich eine Immun- bzw. Chemotherapie durchgeführt werden.

- Nicht-Plattenepithelkarzinom

Alle anderen Subtypen des NSCLC außer Plattenepithelkarzinome im Stadium IV werden bei vorliegender Mutation mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren als Erstlinientherapie behandelt. Bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ erfolgt die Therapie mit Atezolizumab (oder Cemiplimab oder Pembrolizumab) als Monotherapie.

Bei nicht vorliegenden Mutationen erfolgt die Behandlung der Patient:innen mithilfe einer Chemo- und Immuntherapie unabhängig vom PD-L1-Status (exemplarisch Cisplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab).

Im Falle einer *Stable Disease* in der Bildgebung sollte eine Erhaltungstherapie diskutiert werden.

Beim NSCLC wird keine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt [4].

1.2 Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)

1.2.1 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine nuklearmedizinische Funktionsbildgebung, bei der dem:der Patient:in ein Radiopharmakon (*Tracer*), bestehend aus einem Trägermolekül und einem radioaktiven Isotopen, verabreicht wird und die Anreicherung dieses Tracers im Körper des:der Patient:in visuell dargestellt wird [17]. Als *Tracer* wird häufig das ^{18}F Fluor (HWZ: 109 min; meist als Fluordesoxyglukose = FDG), wie in dieser vorliegenden Studie, genutzt. Alternative *Tracer* stellen das ^{68}Ga Gallium (HWZ: 68 min) und das ^{11}C Carbon (HWZ: 20 min) dar [18].

Beim Zerfall eines Positronenstrahlers, dem β^+ -Zerfall, wird ein Positron emittiert, das nach Abgabe seiner kinetischen Energie auf ein Elektron mit gleicher Masse, jedoch unterschiedlicher Ladung, trifft. Infolgedessen werden zwei Gammaquanten (Photonen) mit einer Energie von $E = 0,511 \text{ keV}$ am Zerfallsort erzeugt, die sich mit 180° voneinander entfernen. Die entstehende Gammastrahlung wird als Vernichtungsstrahlung bzw. Annihilationsstrahlung bezeichnet, da ein Positron und ein Elektron vernichtet werden (siehe Abb. 2).

Der PET-Scanner ist ein geschlossener, statischer Detektorring, der die Strahlung aufnimmt. Werden die entgegengesetzt verlaufenden Gammaquanten nun von zwei gegenüberliegenden Detektoren erfasst, so kann auf den Vernichtungs- bzw. Annihilationsort zurückgeschlossen werden. Dabei entsteht eine Linie zwischen den beiden Detektoren, die als *Line of Response* (LOR) bezeichnet wird und im besten Fall den Vernichtungsort einschließt. Mithilfe eines Sinogramms können die Koinzidenzen nun aufgezeichnet werden.

Ein Nachteil der PET ist eine „*physikalisch bedingte Ortsunschärfe*“, die dadurch entsteht, dass der Ort der Vernichtung des Positron-Elektronen-Paares und nicht der Ort des β^+ -Zerfalls registriert wird. Der Abstand dieser beiden Orte ist abhängig von der mittleren kinetischen Energie des emittierten Positrons. Bei der Beurteilung der Messergebnisse müssen mögliche Fehlerquellen berücksichtigt werden. So werden echte Koinzidenzen, die sogenannten *Trues*, von den falschen Koinzidenzen unterschieden, bei denen der Ort der Annihilation nicht auf der LOR liegt. Wenn beispielsweise zwei Photonen aus zwei unterschiedlichen Vernichtungsreaktionen aufgenommen werden, bezeichnet man dies als *Randoms*. Dagegen wird ein Fehler in der Ortszuordnung, falls der Vernichtungsort fälschlicherweise nicht auf der LOR liegt, als *Scattered Events* titulierte. Außerdem müssen die Absorption und Streuung der entstehenden Gammateilchen bei der Beurteilung der Ergebnisse beachtet werden.

Um die Aufnahme eines radioaktiven Tracers im Körper zu quantifizieren, nutzt man in der PET als Normierungswert den *Standardized Uptake Value* (SUV), der geräte- und patientenabhängig ist. Er wird wie folgt berechnet (siehe Abb.1):

$$\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration (Bq/g)} * \text{Körpergewicht (g)} / \text{applizierte Aktivität (Bq)}$$

Abb. 1: **Formel zur Berechnung des Standardized Uptake Value (SUV)**; Bq/g: Becquerel/Gramm; g: Gramm; Bq: Becquerel

Bei einem Wert von SUV = 1 spricht man von einer Gleichverteilung der Radioaktivität, während im Gewebe Werte zwischen eins und zwei möglich sind. Steigt dagegen der SUV deutlich über zwei an, zeigt dies eine vermehrte Anreicherung des Tracers, meist als Hinweis auf einen malignen Prozess [19]. Aufnahmen allein durch die PET werden relativ ungenau wiedergegeben, sodass eine genaue Lokalisation der suspekten Areale schwierig ist. Daher kann die PET mit der CT kombiniert werden, die mit Röntgenstrahlen arbeitet und anatomische Strukturen besser darstellt. Eine Kombination der beiden Verfahren führt somit zur exakten Darstellung der Areale, die den Tracer aufnehmen [20].

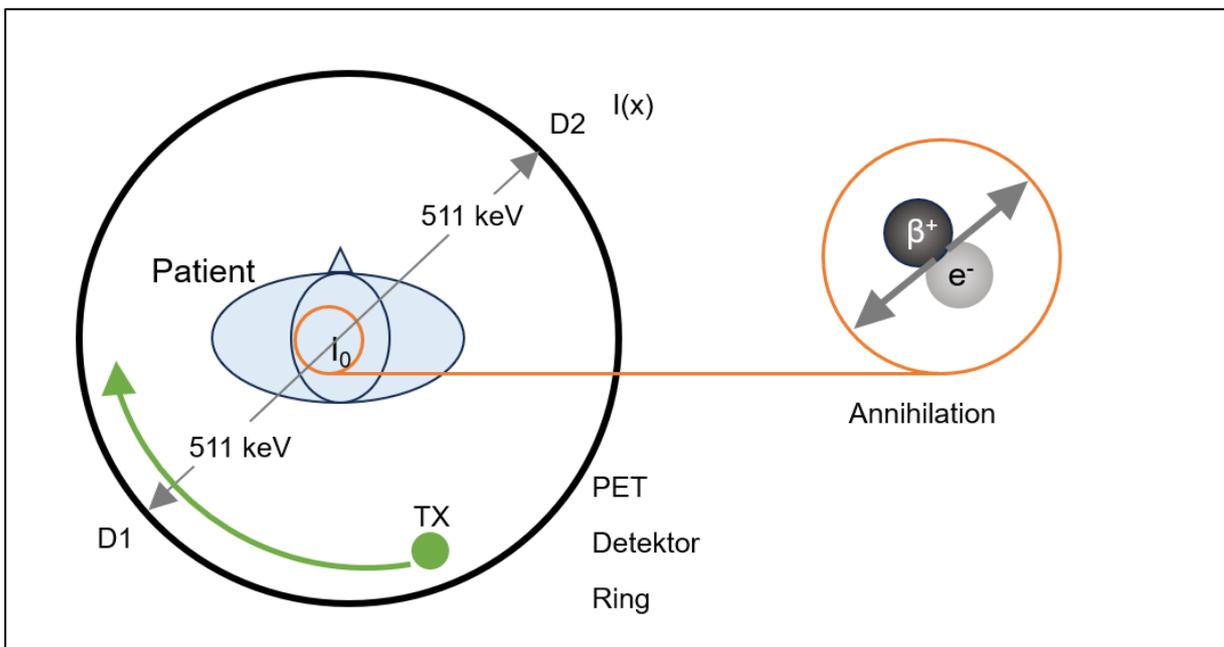


Abb. 2: **Elektronische Koinzidenzmessung mit PET (Modifizierte Abbildung)**: Nach Injektion eines radioaktiven Tracers wird beim Zerfall eines Positronenstrahlers (β^+ -Zerfall) ein Positron (β^+) emittiert. Dadurch werden 511 keV-Vernichtungsphotonen in einem Winkel von 180° abgegeben. D1 und D2 sind gegenüberliegende Detektoren, die die Vernichtungsphotonen registrieren und somit die LOR abbilden. Die gemessene Emissionsaktivität $I(x)$ ist durch Selbstabsorption kleiner als die ursprünglich erzeugte Emissionsaktivität I_0 ; keV: Kiloelektronenvolt; e^- : Elektron; LOR: Line of Response [17]

1.2.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein auf Röntgenstrahlen-basiertes Schnittbildverfahren, bei dem Organe und Gewebe zunächst zweidimensional abgebildet werden können. Durch Kombination der einzelnen Schichten entsteht die dritte Dimension.

Mithilfe eines Blendesystems wird ein schmaler, fächerförmiger Röntgenstrahl aus dem Strahlenkegel erzeugt, der den Körper des:der Patient:in durchstrahlt. Es wird nun durch die Detektoren gemessen, wie stark die Röntgenstrahlen durch den:die Patient:in abgeschwächt werden. Die Schwächungswerte werden anschließend logarithmiert, bevor mithilfe einer gefilterten Rückprojektion die Schichtbilder erzeugt werden. Zur Dosisreduktion kann alternativ die iterative Rekonstruktion berechnet werden, indem erst mithilfe der gefilterten Rückprojektion ein Rohbild erzeugt wird, das dann durch den Vergleich mit den Rohdaten kontrolliert und verbessert wird. Denn sobald die Dosis bei der gefilterten Rückprojektion reduziert wird, zeigt sich ein vermehrtes Bildrauschen, das bei der iterativen Rekonstruktion nicht erzeugt wird. Dabei wird jedem Pixel aus dem berechneten Bild eine Volumeneinheit im Patient:in (Voxel) zugeordnet.

Wie stark die Absorption bzw. Schwächung der Röntgenstrahlen ist, wird von der Dichte des Gewebes und der Strahlungsenergie beeinflusst. Als Standard und somit relativen Schwächungskoeffizienten nutzt man in der CT die *Hounsfield*-Einheit (HU; siehe Abb. 3). Definitionsgemäß entspricht danach die Strahlentransparenz von Wasser 0 HU und die Strahlentransparenz von Luft -1000 HU. Zwischen diesen zwei festgelegten Werten ergeben sich für jedes Gewebe bestimmte Werte, die in einer *Hounsfield*-Skala zusammengefasst wurden.

$$HU = \frac{1000 * \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})}$$

Abb. 3: **Formel der Hounsfield-Einheit**; HU= Hounsfield-Unit; μ = linearer Schwächungskoeffizient [18]

Um die verschiedenen Dichtewerte, die als Graustufen dargestellt werden, zu unterscheiden und das menschliche Auge nur etwa 20 Graustufen differenzieren kann, nutzt man die Fenstertechnik. Dabei wird je nach Untersuchung ein Fenster gewählt, das die entsprechenden Dichtewerte erfasst. Man unterscheidet dabei das Weichteil-, vom Lungen- und Knochenfenster.

Jede CT-Untersuchung darf nur nach kritischer Indikationsstellung durchgeführt werden. Zusätzlich wurden Dosisgrenzwerte bestimmt, die nicht dauerhaft überschritten werden sollten.

Die CT weist eine hohe Dichteauflösung auf, sodass Kontraste besser als im konventionellen Röntgen dargestellt werden können. Insbesondere Knochen können sehr gut in der CT beurteilt werden, während das Weichteilgewebe besser in der MRT dargestellt wird [18].

1.2.3 PET/CT

Die PET/CT ist eine Kombination der zwei bildgebenden Verfahren PET und CT, sodass sowohl anatomische als auch metabolische Daten abgebildet werden können. Dabei werden die Vorteile der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik mit der hohen Ortsauflösung der CT kombiniert. Sie kann somit sehr gut für die Diagnose, das Staging sowie das Restaging von onkologischen Patient:innen genutzt werden [20].

Die PET/CT-Aufnahmen werden an einem Hybridgerät (*Gantry*) während eines einzigen Untersuchungsdurchlaufs aufgenommen, sodass der:die Patient:in nicht umgelagert werden muss. Dadurch werden Bewegungsartefakte zwischen den Datensätzen minimiert. Zuerst wird die Aufnahme des CT-Datensatzes vorgenommen, im Anschluss daran folgt der PET-*Scan*. Anschließend werden die beiden Datensätze miteinander fusioniert und in ein Koordinatensystem eingetragen, sodass eine exakte Lokalisation der pathologischen Areale im Körper ermöglicht wird.

Da bei der PET/CT die Schwächungskorrektur mithilfe der CT durchgeführt wird, sind Artefakte möglich, im Vergleich zu einer PET, bei der die Schwächungskorrektur durch eine externe radioaktive Quelle erfolgt. Weil die PET Gammastrahlen mit einer Energie von 511 keV verwendet und die CT Röntgenstrahlen niedriger Energie von 70 keV nutzt, wird die Strahlung unterschiedlich vom Gewebe absorbiert. Dies hat zur Folge, dass Skalierungsfaktoren (Luft/Weichteilgewebe hat andere Skalierungsfaktoren als beispielsweise Knochen) notwendig sind, um die Schwächung durch die CT auf die PET-Begebenheiten umzurechnen. Zudem beeinflusst das Kontrastmittel der CT die Gammastrahlung der PET. Da das iodhaltige Kontrastmittel Röntgenstrahlen stärker abschwächt als die 511 keV-Gammastrahlen, kann die Schwächung mit der CT-basierten Schwächungskorrektur deutlich überschätzt werden. Außerdem muss die unterschiedlich lange Bearbeitungszeit der Untersuchungen beachtet werden. Während der PET-*Scan* einige Minuten in Anspruch nehmen kann, erfolgt die CT-Aufnahme innerhalb einiger Sekunden. So kann es an Übergängen zwischen dichtem und weniger dichtem Gewebe (Lunge-Leber-Grenze, Herz-Lunge-Grenze) zu streifenförmigen Artefakten kommen [19].

So zeigt die PET/CT zwar eine deutlich verbesserte Sensitivität und Spezifität [18] als die jeweiligen Einzelmethoden, jedoch ist die örtliche und zeitliche Koregistrierung der beiden Datensätze noch nicht optimal [19].

1.2.4 ^{18}F FDG-PET/CT in der Diagnostik des Lungenkarzinoms

Die ^{18}F FDG-PET/CT wird in den aktuellen Leitlinien als primäre Diagnostik bei Patient:innen mit einem Lungenkarzinom im klinischen Stadium I bis IV zur Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen und somit zur Bestimmung des Tumorstadiums empfohlen [4], da die Kombination der PET mit der CT zuverlässigere Ergebnisse liefert als die alleinigen Methoden. Eine akkurate Staging vor Therapiebeginn ist essentiell für die Patient:innen mit einem NSCLC, um eine optimale Therapieplanung, aber auch eine gute Prognoseeinschätzung zu ermöglichen [14, 21, 22]. So führte eine prätherapeutische ^{18}F FDG-PET/CT in etwa 72% zu Änderungen im Management der Patient:innen mit einem Lungenkarzinom [23].

