

Dissertation

Morphologische und Algorithmus-basierte Analyse
des Primärtumors anhand der initialen FDG-PET-CT
Bildgebung bei Patienten mit Karzinomen des
Kopf- und Halsbereiches

von

Lena Minibek

2023



Medizinische Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Claus Belka

**Morphologische und Algorithmus-basierte Analyse
des Primärtumors anhand der initialen FDG-PET-CT
Bildgebung bei Patienten mit Karzinomen
des Kopf- und Halsbereiches**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lena Minibek

aus
Klagenfurt am Wörthersee

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Karim - Maximilian Niyazi

Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler

Drittes Gutachten: Prof. Dr. med. Matthias Brendel

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sebastian Marschner, MHBA

Dr. med. Adrien Holzgreve, MHBA

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2023

Eidesstattliche Versicherung

Minibek, Lena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Morphologische und Algorithmus-basierte Analyse des Primärtumors anhand der initialen FDG-PET-CT Bildgebung bei Patienten mit Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches“

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

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

Krumpendorf, 17.10.2023

Lena Minibek

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich	6
1.1.1	Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches	8
1.2	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik im Kopf- und Halsbereich	9
1.2.1	Sonographie	9
1.2.2	Computertomographie	10
1.2.3	Magnetresonanztomographie	11
1.2.4	FDG-PET-CT	12
1.2.4.1	Limitation der FDG-PET-CT	13
1.2.4.2	Parameter der FDG-PET-CT	14
1.3	Histopathologische Diagnostik	16
1.3.1	Humanes Papillomavirus	16
1.4	Therapiekonzepte bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich	17
1.4.1	Strahlentherapeutische Möglichkeiten	17
1.4.1.1	Bildbasierte Strahlentherapieplanung	18
1.4.2	Chemotherapie	19
1.4.2.1	Cisplatin	19
1.4.2.2	5-Fluoruracil	20
1.4.2.3	Mitomycin C	21
1.4.2.4	Cetuximab	21
1.4.2.5	Kombinierte Chemotherapeutikakonzepte	22
1.4.3	Operative Möglichkeiten	23
1.4.3.1	Neck Dissection	24
1.5	Maschinelles Lernen in der Strahlentherapie	26
1.5.1	Radiomics	27
2	Zielsetzung der Studie	28
3	Material und Methoden	29
3.1	Studiendesign	29
3.2	Teilnahmekriterien und Datenquellen	30
3.2.1	Einschlusskriterien	30
3.2.2	Ausschlusskriterien	30
3.3	Erhebung der FDG-PET-CT Parameter	31
3.3.1	Ablauf	31
3.3.2	Erhebung der SUR Werte	33
3.3.2.1	Berechnung der SUR Werte	35

3.4	Erfassung der klinischen Parameter	36
3.4.1	Daten der Patienten.....	36
3.4.2	Befunde der Pathologie	36
3.4.3	Daten der Operation und der folgenden Pathologie	37
3.4.4	Daten der Bestrahlung	37
3.4.5	Daten der Chemotherapie	37
3.4.6	Follow-up.....	38
3.5	Algorithmus-basierte Auswertung.....	39
3.5.1	Vorbereitung der Daten	39
3.5.2	Vorverarbeitung der Daten und Auswahl von Merkmalen	40
3.5.3	Künstliches neuronales Netzwerk	41
4	Ergebnisse.....	42
4.1	Klinische Parameter.....	42
4.1.1	Patientenkollektiv	42
4.2	FDG-PET-CT Parameter	43
4.3	Ergebnis der Merkmalsselektion	43
4.4	Statistische Auswertung	44
4.4.1	Harrell-Konkordanzindex	44
4.4.2	Log-Rank-Test.....	45
5	Diskussion.....	47
6	Zusammenfassung	50
7	Abstract	50
8	Literaturverzeichnis	51
9	Anhang.....	55
10	Abbildungsverzeichnis	60
11	Tabellenverzeichnis	60
12	Abkürzungsverzeichnis	61
13	Danksagung.....	63
14	Publikation	64

1 Einleitung

1.1 Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich

Mit einer jährlichen Inzidenz von mehr als 550 000 Fällen und circa 300 000 Todesfällen pro Jahr ist das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) die sechst häufigste Tumorerkrankung weltweit [1].

Virale Infektionen, insbesondere durch humane Papillomaviren (HPV) von Typ 16 und Epstein-Barr Viren (EBV) bedingt, sind mit einem höheren Risiko für Oropharynx- bzw. Nasopharynxkarzinomen assoziiert. Tabak- und Alkoholkonsum, sowie die Exposition gegenüber ultraviolettem Licht zählen ebenfalls zu den traditionellen Risikofaktoren für die Entwicklung von HNSCC [2].