Der größte Vorteil der ^{18}F FDG-PET/CT ist eine bessere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Befunden, wie Atelektase und Tumor [15], die durch die CT allein nicht differenziert werden können. Die ^{18}F FDG-PET/CT ist somit sehr nützlich in der Detektion von mediastinalen Lymphknotenmetastasen und auch *extrathorakalen* Metastasen, sodass eine Kombination der beiden Methoden vielversprechende Ergebnisse liefert [14]. So zeigten Antoch et al., dass mithilfe der ^{18}F FDG-PET/CT bei Patient:innen mit Lungenkarzinom ein akkurate Staging ermöglicht wurde und dadurch ein Vorteil in der Therapieplanung besteht [24]. Zudem wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass mithilfe der ^{18}F FDG-PET/CT in der Detektion von *extrathorakalen* Metastasen, wie beispielsweise Knochen- und Nebennierenmetastasen, eine höhere Sensitivität erreicht werden konnte [22]. Die Sensitivität und Spezifität der ^{18}F FDG-PET/CT lag in der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei 72% bzw. 91% und von *extrathorakalen* Metastasen bei 77% bzw. 95% [25]. Dagegen wurde in einer bereits älteren Metaanalyse von 2016 der Vorteil der ^{18}F FDG-PET/CT im Staging lediglich auf die bessere Detektion von Knochenmetastasen reduziert [26]. Letztendlich überwiegt aber eindeutig der positive Nutzen der ^{18}F FDG-PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik des Lungenkarzinoms [27, 28].

Jedoch müssen auch Limitation der ^{18}F FDG-PET/CT im Staging bei Patient:innen mit NSCLC berücksichtigt werden. So liegt die falsch-positive Rate aufgrund inflammatorischer Prozesse bei etwa 7%, da diese ebenfalls zu „positiven PET-Befunden“ führen können. Hier müssen vor allem inflammatorische Pseudotumore, Tuberkulome und organisierte Pneumonien berücksichtigt werden [29].

1.2.5 Bisheriger Forschungsstand

Die Evaluation der prognostischen Wertigkeit einer prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT bei Patient:innen mit NSCLC war bereits das Ziel mehrerer Studien. Dabei steht die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden im Vordergrund, die zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung und des Therapiemanagements von Patient:innen mit NSCLC führen können [21, 30, 31]. Im Rahmen dieser Untersuchungen liegen bisher inkohärente Ergebnisse vor, wenn es um den SUV_{max} als prognostischen Prädiktor geht, wie in dem Review von Kitajima et al. dargestellt wird. Dabei wird der SUV_{max} von einzelnen Studien als nützlicher prognostischer Prädiktor für das Überleben dargestellt, dessen Höhe mit dem *Outcome* der Patient:innen korreliert. Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien, dass der SUV_{max} keine prognostische Wertigkeit bezüglich des PFS und OS aufweist [21]. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass es auch mit einem SUV_{max} > 15 nicht möglich war Patient:innen mit schlechter Prognose zu identifizieren und somit eine valide prognostische Evaluation vorzunehmen [32]. Liu et al. zeigten wiederum, dass ein hoher SUV_{max} mit einem erhöhten Rezidiv- und auch Sterberisiko assoziiert war, genauso wie das metabolische Tumolvolumen (MTV) sowie die *Total Lesion Glycolysis* (TLG) [33]. In einer anderen Studie zeigten Zhang et al., dass das MTV und die TLG eine höhere prognostische Wertigkeit hatten als der SUV_{max} und der SUV_{mean} des Primärtumors [34].

Neben den metabolischen Parametern wurden auch die morphologischen Parameter wie die Tumgröße, eine zentrale Nekrose und eine Spikulierung bereits in vorherigen Studien hinsichtlich ihres prognostischen Potentials untersucht. Dabei waren sowohl eine zentrale Nekrose als auch eine Spikulierung und ein großer Primärtumor mit einem schlechteren Outcome assoziiert [29, 35, 36]. In diesem Zusammenhang ist zusätzlich von Interesse wie die Kombination der metabolischen und morphologischen Parameter der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT Einfluss auf das PFS und OS hat.

Aufgrund dieser zum Teil heterogenen Datenlage, insbesondere der metabolischen Parameter, werden weitere Studien benötigt, um den bislang nicht gänzlich erforschten und komplizierten Zusammenhang zwischen den Parametern der [¹⁸F]FDG-PET/CT und der Prognose von Patient:innen mit NSCLC zu untersuchen. Im Vordergrund steht hier die Optimierung der Risikostratifizierung und einer individuellen Therapie von NSCLC-Patient:innen, um das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen.

1.3 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist zu eruieren, ob basierend auf den Informationen aus der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung, in Kombination mit klinischen Daten, bei Patient:innen mit NSCLC eine valide Vorhersage in Bezug auf das PFS und des OS zu treffen ist.

Dabei werden folgende Hypothesen evaluiert:

- Anhand des SUV_{max} des Primärtumors lassen sich Vorhersagen bezüglich des PFS und OS von Patient:innen mit NSCLC treffen.
- Anhand der morphologischen Parameter des Primärtumors (Tumorgroße, Tumordichte, zentrale Nekrose und Spikulierung) lassen sich Vorhersagen bezüglich des PFS und OS von Patient:innen mit NSCLC treffen.
- Durch die Kombination aus morphologischen und metabolischen Parametern des Primärtumors mit klinischen Daten (Alter und Geschlecht) lassen sich die Vorhersagen bezüglich des PFS und OS gegenüber einer Einzelbetrachtung weiter steigern.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive Studie, die durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt wurde (Studien-Nummer: 2023-2331). Auf eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurde aufgrund des retrospektiven Studiendesigns verzichtet. Die erhobenen Daten wurden mittels Kodierliste (passwortgeschützt) pseudonymisiert. Alle durchgeführten Maßnahmen wurden unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Alle Patient:innen wurden prätherapeutisch mittels einer [¹⁸F]FDG-PET/CT untersucht. Die Ergebnisse für diese Studie stammen aus bereits durchgeführten und fachärztlich befundeten [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchungen, die im Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum vom 01.02.2011 bis zum 01.09.2022 durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden Patientendaten aus der digital gespeicherten Patientenakte im MEDICO entnommen. Dabei wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, histologischer Subtyp des NSCLC, Tumorklassifikation, Therapie (Beginn und Ende der Therapie) und klinischer Endpunkt (Tumorprogress und/oder krankheitsassoziierter Tod).

Nach der [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung wurde entweder anhand des operativen Resektates oder einer bioptischen Sicherung mittels EBUS, VATS oder einer CT-gesteuerten Punktion eine histologische Subtypbestimmung vorgenommen.

Zur Beurteilung eines klinischen Endpunktes, im Sinne eines Tumorprogresses oder eines krankheitsassozierten Todes, war eine Verlaufskontrolle bis fünf Jahre nach Diagnosestellung notwendig, falls nicht bereits vorher der klinische Endpunkt eingetroffen ist.

2.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 82 Patient:innen mit einem histologisch gesicherten, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom retrospektiv ausgewertet, die eine [¹⁸F]FDG-PET/CT im Zeitraum vom 01.02.2011 bis zum 01.09.2022 im Universitätsklinikum in Düsseldorf erhalten haben. Vor der [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung durften die Patient:innen keine (neo-) adjuvante Therapie erhalten haben, die den Befund der [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung hätte verfälschen können.

Anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurde das Patientenkollektiv zusammengestellt:

Einschlusskriterien:

- histologisch gesichertes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
- prätherapeutische [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung
- Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren, falls nicht vorher der klinische Endpunkt eingetroffen ist
- UICC-Stadium I bis IV

Ausschlusskriterien:

- Zweitkarzinom
- kleinzelliges Lungenkarzinom
- fehlende Histologie des Lungenkarzinoms
- [¹⁸F]FDG-PET/CT nach (neo-/ adjuvanter) Therapie bzw. nach Therapiebeginn
- Verzicht auf Therapie bzw. Abbruch der Therapie; *Best Supportive Care* als alleinige Therapie
- fehlende Verlaufskontrolle

Somit wurde ein Gesamtkollektiv von 82 Patient:innen von initial 200 Patient:innen ausgewählt (siehe Abb. 4). Die Studienpopulation setzte sich aus 25 Frauen (31%) und 57 Männern (69%) zusammen, sodass keine gleichmäßige Geschlechterverteilung vorlag. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 66 ± 9 Jahren (Maximum: 88 Jahre; Minimum: 41 Jahre). Vierzig von 82 (49%) Patient:innen der Studienpopulation hatten zum Untersuchungszeitpunkt ein Alter von ≤ 65 Jahren, während 42/82 (51%) Patient:innen ein Alter von > 65 Jahren aufwiesen (siehe Tabelle 3).

Gesamtkollektiv		82 Patien:innen
Geschlecht	Frauen	25 (31%)
	Männer	57 (69%)
Alter zum Untersuchungszeitpunkt	≤ 65 Jahre	40 (49%)
	> 65 Jahre	42 (51%)
	Median	66 Jahre
	Durchschnitt	66 Jahre

Tabelle 3: *Demographische Daten der Studienpopulation*

Ein Tumorprogress wurde anhand der aktuellen RECIST-Kriterien definiert [37]. Vierundfünfzig von 82 (66%) Patient:innen hatten einen Tumorprogress, während 28/82 (34%) Patient:innen keinen Tumorprogress im Studienzeitraum aufwiesen. Siebzehn von insgesamt 82 Patient:innen (21%) verstarben innerhalb des retrospektiven Studienzeitraums, während 65/82 (79%) bis zum Ende der Studie am Leben waren.

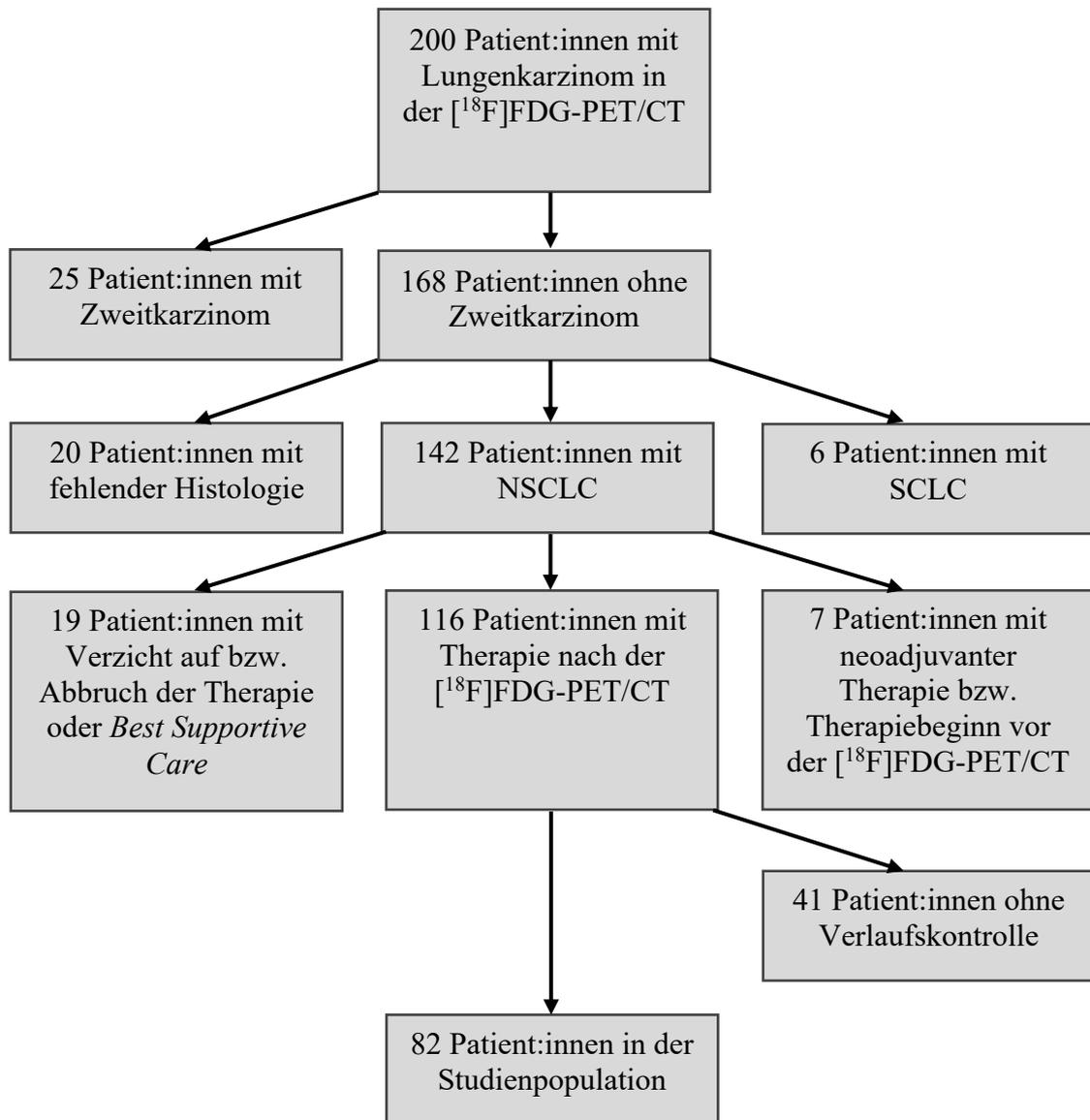


Abb. 4: Selektion der Studienpopulation: Von initial 200 Patient:innen mit einem Lungenkarzinom in der $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT wurden zunächst 25 Patient:innen aussortiert, da sie neben dem Lungenkarzinom ein weiteres, gleichzeitig behandeltes Karzinom aufwiesen. Von den restlichen 168 Patient:innen wurden wiederum sechs Patient:innen wegen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) und weitere 20 Patient:innen aufgrund einer fehlenden Histologie ausselektiert. Von 142 Patient:innen mit einem NSCLC hatten 116 Patient:innen eine Therapie nach der $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT (19 Patient:innen mit Verzicht auf bzw. Abbruch der Therapie oder Best Supportive Care; sieben Patient:innen mit neoadjuvanter Therapie bzw. Therapiebeginn vor der PET/CT-Untersuchung). Weitere 41 Patient:innen hatten keine Verlaufskontrolle, sodass letztendlich 82 Patient:innen in die Studie eingeschlossen wurden.

2.2.1 Histologischer Subtyp des NSCLC

Es wurden die Daten von Patient:innen mit einem histopathologisch gesichertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ausgewertet. Davon machten den größten Anteil die Adenokarzinome mit 60% (49/82) sowie die Plattenepithelkarzinome mit 27% (22/82) aus. In 7% (6/82) handelte es sich um großzellige, neuroendokrine Karzinome, in 4% (3/82) um adenosquamöse Karzinome und in 2% (2/82) um ein NSCLC, welches nicht weiter differenziert wurde (siehe Abb. 5 und Tabelle 4).

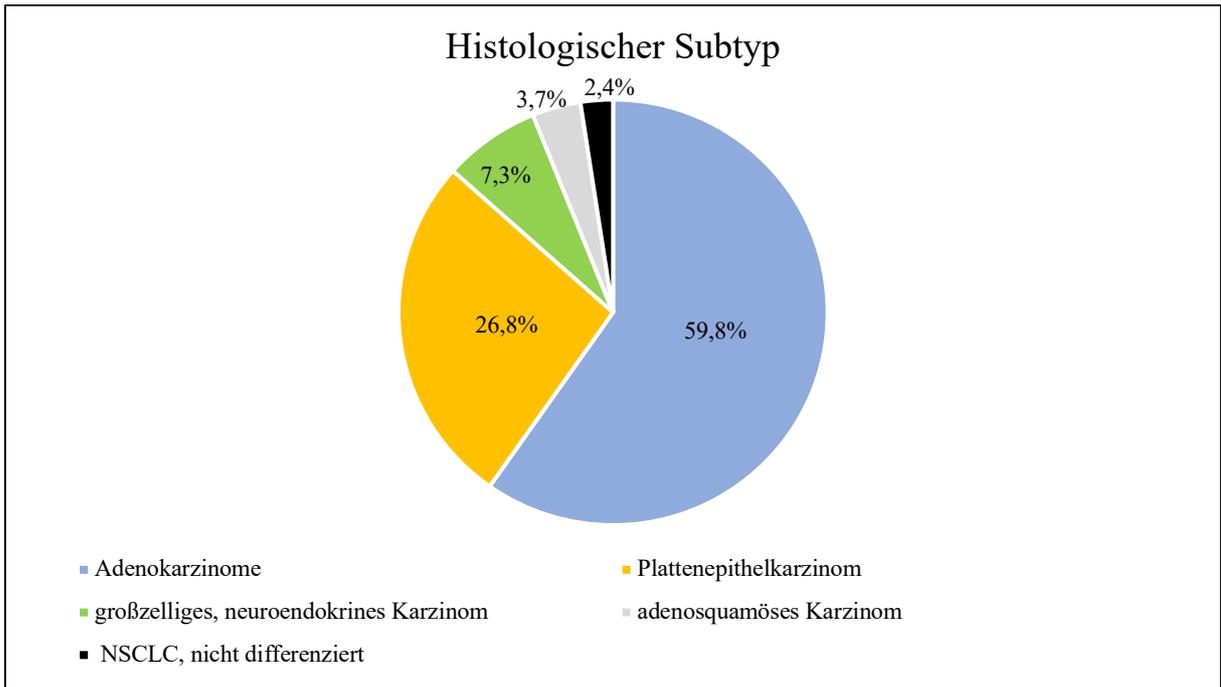


Abb. 5: *Histologischer Subtyp der Studienpopulation*

Histologischer Subtyp des NSCLC	absolute Anzahl (Gesamt: 82)	Prozent (%)
Adenokarzinom	49	60
Plattenepithelkarzinom	22	27
Großzelliges, neuroendokrines Karzinom	6	7
Adenosquamöses Karzinom	3	4
NSCLC, nicht differenziert	2	2

Tabelle 4: *Histologischer Subtyp des NSCLC*

2.2.2 Tumorklassifikation

Es wurde anhand einer prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT eine klinische Einteilung der Lungenkarzinome anhand der 8. Version der TNM-Klassifikation nach IASLC vorgenommen.

Neunundzwanzig von 82 (35%) Patient:innen hatten zum Untersuchungszeitpunkt ein cT1-Stadium, während 28/82 (34%) Patient:innen ein cT2-Stadium hatten. In 20% (16/82) lag ein cT3-Stadium vor und in 11% (9/82) ein cT4-Stadium.

Mit 38% (31/82) der Patient:innen hatte der größte Anteil der Studienpopulation zum Untersuchungszeitpunkt keine Lymphknotenmetastasen, entsprechend einem cN0-Stadium. In 16% (13/82) wurde ein cN1-Stadium festgestellt, in 29% (24/82) ein cN2-Stadium und in 17% (14/82) ein cN3-Stadium.

Bezüglich der Fernmetastasierung (M-Stadium in der TNM-Klassifikation) zeigten sich folgende Verteilungen: 63% (52/82) der Patient:innen hatten keine Fernmetastasen, entsprechend einem cM0-Stadium. Zwei von insgesamt 82 (2%) Patient:innen hatten ein cM1a-Stadium, während 19/82 (23%) Patient:innen ein cM1b-Stadium und 9/82 (11%) Patient:innen ein cM1c-Stadium aufwiesen.

Anhand der 8. Version der TNM-Klassifikation wurde eine Einteilung anhand der UICC-Stadien vorgenommen (siehe Abb. 6).

Die Verteilung der Tumorstadien stellte sich wie folgt dar (siehe Abb. 6): Insgesamt 13/82 (16%) Patient:innen hatten ein Tumorstadium I [IA1: 2/82 (2%); IA2: 4/82 (5%); IA3: 4/82 (5%); IB: 3/82 (4%)]. In 15% (12/82) handelte es sich um ein UICC-Stadium II [IIA: 4% (3/82); IIB: 11% (9/82)] und in 33% (27/82) um ein UICC-Stadium III [IIIA: 15/82 (18%); IIIB: 11/82 (13%); IIIC: 2/82 (2%)]. In 37% (30/82) lag ein Stadium IV (IVA und IVB) vor, wobei das Stadium IVA mit 24% (20/82) das häufigste Tumorstadium der gesamten Studienpopulation darstellte [IVB: 12% (10/82)].

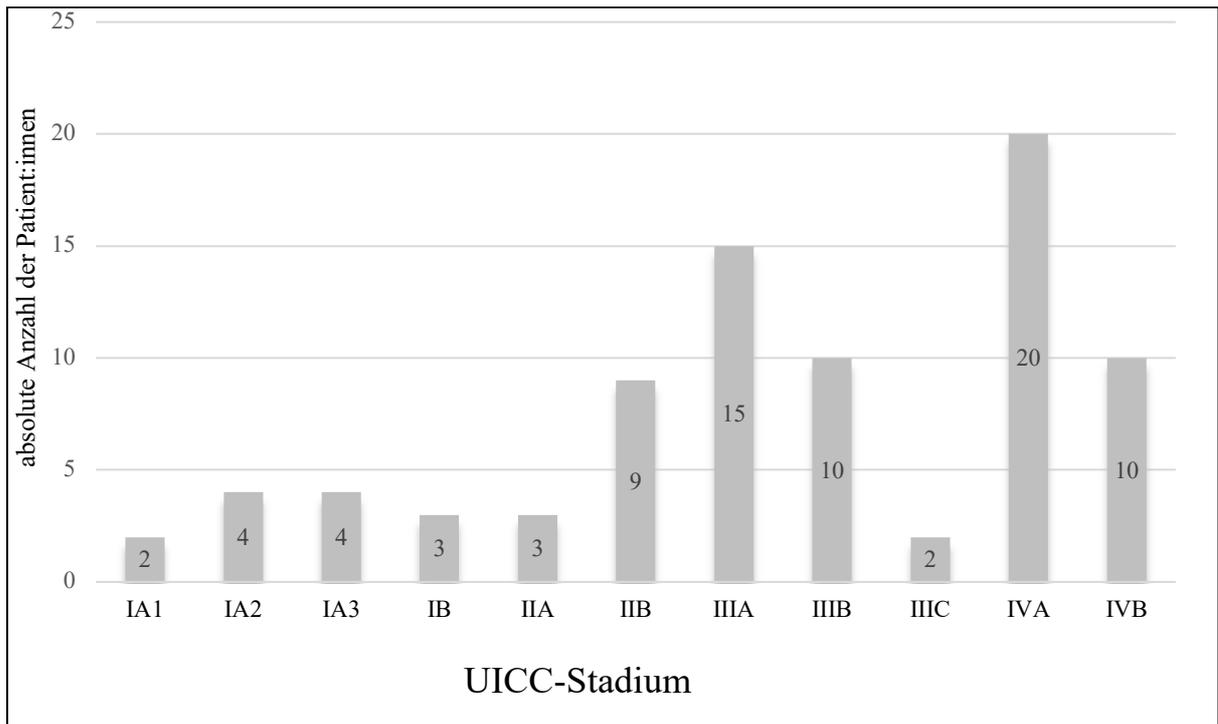


Abb. 6: *Verteilung der UICC-Tumorstadien in der Studienpopulation; x-Achse: UICC-Stadium; y-Achse: absolute Anzahl der Patient:innen*

2.2.3 Therapie

Sechszwanzig von insgesamt 82 (32%) Patient:innen der Studienpopulation erhielten eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie, ggf. mit Immuntherapie. In 28% (23/82) der Patient:innen wurde eine operative Resektion des Primärtumors, inklusive einer Entfernung der Lymphknoten vorgenommen. Zehn von 82 (12%) Patient:innen erhielten eine alleinige Strahlentherapie, während 6/82 (7%) Patient:innen mit alleiniger Systemtherapie, bestehend aus Chemotherapie und ggf. Immuntherapie, therapiert wurden. In 10% (8/82) der Patient:innen wurde eine Operation mit adjuvanter Systemtherapie durchgeführt. Seltener erfolgte eine Operation mit adjuvanter Strahlentherapie (2/82; 2%). Insgesamt 7/82 (9%) Patient:innen erhielten eine neoadjuvante Therapie mit nachfolgender Operation und adjuvanter Strahlen- und/oder Systemtherapie (siehe Tabelle 5).

Therapie	Absolute Anzahl (Gesamt: 82)	Prozent (%)
Operation	23	28
Strahlen- und Systemtherapie	26	32
Operation und Systemtherapie	8	10
Operation und Strahlentherapie	2	2
Systemtherapie	6	7
Strahlentherapie	10	12
Neoadjuvante Therapie mit Operation und adjuvanter Strahlen- und/oder Systemtherapie	7	9

Tabelle 5: Therapien des NSCLC in der Studienpopulation

2.3 [¹⁸F]FDG-PET/CT

Die [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchungen, deren Ergebnisse in Rahmen dieser Studie retrospektiv ausgewertet worden sind, wurden ausschließlich in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Dazu wurde folgender PET/CT-Scanner verwendet: Biograph mCT 128 (Siemens Healthcare GmbH; Erlangen, Germany). Als *Tracer* wurde ¹⁸F-FDG verwendet.

2.3.1 Untersuchungsablauf der [¹⁸F]FDG-PET/CT

Orientierend an den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) wurde die Patientenvorbereitung für die [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchung vorgenommen. Es musste eine Nüchternheit von mindestens sechs Stunden eingehalten werden und eine ausreichende Hydrierung des:der Patient:in sollte sichergestellt sein. Vor der Gabe von iodhaltigen Kontrastmittel wurden etwaige Kontraindikationen (GFR < 30 ml/min, TSH < 0,4 mU/l, Kontrastmittelallergien, Metformineinnahme) berücksichtigt [38].

Nach Bestimmung des Blutglukosespiegels wurde dem:der Patient:in der *Tracer* ¹⁸F-FDG in einer Dosis von durchschnittlich 252,49 ± 63,83 MBq intravenös über einen peripheren Zugang verabreicht. Die

Zeit von der Applikation bis zum Beginn der Scanzeit betrug durchschnittlich $58,09 \pm 0,02$ Minuten, die der:die Patient:in in einem Ruheraum verbrachte.

Im Anschluss erfolgten die Aufnahmen des Ganzkörpers, vom Kopf bis zur Mitte der Oberschenkel, in vier bis sechs Bettpositionen, abhängig von der Patientengröße.

Bei 61/82 (74%) Patient:innen wurde eine *Full-Dose* [^{18}F]FDG-PET/CT etwa 70 sec. nach Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels (Accupaque 300; GE Healthcare Buchler GmbH & Co. Munich, Germany) durchgeführt, das intravenös über einen peripheren Zugang appliziert wurde. Etwaige Kontraindikationen wurden im Vorfeld ausgeschlossen. In 21/82 (26%) Untersuchungen wurde eine *Low-Dose* [^{18}F]FDG-PET/CT in nativer Untersuchungstechnik gewählt. Folgendes Untersuchungsprotokoll wurde für die Bildakquisition verwendet: 120 kV; 210 mAS; Kollimation $128 \times 0,6$ mm; Pitch 0,8; Schichtdicke 5 mm.

Die akquirierten Bilddaten wurden in sagittaler, koronarer und axialer Ebene zur Verfügung gestellt und an das PACS (*Sectra Workstation*; IDS7; Sectra, Linköping, Schweden) zur Befunderstellung übermittelt. Zusätzlich wurden fusionierte Datensätze zur visuellen Auswertung erstellt.

2.3.2 Befunderstellung

Die [^{18}F]FDG-PET/CT-Untersuchungen wurden in Konsensus von Fachärzten und Fachärztinnen aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie aus der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf befundet.

Im Rahmen dieser Studie wurden zusätzlich für jede:n Studienteilnehmer:in jeweils für den Primärtumor die Tumorgöße in Millimeter, die Dichte des Tumors in *Hounsfield*-Einheiten, der SUV_{max} und SUV_{mean} , das Vorhandensein einer zentralen Nekrose (ja/nein) und/oder einer Spikulierung (ja/nein) bestimmt bzw. beurteilt. Zusätzlich wurde der SUV_{max} der Leber als Referenzwert gemessen. Zur Standardisierung der in der [^{18}F]FDG-PET/CT ermessenen Werte wurde ein Quotient aus dem SUV_{max} des Primärtumors und dem SUV_{max} der Leber berechnet, der als $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ bezeichnet wird. Der Begriff „ $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ “ wird nachfolgend verwendet.

Zusätzlich wurden in Anlehnung an die RECIST-Empfehlungen maximal fünf Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen ausgewertet. Hier war insbesondere die Anzahl der Metastasen und die Lokalisation der Lymphknoten- (mediastinale Lymphknotenlevel) und Fernmetastasen von Interesse.

Aus den Befundtexten der [¹⁸F]FDG-PET/CT-Untersuchungen wurden ebenfalls die klinischen TNM-Klassifikationen der Patient:innen und das UICC-Stadium entnommen. Falls diese nicht vorlagen, wurde anhand der vorliegenden [¹⁸F]FDG-PET/C-Befunde das entsprechende klinische TNM-Stadium und auch UICC-Stadium bestimmt.

2.3.3 Bestimmung der Tumorgröße, Tumordichte, einer zentralen Nekrose und Spikulierung

Zur Bestimmung der Tumorgröße der Lungenkarzinome wurde der maximale Längsdurchmesser in Millimetern (mm) ermittelt (siehe Abb. 7). Die Dichte wurde berechnet, indem eine *Region of Interest* (ROI) in die Läsion gesetzt wurde und die Größe der ROI so ausgewählt wurde, dass ein Partialvolumeneffekt ausgeschlossen war. Mittels der Programmfunktion zur Dichtemessung konnte die Dichte der Läsion in *Hounsfield Units* (HU) berechnet werden (siehe Abb. 7).

Das Vorhandensein einer zentralen Nekrose und einer Spikulierung wurde visuell beurteilt (siehe Abb. 8). Bei einzelnen, unklaren Fällen zur Bestimmung einer zentralen Nekrose wurde zusätzlich eine Dichtemessung der *hypodensen* Anteile des Lungenkarzinoms vorgenommen, sodass bei liquiden Dichtewerten (ca. 10 HU) von einer Nekrose ausgegangen werden konnte.