Der Konsum von Tabak erhöht das Risiko ein HNSCC zu entwickeln um das 5- bis 25-fache, wobei ein klarer Zusammenhang zwischen der Dauer und der Menge des Tabakkonsums und der Krebsinzidenz besteht. Der Konsum von Alkohol verdoppelt nicht nur unabhängig das HNSCC-Risiko, sondern spielt auch eine große Rolle in der Kombination mit Tabakkonsum [3, 4].

Die Epidemiologie hat sich in den letzten 50 Jahren deutlich verändert, da Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich aufgrund von sinkendem Tabakkonsum weniger häufig auftreten, während Krebserkrankungen im Zusammenhang mit HPV zunehmen [3].

Weltweit sind etwa 30 Prozent der Oropharynxkarzinome HPV bedingt. Diese haben jedoch eine signifikant bessere Prognose als HPV-negative Oropharynxkarzinome. Aufgrund des besseren Outcomes von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen wird der HPV-Status bei dieser Art von Primärtumoren beim Staging berücksichtigt [3].

Eine wegweisende Analyse von RTOG 0129 zeigte bei Nichtrauchern mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom, im Vergleich zu Probanden mit HPV-negativen und rauchbedingten Primärtumoren, ein deutlich besseres Gesamtüberleben [5].

Auch in der achten und neuesten Edition der TNM Klassifikation wird zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen unterschieden [6].

Histologisch ist das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich die häufigste Entität in dieser Region. Es stammt hauptsächlich aus dem mit Schleimhaut bedeckten Bereich von der Schädelbasis bis zur proximalen Speiseröhre. Neben den Speicheldrüsenkarzinomen kommen sonst auch selten Adenokarzinome vor. Anatomisch wird die Kopf- und Halsregion in die Mundhöhle, den Rachen (Pharynx) und den Kehlkopf (Larynx) unterteilt. Der Rachen ist hierbei weiter unterteilt in den Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx [7].

Obwohl die lokoregionale Kontrolle der meisten Primärtumoren im Kopf- und Halsbereich relativ gut ist, kann das Langzeitüberleben ziemlich schlecht sein. Dies beruht großteils auf der Entwicklung von Fernmetastasen und Rezidiven [8].

Neben Lungenmetastasen werden häufig Metastasen der mediastinalen Lymphknoten, gefolgt von Leber- und Knochenmetastasen, gefunden. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei der Erstdiagnose hat einen enormen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patienten. Um ein bestmögliches Therapieergebnis für den Patienten zu erreichen, erfordern Diagnose, Therapie und Nachsorge von HNSCC eine intensive multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kopf- und Halschirurgen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Onkologen [7].

1.1.1 Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches

Die Einteilung der Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches findet gemäß UICC nach TNM-Stadien statt. Die TNM-Klassifikation beinhaltet Informationen über die Größe des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von distanten Metastasen (M) [9].

Die Lokalisation des Primärtumors ist hier für das T- und das N-Stadium entscheidend. Die Infiltration wichtiger Strukturen und die Ausdehnung in die Tiefe der Halskompartimente sind für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung. Bei der Therapiewahl wird primär auf den Funktionserhalt der einzelnen Organe geachtet. Die achte Auflage und aktuelle Version der TNM-Klassifizierung berücksichtigt zudem den HPV-Nachweis bei Oropharynxkarzinomen und die Invasionsstiefe bei Primärtumoren der Mundhöhle. Die Kapselüberschreitung im Bereich von Lymphknoten durch Tumorgewebe, auch ECE (engl.: extracapsular extension) genannt, ist ebenfalls ein wichtiges Kriterium in der N-Klassifikation [9].

Die stadienadaptierten Therapien des HNSCC versuchen die therapieassoziierte Toxizität so gering wie möglich zu halten. Kleine Karzinome werden meist nur operativ behandelt. Die Therapie von lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (T3/T4) sieht zusätzlich zur Tumorresektion eine adjuvante Radiotherapie (RT) vor. Ist der histologische Resektionsrand kleiner als 5 mm, liegt eine sogenannte „close margin“-Situation bei nicht ausreichenden Sicherheitsabständen vor. In diesem Fall, oder auch bei R1/2 Resektionen oder ECE, besteht die Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT). Die definitive Radiochemotherapie steht neben den oben genannten Therapiemöglichkeiten als gleichwertige Option zur Verfügung und ist auch bei Inoperabilität indiziert [10].

Befunde, die vom Pathologen erhoben werden und die adjuvante Behandlung beeinflussen, sind unter anderem Grading (G1-4), Residualtumor (R0-2), vaskuläre Invasion (V0-2), Invasion von Lymphgefäßen (L0/1), perineurale Invasion (Pn1/0), ECE und die Breite des Resektionsrandes [9].