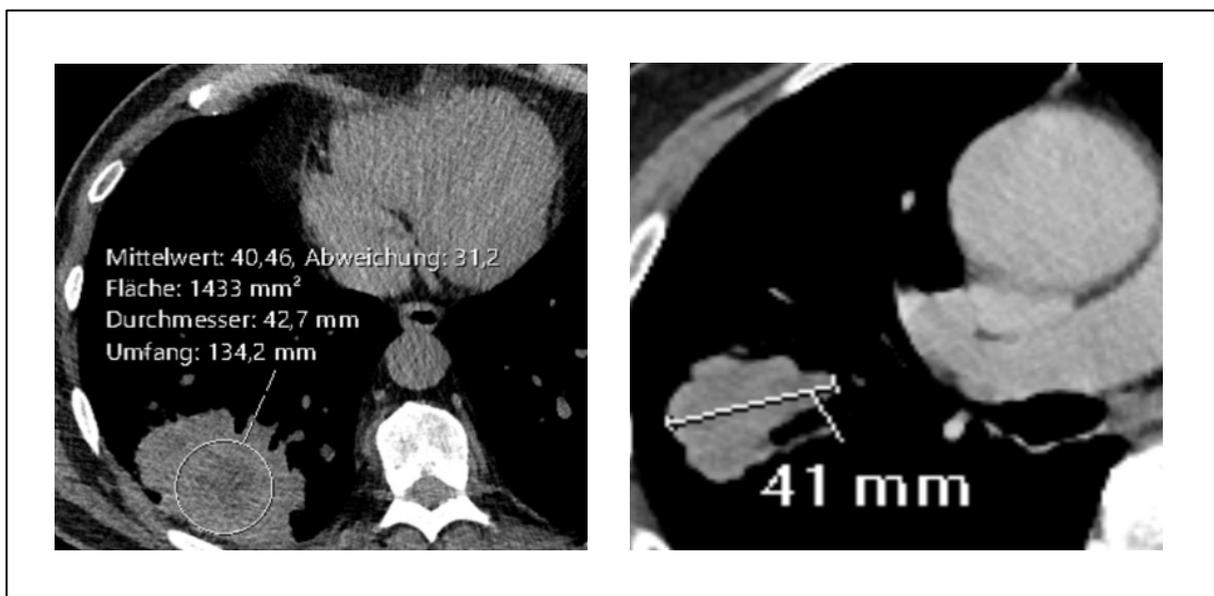


Abb. 7: Bestimmung der durchschnittlichen Tumordichte (links; 40 HU) und der maximalen Längsausdehnung (rechts; 41 mm) in der [¹⁸F]FDG-PET/CT; mm: Millimeter; mm²: Quadratmillimeter

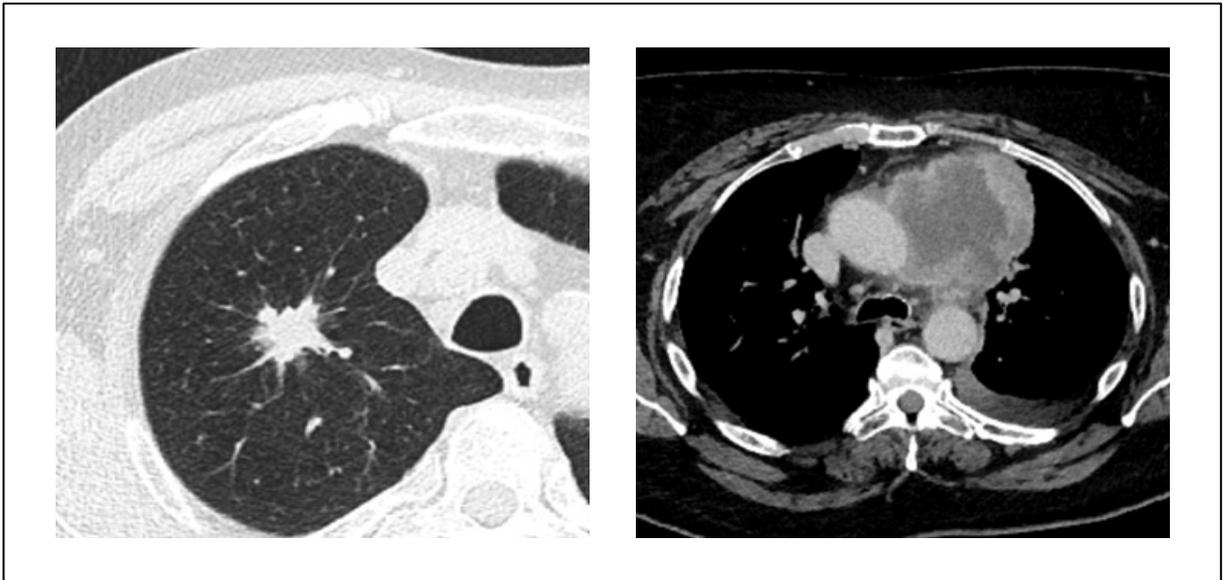


Abb. 8: Beispiel eines Lungenkarzinoms mit Spikulierung (links) und zentraler Nekrose (rechts) in der $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET/CT}$

2.3.4 Bestimmung des SUV_{max} und SUV_{mean}

Der maximale *Standard Uptake Value* (SUV_{max}) und auch der durchschnittliche *Standard Uptake Value* (SUV_{mean}) zur Ermittlung des Speicherverhaltens der ausgewählten Läsionen konnte zum größten Teil aus den bereits vorliegenden Befundbriefen entnommen werden. Bei fehlenden Messungen im Befundbrief wurde eine eigenständige, ergänzende Messung bestimmter Läsionen mittels einer iterativen 3D-Mode-Rekonstruktion zur SUV-Messung durchgeführt. Dabei wurde in die visuell am stärksten anreichernde Lokalisation der Läsion eine ROI gesetzt und der SUV_{max} sowie der SUV_{mean} erhoben (siehe Abb. 9).

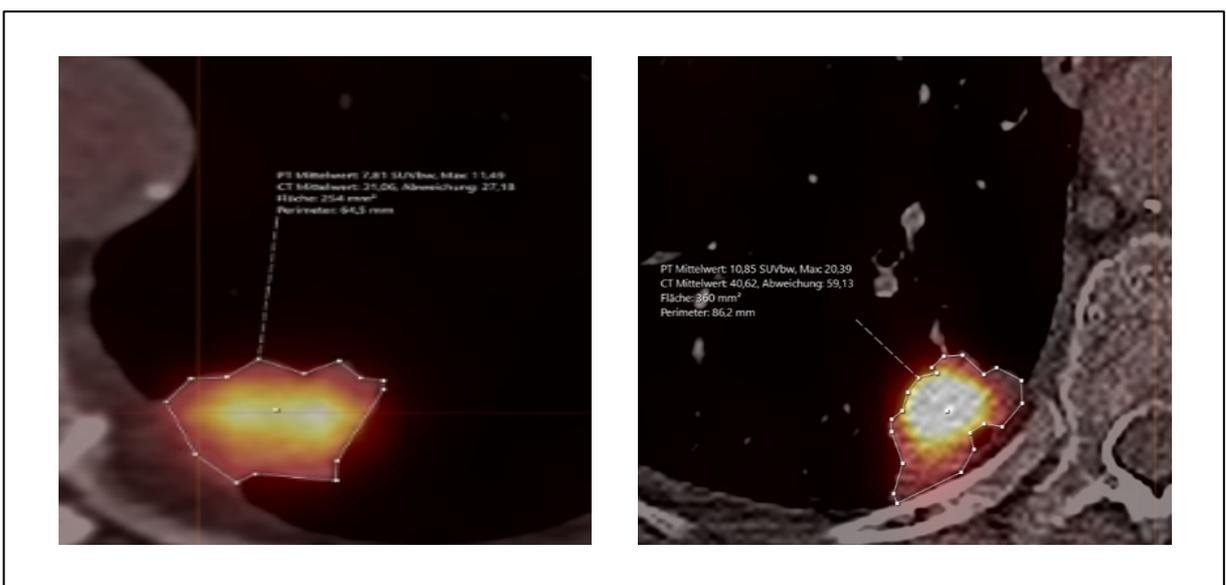


Abb. 9: Bestimmung des SUV_{max} und SUV_{mean} in der $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET/CT}$: rechts $\rightarrow \text{SUV}_{\text{max}}$: 20,4 und SUV_{mean} : 10,9; links $\rightarrow \text{SUV}_{\text{max}}$: 11,5 und SUV_{mean} : 7,8; mm: Millimeter; mm²: Quadratmillimeter

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS, Version 26 (IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika)

Quantitative Daten wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Im Falle von nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Variablen wurde der Median inklusive des Interquartilsabstands (IQR 1. Quartal - 3. Quartal) angegeben. Sowohl absolute Häufigkeiten als auch relative Häufigkeiten in Prozent wurden erfasst sowie tabellarisch und/oder graphisch dargestellt. Zur Darstellung der quantitativen Daten (Tumorgroße, Tumordichte, IndexSUV_{max} und SUV_{mean}) wurde zwischen Männern und Frauen sowie zwischen Alterskohorten ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre unterschieden.

Es wurden nicht-parametrische Korrelationen basierend auf dem Spearman-Test für mindestens ordinalskalierte Variablen berechnet (Korrelation des T- und UICC-Stadiums mit der Tumorgroße, der Tumordichte, dem IndexSUV_{max} und dem SUV_{mean} des Primärtumors; Korrelation von Metastasen/Lymphknotenmetastasen/Fernmetastasen mit einem Tumorprogress ja/nein). Im Falle von stetigen Merkmalen wurden Korrelationen basierend auf dem Pearson-Test ermittelt (Korrelation zwischen der Tumorgroße, der Tumordichte, dem IndexSUV_{max} sowie dem SUV_{mean}).

Mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests wurden Gruppenvergleiche zur Beurteilung signifikanter Unterschiede zwischen zwei nicht-normalverteilten Gruppen durchgeführt (Tumorprogress (ja/nein), Tod (ja/nein), zentrale Nekrose (ja/nein), Spikulierung (ja/nein), Lymphknotenmetastasen (ja/nein), Fernmetastasen (ja/nein)).

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das *Progression-free Survival* (PFS) und das *Overall Survival* (OS) berechnet. Dabei wurde mithilfe einer *Receiver-Operating-Characteristic-Analyse* (ROC-Analyse) und Youdens's Index ein Schwellenwert des IndexSUV_{max} für das PFS und OS bestimmt. Der Zeitraum des PFS entspricht dem Zeitpunkt von der Diagnosestellung in der [¹⁸F]FDG-PET/CT bis zum Eintreten eines Tumorprogresses, während das OS den Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Eintreten eines krankheitsassoziierten Todes umfasst. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens wurde der Median in Monaten angegeben. Die mediane Überlebenszeit (Zeitpunkt, zu dem die Hälfte (50%) der Patient:innen ein Ereignis erlitten haben) konnte beim OS nicht bestimmt werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer während des gesamten Beobachtungszeitraumes über 50% lag. Daher wurde hier das mittlere Gesamtüberleben in Monaten angegeben.

Zusätzlich wurde mithilfe der Cox-Regression und einer Hazard-Ratio untersucht, inwieweit verschiedene Variablen (UICC-Stadium, Tumorgröße, Tumordichte, zentrale Nekrose, Spikulierung, IndexSUV_{max}, SUV_{mean}, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Alter und Geschlecht) einen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS haben.

Das Signifikanzniveau wurde mit einem p -Wert $< 0,05$ festgelegt. Zur Hazard-Ratio wurde zusätzlich das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich alle auf Messungen des Primärtumors.

3.1.1 Tumorgröße

Insgesamt wurden 82 Lungenkarzinome von 82 Patient:innen ausgewertet. Der Median der maximalen Längsausdehnung (= Tumorgröße) des Primärtumors lag bei 39,0 mm (IQR 24,0 - 62,0). Die mediane Tumorgröße des Primärtumors war bei den Frauen mit 45,0 mm (IQR 21,0 - 63,0) höher als bei den Männern mit 38,0 mm (IQR 25,0 - 58,0). In der Alterskohorte > 65 Jahre lag der Median der Tumorgröße mit 36,5 mm (IQR 21,8 - 57,5) unterhalb des Medians der Tumorgröße der Alterskohorte ≤ 65 Jahre mit 42,5 mm (IQR 25,8 - 62,3).

3.1.2 Tumordichte

Die mediane Dichte des Primärtumors lag in der Studienpopulation bei 42,1 HU (IQR 29,2 - 52,9). In der Alterskohorte > 65 Jahre war der Median der Tumordichte mit 42,1 HU (IQR 30,6 - 52,0) ähnlich zur Alterskohorte ≤ 65 Jahre mit 42,9 HU (IQR 27,0 - 52,5). Der Primärtumor hatte bei Männern eine mediane Dichte von 45,0 HU (IQR 31,1 - 52,6), bei den Frauen von 39,2 HU (IQR 28,2 - 45,7).

3.1.3 Zentrale Nekrose

Dreiundvierzig von insgesamt 82 (52%) Lungenkarzinomen hatten in der CT keine zentrale Nekrose, während 39/82 (48%) eine zentrale Nekrose aufwiesen. Achtundzwanzig von 43 (65%) Patient:innen ohne Nekrose erlitten einen Tumorprogress im Verlauf, dagegen 26/39 (67%) Patient:innen mit zentraler Nekrose des Primärtumors. Acht von 17 (47%) Patient:innen, die einen krankheitsassoziierten Tod erlitten, hatten eine zentrale Nekrose. Ähnlich war der Anteil der Patient:innen, die bis zum Studienende am Leben waren und eine zentrale Nekrose aufwiesen, mit 48% (31/65).

3.1.4 Spikulierung

Dreiundvierzig von 82 (52%) Patient:innen wiesen eine Spikulierung des Primärtumors in der CT auf, während 39/82 (48%) Lungenkarzinome keine Spikulierung hatten. Siebenundzwanzig von 43 (63%) Patient:innen mit einem spikulierten Lungenkarzinom zeigten einen Tumorprogress, wohingegen 27/39 (69%) der Patient:innen ohne spikulierten Primärtumor einen Tumorprogress erlitten. Sieben von 17 (41%) Patient:innen mit einem krankheitsassoziierten Tod hatten eine Spikulierung des Primärtumors vs. 36/65 (56%) Patient:innen ohne krankheitsassoziierten Tod.

3.1.5 IndexSUV_{max}

Der durchschnittliche IndexSUV_{max} des Primärtumors in der gesamten Studienpopulation lag bei $4,5 \pm 2,0$. Frauen hatten mit $4,6 \pm 2,0$ einen gering höheren durchschnittlichen IndexSUV_{max} als die männlichen Probanden mit $4,4 \pm 2,4$. Der durchschnittliche IndexSUV_{max} war in der Alterskohorte ≤ 65 Jahre minimal höher mit $4,6 \pm 2,1$ als mit $4,4 \pm 2,1$ in der Alterskohorte > 65 Jahre. Patient:innen mit einem Tumorprogress hatten einen durchschnittlichen IndexSUV_{max} von $4,5 \pm 1,9$ vs. $4,3 \pm 2,5$ bei Patient:innen ohne Tumorprogress. Der durchschnittliche IndexSUV_{max} lag bei Patient:innen mit einem krankheitsassoziierten Tod bei $4,9 \pm 0,1$ vs. $4,4 \pm 1,4$ bei Patient:innen, die bis zum Studienende am Leben waren.

3.1.6 SUV_{mean}

Der durchschnittliche SUV_{mean} der Lungenkarzinome lag bei $8,3 \pm 4,3$. Während Frauen einen durchschnittlichen SUV_{mean} von $7,7 \pm 4,8$ hatten, lag er bei Männern bei $8,5 \pm 4,0$. In der Alterskohorte ≤ 65 Jahre war der durchschnittliche SUV_{mean} mit $8,5 \pm 4,2$ gering höher als in der Alterskohorte > 65 Jahre mit $8,0 \pm 4,4$. Der durchschnittliche SUV_{mean} betrug bei Patient:innen mit einem Tumorprogress $7,9 \pm 3,8$ und bei Patient:innen ohne Tumorprogress $8,7 \pm 5,1$. Patient:innen, die keinen krankheitsassoziierten Tod erlitten, hatten einen durchschnittlichen SUV_{mean} von $11,8 \pm 0,7$ vs. $6,6 \pm 0,4$ bei Patient:innen mit einem krankheitsassoziierten Tod.

3.1.7 Metastasen

Insgesamt 60/82 (73%) Patient:innen der Studienpopulation hatten zum Untersuchungszeitpunkt Metastasen (Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen), während 22/82 (27%) Patient:innen keine Metastasen hatten.

3.1.7.1 Lymphknotenmetastasen

Einundfünfzig von 82 (62%) Patient:innen hatten Lymphknotenmetastasen zum Untersuchungszeitpunkt. Davon hatten 12/51 (15%) Patient:innen eine Lymphknotenmetastase, 18/51 (35%) hatten zwei Lymphknotenmetastasen und 21/82 Patient:innen (41%) hatten drei, vier bzw. \geq fünf Lymphknotenmetastasen.

Insgesamt wurden 145 Lymphknotenmetastasen von 51 Patient:innen ausgewertet. Am häufigsten (56/145; 39%) waren die Lymphknotenmetastasen hilär (Level 10, 11 und 12) lokalisiert. In 21% (31/145) war das mediastinale Level 4 (tief paratracheal) und in 13% (19/145) das Level 7 (infrakarinal) die Lymphknotenstation der Metastasen. Seltener waren Lymphknotenmetastasen in Level 1 (11/145; 8%), Level 2 (11/145; 8%), Level 5 (3/145; 2%), Level 6 (8/145; 6%), axillär (4/145; 3%), zervikal (1/145; 1%) und an der Leberpforte (1/145; 1%) lokalisiert.

3.1.7.2 Fernmetastasen

Dreißig von insgesamt 82 (37%) Patient:innen hatten Fernmetastasen zum Untersuchungszeitpunkt. Davon hatten 19/30 (63%) Patient:innen eine isolierte Fernmetastase in einem weiteren Organ und 6/30 (20%) Patient:innen hatten insgesamt zwei Fernmetastasen in einem oder mehreren Organen. Zwei von 30 (7%) Patient:innen hatten einen weiteren Tumor im kontralateralen Lungenlappen. Jeweils ein:eine Patient:in (3%) hatte drei, vier und fünf Fernmetastasen in einem oder mehreren Organen.

Insgesamt wurden 45 Fernmetastasen von 82 Patient:innen ausgewertet. Fernmetastasen waren am häufigsten zerebral (16/45; 36%) und ossär (16/45; 36%) lokalisiert. In 16% (7/45) lagen Nebennierenmetastasen vor, in 4% (2/45) hepatische Metastasen bzw. ein pulmonaler Satellitenherd im kontralateralen Lungenlappen und in 2% (1/45) eine Weichteilmetastase bzw. eine Milzmetastase.

3.2 Korrelationen der bildmorphologischen Parameter

3.2.1 Korrelationen (Spearman-Test)

3.2.1.1 Tumorklassifikation

Basierend auf dem Test nach Spearman zeigte sich eine moderat positive, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem cT-Stadium und dem IndexSUV_{max} ($p < 0,001$, $\rho = 0,5$) sowie auch mit dem SUV_{mean} ($p = 0,003$, $\rho = 0,3$), sodass mit steigendem cT-Stadium der IndexSUV_{max} und der SUV_{mean} des Lungenkarzinoms zunahm. Hinsichtlich der Tumordichte bestand ein nicht-linearer Zusammenhang mit dem cT-Stadium, ohne statistische Signifikanz ($p = 0,210$; $\rho = 0,1$; siehe Tabelle 6).

Es ließen sich basierend auf dem Spearman-Test keine signifikanten Korrelationen zwischen dem UICC-Stadium und dem IndexSUV_{max} ($p = 0,735$), dem SUV_{mean} ($p = 0,463$) und der Tumordichte nachweisen ($p = 0,861$; siehe Tabelle 6).

		Tumorgröße	Tumordichte	IndexSUV _{max}	SUV _{mean}
cT-Stadium	ρ	0,9	0,1	0,5	0,3
	Signifikanz (zweiseitig)	< 0,001	0,210	< 0,001	0,003
UICC-Stadium	ρ	0,3	0,0	0,0	-0,1
	Signifikanz (zweiseitig)	0,019	0,861	0,735	0,463

Tabelle 6: Korrelation nach Spearman für das cT-Stadium und das UICC-Stadium; ρ : Spearman-Rho

3.2.1.2 Metastasen: Lymphknoten- und Fernmetastasen

Es zeigte sich eine moderat positive, signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Metastasen und dem Vorliegen eines Tumorprogresses ($p < 0,001$, $\rho = 0,4$) basierend auf dem Spearman-Test, sodass bei Vorliegen von Metastasen eher ein Tumorprogress eintrat als ohne Vorliegen von Metastasen. Zusätzlich wurde eine mögliche Korrelation zwischen dem Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen mit dem Eintreten eines Tumorprogresses untersucht. Hier zeigte sich eine schwach positive, signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und dem Eintreten eines Tumorprogresses ($p = 0,005$; $\rho = 0,3$), wobei

zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und dem Eintreten eines Tumorprogresses keine signifikante Korrelation nachweisbar war ($p = 0,087$; $\rho = 0,2$; siehe Tabelle 7).

		Tumorprogress
Metastasen	ρ	0,4
	Signifikanz (zweiseitig)	< 0,001
Lymphknotenmetastasen	ρ	0,3
	Signifikanz (zweiseitig)	0,005
Fernmetastasen	ρ	0,2
	Signifikanz (zweiseitig)	0,087

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman für Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen; ρ : Spearman-Rho

3.2.2 Korrelationen (Pearson-Test)

Basierend auf dem Test nach Pearson zeigte sich eine moderat positive, signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße des Primärtumors und dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ des Primärtumors ($p < 0,001$; $r = 0,5$) und eine gering positive, signifikante Korrelation mit dem SUV_{mean} des Primärtumors ($p = 0,003$; $r = 0,3$), sodass mit steigender Tumorgröße der $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ und gering der SUV_{mean} zunahm. Auch zwischen der Tumordichte und dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ ($p = 0,003$; $r = 0,3$) sowie dem SUV_{mean} des Primärtumors ($p = 0,010$; $r = 0,3$) ließ sich eine signifikante, schwach positive Korrelation nachweisen. Dementsprechend wurde nachgewiesen, dass mit zunehmender Tumordichte auch die metabolischen Parameter, der $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ und auch der SUV_{mean} des Primärtumors, gering anstiegen. Zwischen der Tumordichte und der Tumorgröße ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen ($p = 0,210$; $r = 0,1$; siehe Tabelle 8).

		Tumorgröße	Dichte	IndexSUV_{max}	SUV_{mean}
Tumorgröße	r	-	0,1	0,5	0,3
	Signifikanz (zweiseitig)	-	0,210	< 0,001	0,003
Tumordichte	r	0,1	-	0,3	0,3
	Signifikanz (zweiseitig)	0,210	-	0,003	0,010
IndexSUV_{max}	r	0,5	0,3	-	0,6
	Signifikanz (zweiseitig)	< 0,001	0,003	-	0,000
SUV_{mean}	r	0,3	0,3	0,6	-
	Signifikanz (zweiseitig)	0,003	0,010	0,000	-

Tabelle 8: Korrelation nach Pearson; r: Korrelationskoeffizient nach Pearson

3.2.3 Gruppenvergleiche (Mann-Whitney-U-Test)

3.2.3.1 Tumorprogress

Im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test) war kein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne Tumorprogress bezüglich der TumorgroÙe ($p = 0,215$), der Tumordichte ($p = 0,863$), des $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ ($p = 0,675$) und des SUV_{mean} zu verzeichnen ($p = 0,300$; siehe Tabelle 9).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der TumorgroÙe ist über die Kategorie Tumorprogress (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 658,0 Z = - 0,959	0,215	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie Tumorprogress (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 749,0 Z = - 0,068	0,863	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ ist über die Kategorie Tumorprogress (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 716,5 Z = - 0,386	0,675	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des SUV_{mean} ist über die Kategorie Tumorprogress (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 681,0 Z = - 0,733	0,300	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 9: Mann-Whitney-U-Test zwischen Patient:innen mit und ohne Tumorprogress. U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.2.3.2 Krankheitsassoziierter Tod

Im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test) war kein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne krankheitsassozierten Tod bezüglich der Tumorgröße ($p = 0,236$), der Tumordichte ($p = 0,133$), des IndexSUV_{max} ($p = 0,317$) und des SUV_{mean} nachzuweisen ($p = 0,427$; siehe Tabelle 10).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der Tumorgröße ist über die Kategorie Tod (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 449,0 Z = - 1,184	0,236	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie Tod (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 421,0 Z = - 1,504	0,133	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des IndexSUV _{max} ist über die Kategorie Tod (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 465,0 Z = - 1,001	0,317	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des SUV _{mean} ist über die Kategorie Tod (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 483,0 Z = - 0,795	0,427	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test zwischen Patient:innen mit und ohne krankheitsassozierten Tod. U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.2.3.3 Zentrale Nekrose

Zwischen Patient:innen mit zentraler Nekrose des Primärtumors und derjenigen ohne zentrale Nekrose zeigten sich Unterschiede mit statistischer Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich der TumorgroÙe ($U = 468,0$; $Z = - 3,441$; $p = 0,001$) und dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ ($U = 615,0$; $Z = - 2,075$; $p = 0,041$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Verteilung des SUV_{mean} ($p = 0,288$) und der Tumordichte ($p = 0,202$) über diese beiden Gruppen (siehe Tabelle 11).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der TumorgroÙe ist über die Kategorie zentrale Nekrose (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 468,0$ $Z = - 3,441$	0,001	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie zentrale Nekrose (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 702,0$ $Z = - 1,267$	0,202	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ ist über die Kategorie zentrale Nekrose (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 615,0$ $Z = - 2,075$	0,041	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung des SUV_{mean} ist über die Kategorie zentrale Nekrose (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 724,0$ $Z = - 1,063$	0,288	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test zwischen Patient:innen mit und ohne zentraler Nekrose des Primärtumors; U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.2.3.4 Spikulierung

Zwischen Patient:innen mit einer Spikulierung des Primärtumors und derjenigen ohne Spikulierung ließen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Tumorgroße ($U = 503,0$; $Z = - 3,116$; $p = 0,002$) und dem Index SUV_{max} ($U = 591,5$; $Z = - 2,293$; $p = 0,022$) nachweisen. Die Verteilung des SUV_{mean} ($p = 0,298$) und der Tumordichte ($p = 0,686$) über diese beiden Gruppen war nicht signifikant different (siehe Tabelle 12).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der Tumorgroße ist über die Kategorie Spikulierung (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 503,0$ $Z = - 3,116$	0,002	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie Spikulierung (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 795,0$ $Z = - 0,404$	0,686	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des Index SUV_{max} ist über die Kategorie Spikulierung (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 591,5$ $Z = - 2,293$	0,022	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung des SUV_{mean} ist über die Kategorie Spikulierung (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test $U = 726,5$ $Z = - 1,040$	0,298	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test zwischen Patient:innen mit und ohne Spikulierung des Primärtumors; U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.2.3.5 Lymphknotenmetastasen

Im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test) zeigten sich zwischen Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen und derjenigen ohne Lymphknotenmetastasen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der TumorgroÙe ($p = 0,395$), der Tumordichte ($p = 0,226$), dem IndexSUV_{max} ($p = 0,249$) und dem SUV_{mean} ($p = 0,313$; siehe Tabelle 13).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der TumorgroÙe ist über die Kategorie Lymphknotenmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 699,5 Z = - 0,870	0,395	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie Lymphknotenmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 666,0 Z = - 1,191	0,226	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des IndexSUV _{max} ist über die Kategorie Lymphknotenmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 707,0 Z = - 0,798	0,249	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des SUV _{mean} ist über die Kategorie Lymphknotenmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 685,0 Z = - 1,009	0,313	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test zwischen Patient:innen mit und ohne Lymphknotenmetastasen; U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.2.3.6 Fernmetastasen

Bezüglich der Tumorgröße ($p = 0,586$), der Tumordichte ($p = 0,253$), des IndexSUV_{max} ($p = 0,366$) und des SUV_{mean} ($p = 0,100$) war kein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne Fernmetastasen zu verzeichnen (siehe Tabelle 14).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der Tumorgröße ist über die Kategorie Fernmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 759,0 Z = - 0,202	0,586	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung der Tumordichte ist über die Kategorie Fernmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 685,0 Z = - 0,818	0,253	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des IndexSUV _{max} ist über die Kategorie Fernmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 650,0 Z = - 1,252	0,366	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung des SUV _{mean} ist über die Kategorie Fernmetastasen (ja/nein) identisch	Mann-Whitney-U-Test U = 602,5 Z = - 1,709	0,100	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 14: **Mann-Whitney-U-Test** zwischen Patient:innen mit und ohne Fernmetastasen; U: Teststatistik im Mann-Whitney-U-Test; Z: Z-Wert im Mann-Whitney-U-Test

3.3 Korrelationen der Überlebenszeitanalyse

Mittels einer *Receiver-Operating-Characteristic-Analyse* (ROC-Analyse) und einem Youden's Index (Sensitivität 94%, Spezifität 75%, *area under the curve* [AUC] = 0,779; KI: 1,4 - 1,7; $p = 0,007$) wurde ein Schwellenwert des IndexSUV_{max} von 3,8 für das PFS berechnet, sodass Patient:innen mit einem IndexSUV_{max} ≤ 3,8 von Patient:innen mit einem IndexSUV_{max} > 3,8 unterschieden wurde.

Ein weiterer Schwellenwert wurde mittels ROC-Analyse und Youden's Index zur Beurteilung des OS nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet (Sensitivität 94%, Spezifität 79%, *area under the curve* [AUC] = 0,873; KI: 1,5 - 1,7; $p = 0,007$). Dieser Wert liegt bei 4,0, sodass das OS zwischen Patient:innen mit einem IndexSUV_{max} ≤ 4,0 und Patient:innen, die einen IndexSUV_{max} > 4,0 hatten, verglichen wurde (siehe Abb. 10).

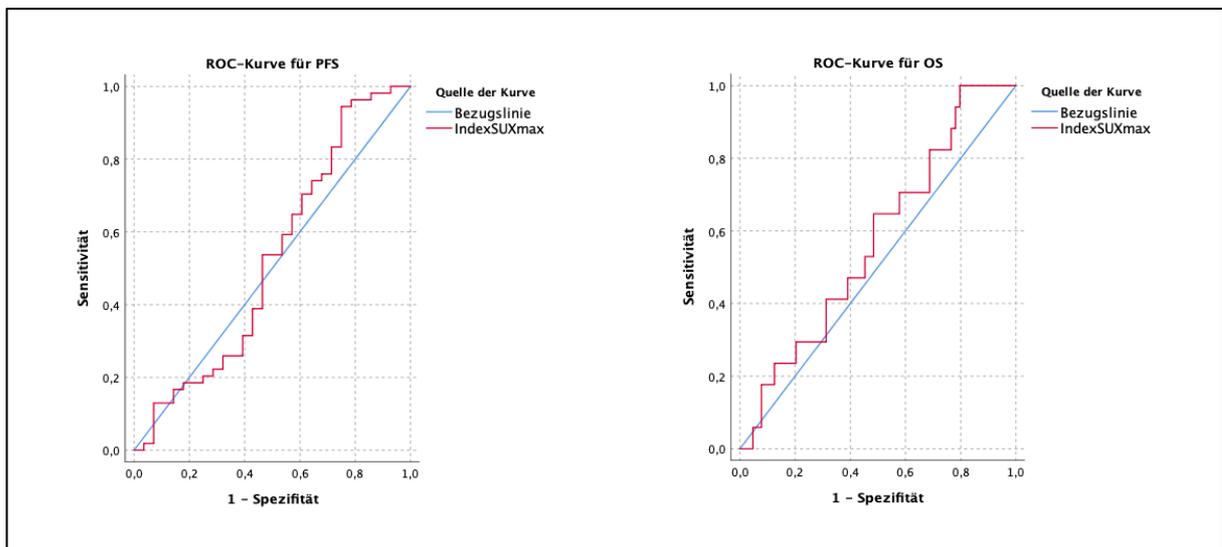


Abb. 10: ROC-Analyse zur Berechnung des Schwellenwertes für das Progression-free Survival (PFS; links) und Overall Survival (OS; rechts); x-Achse: 1 - Spezifität; y-Achse: Sensitivität

3.3.1 Progression-free Survival

Es zeigte sich in einer multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss des IndexSUV_{\max} (HR = 1,0; KI: 1,0 - 1,1; $p = 0,494$), des SUV_{mean} (HR = 1,0; KI: 0,9 - 1,0; $p = 0,694$), der Tumorgröße (HR = 1,0; KI: 0,9 - 1,0; $p = 0,080$), der Tumordichte (HR = 0,9; KI: 0,6 - 1,4; $p = 0,725$), einer zentralen Nekrose (HR = 1,0; KI: 0,6 - 1,8; $p = 0,976$), einer Spikulierung (HR = 1,0; KI: 0,6 - 1,9; $p = 0,915$) und des Alters (HR = 1,0; KI: 0,9 - 1,0; $p = 0,849$) auf das PFS der Studienpopulation. Das Geschlecht hatte dagegen einen signifikanten Einfluss auf das PFS, wobei Frauen ein gering erhöhtes Risiko eines Tumorprogresses aufwiesen und ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben hatten, mit 8 Monaten gegenüber 27 Monaten bei den männlichen Probanden (HR = 1,7; KI: 1,1 - 3,0; $p = 0,049$; siehe Abb. 11).

Auch in einer univariaten Analyse hatte der IndexSUV_{\max} keinen signifikanten Einfluss auf das PFS (HR = 1,2; KI: 0,7 - 2,1; $p = 0,453$). Zwischen Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} > 3,8$ und jenen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} \leq 3,8$ ließ sich kein signifikanter Unterschied im PFS nachweisen. Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} > 3,8$ hatten zwar ein kürzeres medianes PFS von 13 Monaten gegenüber 27 Monaten bei Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} \leq 3,8$, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,446$, siehe Abb. 11).

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss des UICC-Stadiums auf das PFS (HR = 1,4; KI: 1,1 - 1,9; $p = 0,008$). Patient:innen in frühen Tumorstadien (UICC-Stadium I und II) hatten ein signifikant längeres medianes PFS als Patient:innen mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium III und IV (> 120 Monate vs. 13 Monate; $p = 0,006$; siehe Abb. 11).

Patient:innen, die zum Untersuchungszeitpunkt keine Metastasen (cN0 und cM0) hatten, wiesen ein signifikant längeres PFS auf als Patient:innen mit Metastasen. Dementsprechend hatten Patient:innen ohne Metastasen ein medianes PFS von über 120 Monaten, während das mediane progressionsfreie Überleben der Patient:innen mit Metastasen 12 Monate betrug ($p = 0,002$; siehe Abb. 11). Zudem war das Risiko eines Tumorprogresses bei Patient:innen mit Metastasen um den Faktor 3,2 signifikant höher als bei Patient:innen ohne Metastasen (HR = 3,2; KI: 1,5 - 7,3; $p = 0,003$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der isolierten Betrachtung von Lymphknotenmetastasen: Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen hatten ein signifikant längeres PFS als Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen (HR = 2,3; KI: 1,3 - 4,3; $p = 0,007$). Das mediane PFS lag bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen bei 12 Monaten gegenüber 72 Monaten bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (siehe Abb. 11). Bezogen auf das Vorliegen von Fernmetastasen war kein signifikanter Einfluss auf das PFS zu verzeichnen (HR = 1,5; KI: 0,9 - 2,6; $p = 0,120$, siehe Abb. 11).

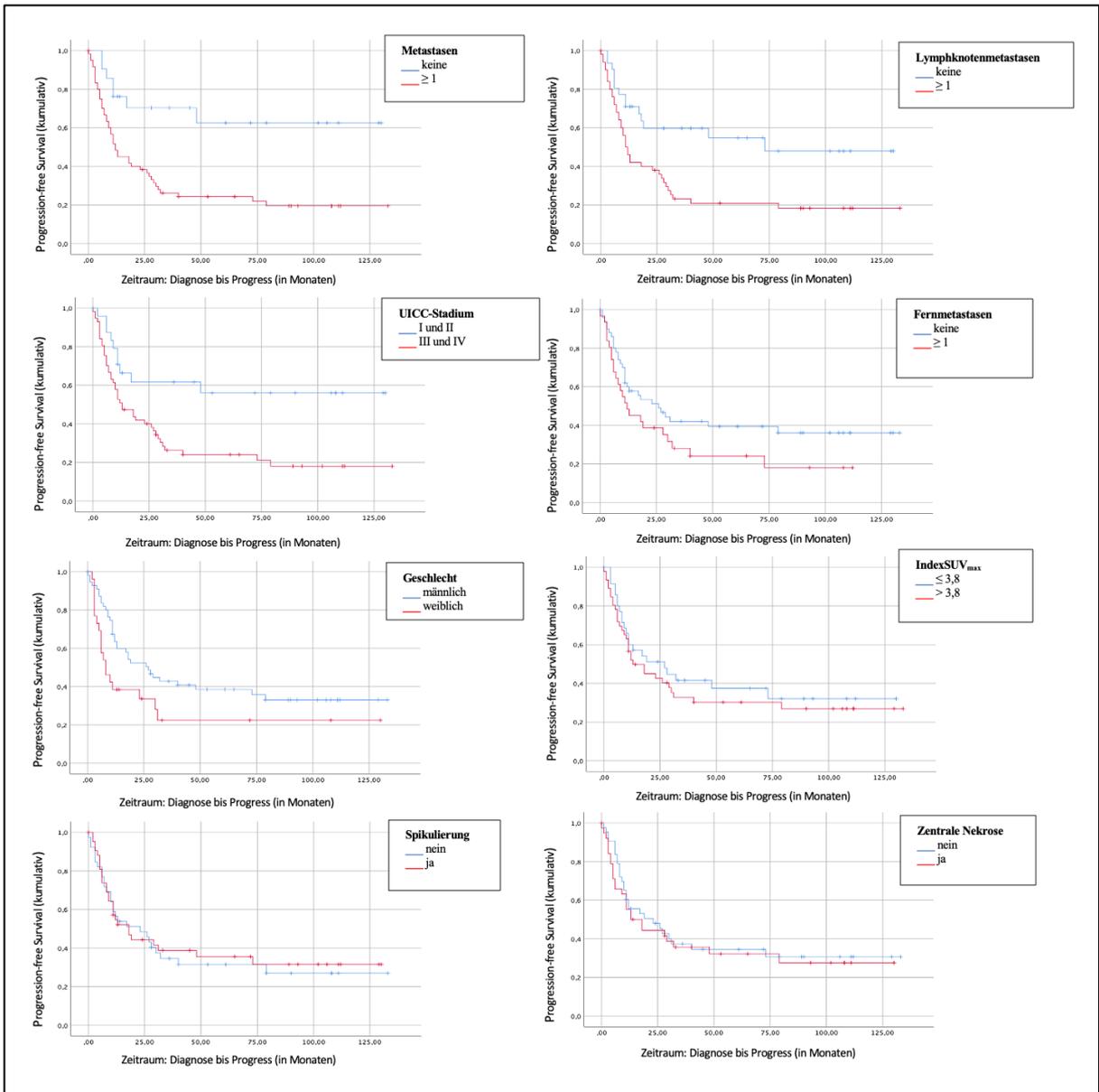


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Progression-free Survival (PFS); x-Achse: Zeitraum Diagnose bis Progress in Monaten; y-Achse: kumulatives Progression-free Survival

3.3.2 Overall Survival

Der IndexSUV_{\max} (HR = 1,0; KI: 0,9 - 1,2; $p = 0,411$), der SUV_{mean} (HR = 0,9; KI: 0,8 - 1,1; $p = 0,200$), die Tumorgröße (HR = 1,0; KI: 0,9 - 1,0; $p = 0,073$), die Tumordichte (HR = 0,3; KI: 0,1 - 1,1; $p = 0,065$), eine zentrale Nekrose (HR = 0,6; KI: 0,2 - 1,9; $p = 0,399$), eine Spikulierung (HR = 1,3; KI: 0,4 - 3,7; $p = 0,650$) sowie das Alter (HR = 0,9; KI: 0,9 - 1,0; $p = 0,757$) hatten in einer multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das OS der Studienpopulation.

Das Geschlecht beeinflusste das Sterberisiko signifikant, sodass dieses bei den Frauen um den Faktor 2 erhöht war (HR = 3,0; KI: 1,2 - 7,9; $p = 0,022$). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der männlichen Studienteilnehmer war signifikant länger mit 120 Monaten gegenüber den Frauen mit 84 Monaten ($p = 0,016$; siehe Abb. 12).

Der IndexSUV_{\max} hatten auch in einer univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das OS der Studienpopulation (HR = 1,3; KI: 0,5 - 3,6; $p = 0,543$). Ein gering verlängertes OS zeigten Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} \leq 4,0$ mit einem mittleren Gesamtüberleben von etwa 114 Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} > 4,0$ mit 106 Monaten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,402$; siehe Abb. 12).

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss des UICC-Stadiums auf das OS, sodass das Sterberisiko mit jedem steigendem UICC-Stadium um 30% zunahm. Zudem war die mittlere Überlebenszeit der Patient:innen mit einem UICC-Stadium I/II signifikant länger mit 120 Monaten gegenüber 96 Monaten bei Patient:innen im UICC-Stadium III/IV (HR = 1,3; KI: 1,1 - 1,7; $p = 0,040$; siehe Abb. 12).

Patient:innen mit Metastasen (Lymphknoten- und Fernmetastasen) hatten kein signifikant schlechteres OS als Patient:innen ohne Metastasen (Metastasen: HR = 5,5, KI: 0,7 - 41,7, $p = 0,970$; Fernmetastasen: HR = 1,5, KI: 0,6 - 3,9, $p = 0,410$). Die mittlere Überlebenszeit der Patient:innen mit Metastasen war zwar mit 104 Monaten kürzer als bei Patient:innen ohne Metastasen mit 120 Monate, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,061$; siehe Abb. 12). Bezüglich dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen betrug die mittlere Gesamtüberlebenszeit 120 Monaten bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen gegenüber 96 Monaten bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen und war damit statistisch signifikant kürzer (HR = 2,8, KI: 1,5 - 9,8, $p = 0,042$; siehe Abb. 12).

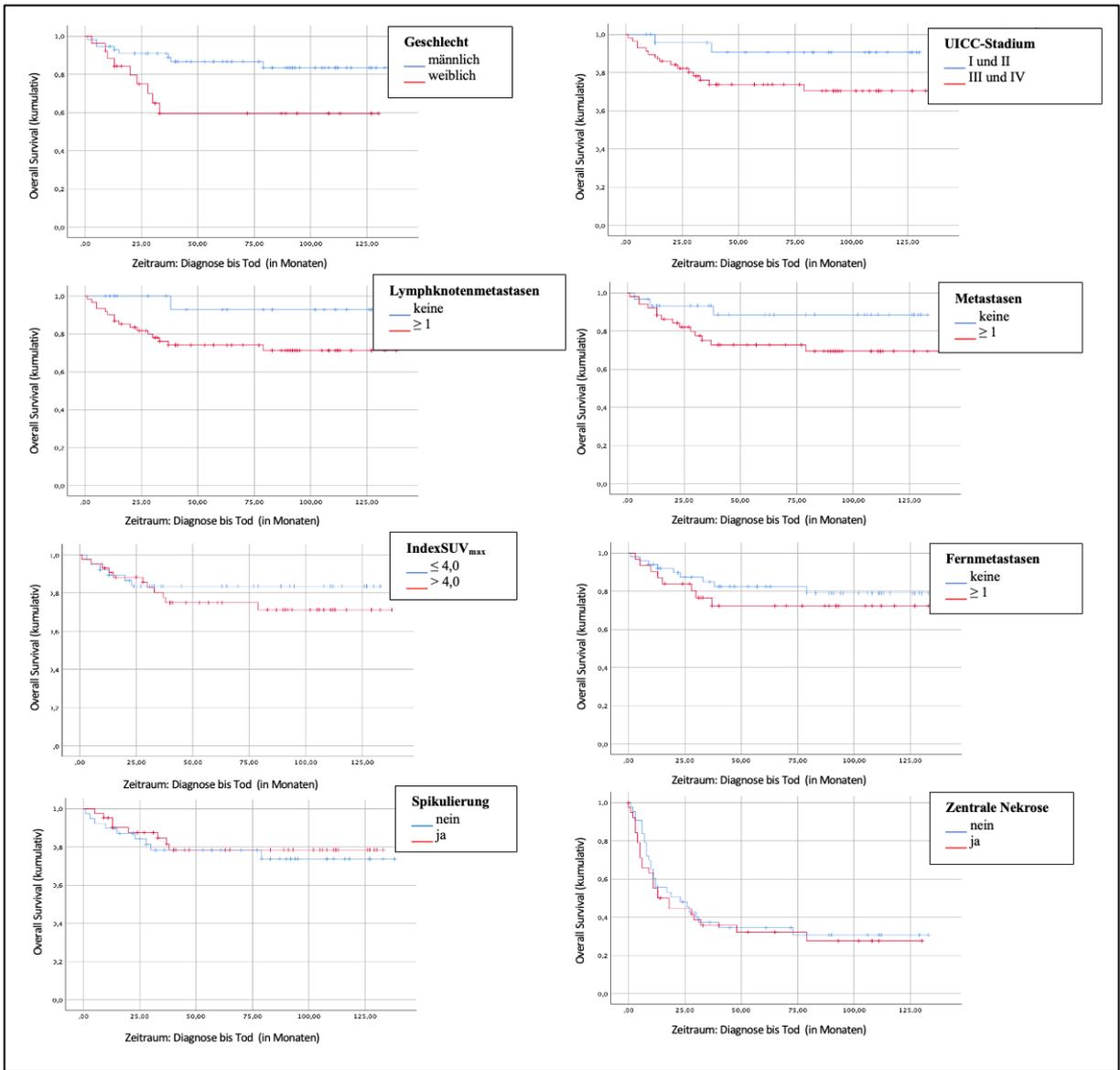


Abb. 12: **Kaplan-Meier-Kurven für das Overall Survival (OS)**; x-Achse: Zeitraum Diagnose bis Tod in Monaten; y-Achse: Overall Survival (kumulativ)

4. Diskussion

Die [¹⁸F]FDG-PET/CT wird in den aktuellen Leitlinien als primäre Diagnostik bei Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zur Bestimmung des Tumorstadiums und insbesondere zur Detektion von Fernmetastasen empfohlen. Die Therapieentscheidung richtet sich nach der TNM-Klassifikation bzw. dem UICC-Stadium und dem Allgemeinzustand des:der Patient:in [4]. Somit ist ein akkurates Staging vor Therapiebeginn notwendig, um dem:der Patient:in die besten Therapiemöglichkeiten anzubieten [14]. Abhängig vom Stadium des Lungenkarzinoms in der [¹⁸F]FDG-PET/CT haben Patient:innen in fortgeschrittenen Tumorstadien ein signifikant schlechteres PFS und OS [29]. Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden, da das UICC-Stadium einen signifikanten Einfluss auf das PFS und auch das OS der Studienteilnehmer:innen hatte. Patient:innen mit einem Tumorstadium III oder IV hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben von 13 Monaten (vs. > 120 Monaten) und Gesamtüberleben von durchschnittlich 96 Monaten (vs. 120 Monaten) als Patient:innen mit einem UICC-Stadium I oder II. Das Risiko für einem Tumorprogress war bei Patient:innen mit einem Tumorstadium III oder IV um 40% erhöht und das Sterberisiko um 30%. Das UICC-Stadium ist somit einer der wichtigsten prognostischen Parameter zur Risikostratifizierung der Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [39].

Auch wenn das UICC-Stadium somit ein nützlicher, prognostischer Prädiktor ist, kommt es jedoch vor, dass Patient:innen mit dem gleichen Tumorstadium teils sehr unterschiedliche *Outcomes* haben. Es liegen Daten vor, dass Patient:innen nach kurativ intendierter R0-Resektion in frühen Tumorstadien bereits Rezidive entwickeln [40, 41]. Und auch die steigenden Inzidenzzahlen beim NSCLC und das insgesamt eher schlechte Überleben [3] machen es notwendig die Risikostratifizierung von Patient:innen mit einem NSCLC zu verbessern und patientenzentrierte Therapiemöglichkeiten zu etablieren. Somit erscheint es sinnvoll, das diagnostische und therapeutische Management dieser Krebserkrankung zu erweitern, um das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patient:innen mit NSCLC zu optimieren. Dazu wurde in dieser Arbeit das prognostische Potential der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT hinsichtlich des *Progression-free Survival* und des *Overall Survival* bei Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom evaluiert. Es ist von Interesse, ob bestimmte morphologische und metabolische Parameter aus der [¹⁸F]FDG-PET/CT allein oder in Kombination mit klinischen Parametern einen prognostischen Mehrwert haben und somit in Zukunft in die Tumorklassifikation von Patient:innen mit NSCLC eingeschlossen werden könnten. Im Vordergrund der Untersuchungen stand hier vor allem der SUV_{max} des Primärtumors als Abbild der metabolischen Aktivität des Lungenkarzinoms. Daneben wurden der SUV_{mean} als weiterer, metabolischer Wert, morphologische Parameter (Tumordichte, Spikulierung, zentrale Nekrose) und auch klinische Aspekte (Geschlecht, Alter) miteinbezogen.

Entgegen der Annahme, dass der IndexSUV_{\max} (SUV_{\max} des Primärtumors/ SUV_{\max} der Leber) und auch der SUV_{mean} des Primärtumors bei Patient:innen, die einen Tumorprogress bzw. krankheitsassoziierten Tod erlitten haben, den IndexSUV_{\max} und SUV_{mean} des Primärtumors von Patient:innen ohne Tumorprogress bzw. krankheitsassoziierten Tod übertreffen, war in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Zudem hatte der IndexSUV_{\max} sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS der Studienpopulation. Auch nach Berechnung eines Schwellenwertes des IndexSUV_{\max} konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} \leq 3,8$ und Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} > 3,8$ nachgewiesen werden. So ließ sich zwar ein gering längeres progressionsfreies Überleben bei Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} \leq 3,8$ als bei Patient:innen mit einem $\text{IndexSUV}_{\max} > 3,8$ darstellen (27 Monate vs. 13 Monate), jedoch ohne statistische Signifikanz. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit einem Schwellenwert des IndexSUV_{\max} von $\leq 4,0$ ($p > 0,05$). Auch der SUV_{mean} hatte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS der Patient:innen mit einem NSCLC.

Der SUV_{\max} wurde bereits in vielen Studien als möglicher, prognostischer Prädiktor des (progressionsfreien) Überlebens untersucht. Dabei ist Datenlage bislang sehr uneinheitlich [21, 31, 32]. So hatten bereits 2009 Agarwal et al. ähnlich zu den Ergebnissen dieser Studie nachgewiesen, dass der präoperative SUV_{\max} des Lungenkarzinoms kein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit NSCLC in frühen Tumorstadien ist und somit keine valide Aussage über die Prognose der Patient:innen gemacht werden konnte [42]. Ebenso zeigten Hoang et al., dass auch in fortgeschrittenen Tumorstadien keine signifikante Korrelation zwischen dem SUV_{\max} des Primärtumors und dem Überleben vorlag [43]. Nicht nur beim NSCLC wurde der SUV_{\max} als prognostischer Prädiktor bereits untersucht, sondern auch beim SCLC. Hier hatte ebenfalls der SUV_{\max} keinen prognostischen Mehrwert zur Vorhersage des Überlebens der Patient:innen [44].

Im Gegensatz dazu liegen jedoch einige Studien vor, die zeigen, dass der SUV_{\max} ein guter, prognostischer Prädiktor für das Gesamtüberleben nach reseziertem Lungenkarzinom ist und ein hoher SUV_{\max} mit einem erhöhtem Rezidivrisiko und auch erhöhtem Risiko für einen krankheitsassoziierten Tod einhergeht [45-47]. Auch in einer Metaanalyse von Na et al. wurde dargestellt, dass sowohl der prätherapeutische als auch der posttherapeutische (nach erfolgter Strahlentherapie) SUV_{\max} das *Outcome* von Patient:innen mit einem NSCLC vorhersagen kann. Patient:innen mit einem hohen prätherapeutischen SUV_{\max} zeigten ein schlechteres bzw. kürzeres Überleben als Patient:innen mit niedrigen SUV_{\max} [48].

Betrachtet man neben dem SUV_{\max} des Primärtumors auch andere Parameter wie beispielsweise Downey et al. die Tumorgröße, so zeigte sich, dass zusätzlich zum SUV_{\max} anhand der Tumorgröße Patient:innen mit erhöhtem Sterbe- bzw. Rezidivrisiko identifiziert werden konnten [45]. Eine positive, signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße, dem IndexSUV_{\max} und dem SUV_{mean} konnte auch

in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, sodass mit steigender Tumorgröße bzw. steigendem cT-Stadium in der TNM-Klassifikation der $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ und auch der SUV_{mean} gering zunahmen. Ähnlich zeigten dies auch Sunnetcioglu et al. in ihrer Studie, dass die Tumorgröße positiv mit dem SUV_{max} korrelierte [49]. Jedoch hatten alle drei Parameter (Tumorgröße, $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ und SUV_{mean}) in der vorliegenden multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben sowie auch nicht auf das Gesamtüberleben. Zudem ließ sich auch keine signifikante Korrelation des UICC-Stadiums mit dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ des Primärtumors nachweisen.

Die Datenlage des SUV_{max} bzw. der prätherapeutischen ^{18}F FDG-PET/CT hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit zur Vorhersage des PFS und OS wird somit weiterhin kontrovers diskutiert. Ähnlich wurde dies in dem Review von Kitajima et al. dargestellt, dass Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des prognostischen Potentials der prätherapeutischen ^{18}F FDG-PET/CT bei Patient:innen mit NSCLC vorliegen und weitere Studien zur Klarheit benötigt werden. Hier wird zusätzlich erwähnt, dass die Tumorverdopplungszeit sowie auch der Grad der Differenzierung von der metabolischen Aktivität des Primärtumors abhängt und dadurch zusätzliche valide Aussagen zum *Outcome* der Patient:innen gemacht werden können. In dieser Studie wurde zwar nicht explizit die Korrelation der Tumorverdopplungszeit und der Grad der Differenzierung untersucht, jedoch ergab sich wie oben bereits erwähnt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ und dem PFS bzw. OS der Studienpopulation. Auch wenn der SUV_{max} einen Einblick in den Tumormetabolismus gewährt, so kann wie in dieser Arbeit dargelegt, dennoch nicht gleichzeitig auf die Prognose geschlossen werden.

Die ^{18}F FDG-PET/CT wird als die Methode dargestellt, die Einfluss auf das Patientenmanagement, das initiale Staging, die Therapieplanung, das frühe Therapieansprechen, das Restaging und auf die prognostische Vorhersage des Lungenkarzinoms hat [21, 23, 50]. Dies ließ sich auch zum Teil in der vorliegenden Arbeit nachweisen, wenn man nicht nur den SUV_{max} , sondern weitere Informationen, die die prätherapeutische ^{18}F FDG-PET/CT liefert, betrachtet. So konnte anhand des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen signifikante Unterschiede im PFS dargestellt werden. Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als Patient:innen mit einem N0-Stadium, d.h. ohne den Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen bei 12 Monaten, dagegen bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen bei 72 Monaten. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass mit Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen das Risiko eines Tumorprogresses um den Faktor 2,3 zunahm. Ähnlich wird dies in der 8. Version der TNM-Klassifikation dargestellt, dass insbesondere das N-Stadium als prognostischer Prädiktor für das Überleben bei Patient:innen mit NSCLC genutzt werden kann [29]. Ebenso zeigten sich Unterschiede im Gesamtüberleben bei Patient:innen mit und ohne Lymphknotenmetastasen mit statistischer Signifikanz. Das Risiko für einen krankheitsassoziierten Tod war bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen um den Faktor 2,8

erhöht.

Betrachtet man das Vorhandensein von Fernmetastasen, war auch hier das PFS und OS der Patient:innen mit Fernmetastasen schlechter als bei Patient:innen mit einem M0-Stadium (ohne den Nachweis von Fernmetastasen), jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

So kann festgehalten werden, dass vor allem das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen beim initialen Staging das *Outcome* der Patient:innen beeinflusst. Deshalb wird auch der N-Status in der 8. Version der TNM-Klassifikation als der „zuverlässigste Indikator für die Prognose bei Patient:innen mit Lungenkarzinom“ angesehen [51]. Auch in einer Studie von Abdallah et al. und Asamura et al. war der Lymphknotenstatus mit der Prognose der Studienteilnehmer:innen assoziiert [52, 53]. Dadurch wird dann wiederum die Aussage unterstützt, dass die TNM-Klassifikation bzw. das UICC-Stadium, welches das N-Stadium einschließt, entscheidend zur prognostischen Einordnung von Patient:innen mit einem NSCLC ist [4, 23].

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit untersucht, inwieweit generell das Vorhandensein von Metastasen, d.h. Vorliegen von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, das *Outcome* der Patient:innen beeinflusst. Patient:innen mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt hatten ein signifikant kürzeres PFS als Patient:innen ohne Metastasen (cN0- und cM0-Stadium). Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 12 Monaten signifikant kürzer bei Patient:innen mit Metastasen gegenüber 120 Monaten bei Patient:innen ohne Metastasen. Dementsprechend stieg das Risiko eines Tumorprogresses um den Faktor 3,2 bei Vorliegen von Metastasen. Ebenfalls war das OS bei Patient:innen mit Metastasen verkürzt, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Neben den metabolischen Parametern, die in dieser Studie im Vordergrund standen, wurden auch morphologische Parameter wie die Tumorgöße, die Tumordichte und das Vorhandensein einer zentralen Nekrose oder einer Spikulierung unter dem Gesichtspunkt eines möglichen, prognostischen Potentials hinsichtlich des (progressionsfreien) Überlebens bei Patient:innen mit NSCLC untersucht. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Tumorgöße im Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit und ohne Progress darstellen sowie auch bezogen auf das PFS und OS konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Tumorgöße dargestellt werden. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur beschrieben, dass neben dem SUV_{max} auch eine Korrelation zwischen der Tumorgöße und der Prognose besteht. Dabei ist ein großer Primärtumor mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert [29]. Ebenso zeigten Qui et al. in ihrer Arbeit, dass das Überleben der Patient:innen zusätzlich zum SUV_{max} des Primärtumors, auch von der Tumorgöße des Lungenkarzinoms abhängig war. So hatten Patient:innen mit einer Tumorgöße von < 3 cm ein signifikant besseres Überleben als Patient:innen mit einer Tumorgöße von ≥ 3 cm [54].

Neben der Tumorgöße hatten auch die Tumordichte, eine Spikulierung und das Vorliegen einer zentralen Nekrose keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS der Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit. Zudem konnte im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied der Dichte

zwischen Patient:innen mit und ohne Tumorprogress dargestellt werden. Wang et al. zeigten dagegen, dass die Tumordichte und auch der Nachweis einer Spikulierung unabhängige prognostische Prädiktoren sind. Patient:innen mit einem spikulierten Primärtumor hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als Patient:innen, die keine Spikulierung des Primärtumors aufwiesen. Hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass nur Adenokarzinome untersucht wurden, anders als in der vorliegenden Studie, die alle Subtypen des NSCLC eingeschlossen hatte [36].

Während eine zentrale Nekrose im Primärtumor als prognostisch ungünstiger Faktor beim NSCLC gilt [35] und bereits überlegt wurde diesen Faktor in die TNM-Klassifikation zu integrieren [55], konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen, dass eine zentrale Nekrose mit einem signifikant schlechteren PFS und OS assoziiert war. Es konnte zwar ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorgröße und dem $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ zwischen Patient:innen mit und ohne zentrale Nekrose festgestellt werden, jedoch hatten weder der $\text{IndexSUV}_{\text{max}}$ noch die Tumorgröße signifikanten Einfluss auf die Prognose der Studienpopulation. Somit kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss der Tumorgröße, der Tumordichte, einer zentralen Nekrose oder einer Spikulierung auf das PFS und OS nachzuweisen war.

Zusätzlich zu den metabolischen und den morphologischen Parametern wurde der Einfluss des Geschlechtes und des Alters auf das Überleben untersucht. Dabei war das weibliche Geschlecht mit einem erhöhten Sterberisiko und einem erhöhten Risiko für einen Tumorprogress assoziiert. Frauen hatten ein um 1,7-fach erhöhtes Risiko für einen Tumorprogress im Vergleich mit den männlichen Probanden. Zudem waren die kumulativen Überlebenszeiten der Männer signifikant besser als die der Frauen. Die mittlere Überlebensrate der Männer war mit 120 Monaten signifikant länger als die der Frauen mit 84 Monaten.

In der Literatur zeigten sich jedoch eher gegensätzliche Ergebnisse. So ließ sich in einer multivariaten Überlebensanalyse von Pei et al. nachweisen, dass Frauen mit einem NSCLC im Stadium I ein besseres *Outcome* im Vergleich zu den Männern hatten [56]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur etwa ein Drittel der Studienpopulation weiblich war und dies somit Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Denn in zwei weiteren Studien zeigten die Frauen ebenfalls ein besseres Überleben als das männliche Geschlecht [57, 58]. Bugge et al. zeigten dagegen, dass kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Männern und Frauen zu verzeichnen war [59].

Das Alter war im Gegensatz zum Geschlecht kein unabhängiger prognostischer Prädiktor für das PFS und OS, entgegen der Ergebnisse von Båtevik et al. [57].

Das prognostische Potential der prätherapeutischen [^{18}F]FDG-PET/CT für das Überleben wurde in der Vergangenheit nicht nur für das NSCLC untersucht, sondern auch für andere Karzinomtypen. Dabei zeigten sich einheitliche Ergebnisse mit dem SUV_{max} als validen prognostischen Prädiktor für das Überleben, entgegen der vorliegenden Ergebnissen bei Patient:innen mit einem NSCLC. In einer Studie

von Evangelista et al. wurde die [¹⁸F]FDG-PET/CT hinsichtlich einer Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Brustkarzinom untersucht. Hier waren die metabolischen Parameter der [¹⁸F]FDG-PET/CT nützlich zur Risikostratifizierung der Patientinnen [60]. Zudem wurde die prätherapeutische [¹⁸F]FDG-PET/CT bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinom hinsichtlich des PFS untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante prognostische Wertigkeit des SUV_{max} in Kombination mit dem maximalen Tumordurchmesser, sodass ein hoher SUV_{max} und ein großer Tumordurchmesser mit einem kürzeren, progressionsfreien Überleben assoziiert waren [61]. Der SUV_{max} wurde nicht nur bei häufig vorkommenden Tumorentitäten in der Vergangenheit hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit untersucht, auch bei seltenen Karzinomtypen wie beispielsweise beim *Pseudomyxoma peritonei* liegen Daten vor. Es ließ sich hier ebenfalls nachweisen, dass der prätherapeutische SUV_{max} mit dem progressionsfreien Überleben assoziiert war [62].

Mit der vorliegenden Arbeit wird letztendlich dargestellt, dass der SUV_{max} des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und auch die weiteren metabolischen sowie morphologischen Parameter (SUV_{mean}, Tumorgroße, Tumordichte, zentrale Nekrose und Spikulierung) keine klinisch validen prognostischen Prädiktoren für das progressionsfreie Überleben sowie für das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit NSCLC sind. Lediglich das weibliche Geschlecht war mit einem signifikant schlechterem PFS und OS assoziiert. Dies unterstreicht wiederum, dass die Prognose von Patient:innen mit einem NSCLC durch viele verschiedene Faktoren wie beispielsweise Patientenfaktoren, Tumorcharakteristika, Tumormetabolismus, das Tumorstadium und das Therapieregime beeinflusst wird.

Die Tumorklassifikation (UICC-Stadium), die bereits als nützlicher prognostischer Prädiktor zur Vorhersage des Überlebens der NSCLC-Patient:innen gilt [23, 39], hatte auch in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS. Hier war insbesondere das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt für das *Outcome* der Patient:innen entscheidend.

Es müssen einzelne Limitationen in dieser Studie berücksichtigt werden. Die Limitationen umfassen zum einen das retrospektive Studiendesign und zum anderen die geringe Anzahl der Studienpopulation von 82 Studienteilnehmer:innen, die eine generalisierte Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Zudem wurden Patient:innen ausgeschlossen, die auf eine Therapie verzichtet haben bzw. sich lediglich für einen *Best Supportive Care* entschieden haben und bereits eine (neo-) adjuvante Therapie erhalten haben. Es wurden auch Patient:innen ausselektiert, die zeitgleich zum NSCLC ein weiteres aktives Karzinom hatten. Zusätzlich muss beachtet werden, dass viele Patient:innen mit einem NSCLC nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, da keine Verlaufsbildgebung (zumeist bei Weiterbehandlung in einem externen Krankenhaus) vorlag und somit der klinische Endpunkt der Studienteilnehmer:innen nicht bestimmt werden konnte. Dies sind alle Faktoren, die zu einer deutlichen Reduktion der Studienpopulation geführt haben und somit die generalisierte Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Auch die Heterogenität der Studienpopulation beispielsweise in Hinblick auf die erfolgten

Therapien kann dazu geführt haben, dass nicht signifikante Ergebnisse erzielt wurden. Genauso können die unterschiedlichen Subtypen und Tumorstadien des NSCLC, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, die Ergebnisse beeinflusst haben, was wiederum das typische Profil von Patient:innen mit NSCLC widerspiegelt [3].

Zusätzlich muss beachtet werden, dass nur etwa ein Drittel der Studienpopulation weiblich war, was auch der Realität entspricht [2].

In zukünftigen Studien ist es von Interesse herauszufinden, inwieweit die künstliche Intelligenz einen zusätzlichen Beitrag zur prognostischen Evaluation der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT leisten kann und dadurch das Therapieregime der Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom beeinflussen kann. In diesem Sinne sollte untersucht werden, welchen Stellenwert die künstliche Intelligenz in der Wissenschaft aktuell einnimmt und wie mit diesem Phänomen umzugehen ist. In einem Artikel von Sonntagbauer et al. wird bereits festgestellt, dass „*künstliche Intelligenz-Anwendungen wie ChatGPT das Potential haben, den ärztlichen Alltag nachhaltig zu verändern*“ [63]. Wie also kann die künstliche Intelligenz die Wissenschaft beeinflussen und zu Änderungen in Diagnostik, Therapie und Prognose von Patient:innen mit NSCLC führen?

In diesem Sinne kann untersucht werden, ob die künstliche Intelligenz zu differenten Ergebnissen kommt und Parameter der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT identifizieren kann, die signifikanten Einfluss auf das PFS und OS haben und die Risikostratifizierung von Patient:innen mit einem NSCLC verbessern könnten. Um jedoch hier repräsentative Ergebnisse zu erreichen, wären größere Studienkollektive nötig, die am besten im Rahmen multizentrischer Studien verwirklicht werden könnten. Dabei könnten beispielsweise Patient:innen mit homogenen Therapien und gleichen Subtypen bzw. Tumorstadien hinsichtlich ihres *Outcomes* untersucht werden. Letztendlich stellt sich dann wiederum die Frage: Kann man den Ergebnissen der künstlichen Intelligenz trauen und im klinischen Alltag anwenden? Wie ist mit den durch künstliche Intelligenz hervorgebrachten Ergebnissen umzugehen? Das sind Überlegungen, mit denen man sich in der Zukunft auseinandersetzen muss, nicht nur in der Wissenschaft, sondern auch im klinischen Alltag als Arzt/Ärztin. Denn letztendlich bleibt das Ziel die klinische Routinediagnostik und die Therapie der Patient:innen mit NSCLC nachhaltig zu optimieren, sodass der:die Patient:in von Verbesserungen in der Diagnostik und im Therapieregime profitieren kann. Und wenn in der vorliegenden Arbeit die metabolischen und morphologischen Parameter der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS der Patient:innen hatte, so ist von Interesse, ob die künstliche Intelligenz durch größere Studienpopulationen zu differenten Ergebnissen kommt und valide prognostische Prädiktoren identifizieren kann.

4.1 Schlussfolgerungen

Bezüglich der unter Abschnitt 1.3 aufgestellten Hypothesen lassen sich anhand dieser Arbeit folgende Schlussfolgerungen hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT bei Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom festhalten:

- Der SUV_{max} und auch der SUV_{mean} der prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT als metabolische Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS der Patient:innen mit NSCLC.
- Die morphologischen Parameter (Tumorgröße, Tumordichte, zentrale Nekrose, Spikulierung) waren ebenfalls keine signifikanten prognostischen Prädiktoren für das PFS und OS der Patient:innen mit NSCLC.
- In Kombination mit den klinischen Aspekten (Alter und Geschlecht) zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht mit einem signifikant schlechteren PFS und OS assoziiert war. Das Alter hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und OS.

Schlussendlich wird mit dieser Arbeit bestätigt, dass das Tumorstadium (nach UICC) zum Diagnosezeitpunkt und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die entscheidenden prognostischen Faktoren für das PFS und OS bei Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom darstellen. Die zusätzlich aus dem prätherapeutischen [¹⁸F]FDG-PET/CT gewonnenen Informationen in Kombination mit klinischen Parametern spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Literaturverzeichnis

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018 13. Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), Berlin, 2021.
3. Barta, J.A., C.A. Powell, and J.P. Wisnivesky, *Global Epidemiology of Lung Cancer*. Ann Glob Health, 2019. **85**(1).
4. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 2.1 AWMF Registernummer: 020/007OL*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>; Zugriff am 30.04.2023.
5. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs*. Int J Cancer, 2005. **116**(6): p. 963-71.
6. Nowak D, Huber RM (2020) *Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung*. In: Huber RM (Hrsg) *Tumorzentrum München. Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums*. Zuckschwerdt, München (12. Auflage).
7. National Lung Screening Trial Research, T., et al., *The National Lung Screening Trial: overview and study design*. Radiology, 2011. **258**(1): p. 243-53.
8. Manser, R., et al., *Screening for lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(6): p. CD001991.
9. *Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie - Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz, Bundesamt für Strahlenschutz (BfS.) - 35/21*. August 2021.
10. Spiro, S.G., et al., *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 149S-160S.
11. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin Lungenkarzinom (C34.9)*. 2018, Köln. (Seite 401 bis 406).
12. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(1): p. 39-51.
13. Feng, S.H. and S.T. Yang, *The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations*. Diagn Interv Radiol, 2019. **25**(4): p. 270-279.
14. Steinert, H.C., *PET and PET-CT of lung cancer*. Methods Mol Biol, 2011. **727**: p. 33-51.
15. Lardinois, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2500-7.
16. Cerfolio, R.J., et al., *The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(3): p. 1017-23; discussion 1017-23.
17. W. Mohnike, G.H., A. Herte, H. Scherbert, *PET/CT-Atlas Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie* Springer-Verlag, Editor, 2016 (3. Auflage).
18. M. Reiser, F.P.K., J. Debus, *Radiologie Duale Reihe*, Thieme, 2017 (4. Auflage).
19. H. Schicha, O.S., *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. 2017 (8. Auflage).
20. Mitra, E. and A. Quon, *Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications*. Radiol Clin North Am, 2009. **47**(1): p. 147-60.
21. Kitajima, K., et al., *Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer*. Jpn J Radiol, 2016. **34**(6): p. 387-99.
22. Farsad, M., *FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer*. Curr Radiopharm, 2020. **13**(3): p. 195-203.
23. Kandathil, A. and R.M. Subramaniam, *FDG PET/CT for Primary Staging of Lung Cancer and Mesothelioma*. Semin Nucl Med, 2022. **52**(6): p. 650-661.

24. Antoch, G., et al., *Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging*. Radiology, 2003. **229**(2): p. 526-33.
25. Wu, Y., et al., *Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients*. Int J Cancer, 2013. **132**(2): p. E37-47.
26. Mitchell, M.D., et al., *Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review*. Acad Radiol, 2016. **23**(8): p. 1047-56.
27. De Leyn, P., et al., *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(5): p. 787-98.
28. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e211S-e250S.
29. Kandathil, A., et al., *Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer*. Radiographics, 2018. **38**(7): p. 2134-2149.
30. Miller, K.D., et al., *Cancer treatment and survivorship statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(5): p. 409-436.
31. Khiewvan, B., et al., *The role of PET/CT as a prognosticator and outcome predictor in lung cancer*. Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(3): p. 317-30.
32. Yilmaz, U., et al., *Prognostic value of primary tumor SUV(max) on pre-treatment (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with stage iii non-small cell lung cancer*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2018.
33. Liu, J., et al., *Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0146195.
34. Zhang, H., et al., *Prognostic value of metabolic tumor burden from (18)F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer*. Acad Radiol, 2013. **20**(1): p. 32-40.
35. Caruso, R., et al., *Histologic coagulative tumour necrosis as a prognostic indicator of aggressiveness in renal, lung, thyroid and colorectal carcinomas: A brief review*. Oncol Lett, 2012. **3**(1): p. 16-18.
36. Wang, T., et al., *Primary Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung: Prognostic Value of CT Imaging Features Combined with Clinical Factors*. Korean J Radiol, 2021. **22**(4): p. 652-662.
37. Schwartz, L.H., et al., *RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee*. Eur J Cancer, 2016. **62**: p. 132-7.
38. B. J. Krause, T.B., A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser, N. Willich, *FDG-PET/CT in der Onkologie*. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2007.
39. Cho, B.C., et al., *Prognostic Factors in Early-stage NSCLC: Analysis of the Placebo Group in the MAGRIT Study*. Anticancer Res, 2019. **39**(3): p. 1403-1409.
40. Mizuno, T., et al., *Current outcomes of postrecurrence survival in patients after resection of non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis, 2018. **10**(3): p. 1788-1796.
41. Choi, P.J., S.S. Jeong, and S.S. Yoon, *Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **46**(6): p. 449-56.
42. Agarwal, M., et al., *Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose ((18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC)*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(4): p. 691-8.
43. Hoang, J.K., et al., *Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(9): p. 1459-64.
44. Kim, M.H., et al., *Metabolic burden measured by (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in patients with small cell lung cancer*. Cancer Res Treat, 2014. **46**(2): p. 165-71.
45. Downey, R.J., et al., *Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3255-60.

46. Sasaki, R., et al., *[18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1136-43.
47. Davies, A., et al., *FDG-PET maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients*. Lung Cancer, 2007. **55**(1): p. 75-8.
48. Na, F., et al., *Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(6): p. 834-42.
49. Sunnetcioglu, A., et al., *Associations between the standardized uptake value of (18)F-FDG PET/CT and demographic, clinical, pathological, radiological factors in lung cancer*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(9): p. 15794-800.
50. Bruzzi, J.F. and R.F. Munden, *PET/CT imaging of lung cancer*. J Thorac Imaging, 2006. **21**(2): p. 123-36.
51. Hattori, A., et al., *New revisions and current issues in the eighth edition of the TNM classification for non-small cell lung cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2019. **49**(1): p. 3-11.
52. Chermiti Ben Abdallah, F., et al., *[Treatment and prognosis of advanced stage non-small-cell lung cancer]*. Rev Mal Respir, 2014. **31**(3): p. 214-20.
53. Asamura, H., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(12): p. 1675-84.
54. Qiu, X., et al., *Prognostic impact of maximum standardized uptake value on (18) F-FDG PET/CT imaging of the primary lung lesion on survival in advanced non-small cell lung cancer: A retrospective study*. Thorac Cancer, 2021. **12**(6): p. 845-853.
55. Swinson, D.E., et al., *Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables*. Lung Cancer, 2002. **37**(3): p. 235-40.
56. Pei, J., et al., *[Multivariate survival analysis of patients with stage I NSCLC]*. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011. **14**(12): p. 926-32.
57. Båtevik, R., et al., *The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years*. Lung Cancer, 2005. **47**(2): p. 173-81.
58. Sachs, E., U. Sartipy, and V. Jackson, *Sex and Survival After Surgery for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort*. Chest, 2021. **159**(5): p. 2029-2039.
59. Bugge, A., et al., *Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer*. Acta Oncol, 2017. **56**(3): p. 448-454.
60. Evangelista, L., et al., *FDG PET/CT Volume-Based Quantitative Data and Survival Analysis in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature*. Curr Med Imaging, 2023. **19**(8): p. 807-816.
61. Roedl, J.B., et al., *Metabolic tumor width parameters as determined on PET/CT predict disease-free survival and treatment response in squamous cell carcinoma of the esophagus*. Mol Imaging Biol, 2009. **11**(1): p. 54-60.
62. Dubreuil, J., et al., *FDG-PET/ceCT is useful to predict recurrence of Pseudomyxoma peritonei*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(9): p. 1630-7.
63. Sonntagbauer, M., M. Haar, and S. Kluge, *Künstliche Intelligenz: Wie werden ChatGPT und andere KI-Anwendungen unseren ärztlichen Alltag verändern?* Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2023. **118**(5): p. 366-371.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. J. Kirchner, der es mir ermöglichte die vorliegende Arbeit im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf anzufertigen. Ich bedanke mich für die ausgezeichnete Betreuung, die wertvollen Ratschläge und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Von Anfang an hatte er stets ein offenes Ohr, hielt mich immer dazu weiterzumachen und fand für die unterschiedlichsten Probleme und Schwierigkeiten schnellstens eine Lösung.

Zusätzlich möchte ich mich für das Interesse von Herrn Prof. Dr. med. G. Flügen als Co-Doktorvater meiner Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Antoch und allen Mitarbeitern aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, die mich in meinen Arbeiten zur Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. K. Jannusch, der mich auf meinem Weg mit Rat und Anregungen stets begleitet hat.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden danke ich für die Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.