1.2 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik im Kopf- und Halsbereich

Klinische Untersuchung, Sonographie und Endoskopie zählen zu den Standardverfahren der initialen Anamnese von Karzinomen im Kopf- und Halsbereich. Zur anschließenden Sicherung wird meist eine Biopsie durchgeführt. Die Beurteilung der lokalen Ausbreitung und Metastasierung erfolgt mit Hilfe von radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebung, darunter Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT). Diese Bildgebungen sind für die stadien- und leitliniengerechte Therapie essenziell, vor allem wenn es sich um bereits fortgeschrittene Primärtumore handelt. Für CT und MRT ist eine Durchführung mit intravenöser Kontrastmittelgabe von Vorteil. Zusätzlich zur Schnittbildgebung empfiehlt sich bei lokal fortgeschrittenen Stadien, laut den aktuell gültigen Leitlinien zum Ausschluss von Lungenmetastasen oder Zweitmalignomen, ein Thorax-CT [9].

Die PET-CT hat gegenüber den rein morphologischen Verfahren, wie MRT und CT, eine höhere Sensitivität und Spezifität. Vor allem bei Patienten mit CUP (engl.: carcinoma of unknown primary) und in der Rezidivdiagnostik hat sie einen hohen Stellenwert. Zudem ist die PET-CT ein Ganzkörperverfahren, wodurch Metastasierungswege umfassend abgeklärt werden können [11].

1.2.1 Sonographie

Die Sonographie ist eine absolut strahlenfreie Bildgebung, mit Hilfe derer ein aktueller, nicht invasiver Überblick gewonnen werden kann [12].

Zum routinemäßigen Re-Staging im Rahmen der Nachsorge von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich nach Radiochemotherapie gibt es in Deutschland die Möglichkeit, zusätzlich zum CT eine Sonographie durchzuführen. Die Untersuchung mittels Ultraschall steht deutschlandweit zur Verfügung und ist weitaus kostengünstiger als andere Bildgebungen [12].

B-Mode und Farbdoppler sind hochauflösende Ultraschall-Verfahren, die für die Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen (MKG) für die Verlaufsbeurteilung und die Darstellung von morphologischen Veränderungen der Halslymphknoten wichtig sind. Die Untersuchung kann von den Fachärzten selbst

durchgeführt werden. Aufgrund dessen ist diese Art der Diagnostik jedoch auch sehr untersucherabhängig. Die präzise Dokumentation von möglichen Befunden und deren Dynamik ist ein wichtiger Aspekt für die konkrete Entscheidungsfindung im Verlauf [12].

1.2.2 Computertomographie

Die Computertomographie ist die am häufigsten angewandte medizinische Bildgebung und wird für die präoperative Beurteilung und posttherapeutische Nachverfolgung von HNSCC angewendet. Der Patient sollte von der Schädelbasis bis zur Tracheabifurkation gescannt werden, wobei der Schwerpunkt auf der Ausdehnung des Primärtumors und dem Status der zervikalen Lymphknoten liegt [7].

Die Schichtdicke sollte bei der CT möglichst gering gehalten werden. Idealerweise liegt diese bei 3 bis 4 mm [9].

Kurze Scan-Zeiten, Objektivität und Reproduzierbarkeit der CT-Befunde machen die Computertomographie für die Bewertung von HNSCC sehr wertvoll. Als Staging-Instrument wird sie zur Bestimmung der Infiltrationstiefe und des Metastasierungsmusters von Karzinomen verwendet. Auch für Läsionen, bei denen die Infiltration des Knochens durch das Karzinom geklärt werden muss, ist die CT für die Diagnose und den Behandlungsplan unverzichtbar [7].

Besonders Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Atemnot und Schluckstörung profitieren von der erhöhten Geschwindigkeit der CT-Untersuchung. Weitere Vorteile sind die kurze Expositionszeit des Patienten, sowie die verbesserte Diagnostik und Befundung, aufgrund der reduzierten Bewegungsartefakte. Die CT mit zusätzlicher Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel leistet einen entscheidenden Beitrag zur Diagnostik und Therapie von HNSCC. Die intravenöse Gabe von 80-100 ml jodhaltigem Kontrastmittel ist ausreichend, um die Ausdehnung des Karzinoms und die potenzielle Infiltration von umgebenden Strukturen besser beurteilen zu können. Eine Kontraindikation für die Verabreichung besteht bei Patienten mit einer Jodallergie [7].

Des Weiteren leistet die CT einen entscheidenden Beitrag zur Beurteilung der Lymphknoten. Ein Querdurchmesser der Kurzachse über 10 mm, eine Entrundung der Lymphknotenform, nekrotische und zystische Anteile mit Einschmelzungen, kein

vorhandener Fetthilus und ein kapselüberschreitendes Wachstum zählen in der CT zu den Malignitätskriterien für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen [7].

Die CT Bildgebung mit und ohne Kontrastmittel ist in fast jedem Krankenhaus verfügbar und wird grundsätzlich zur Abgrenzung des Zielvolumens für die anschließende Strahlentherapie verwendet. Bei voroperierten Patienten hat dies jedoch den Nachteil, dass das Abgrenzen des Karzinoms durch postoperative Entzündungsprozesse nicht immer eindeutig möglich ist. Darüber hinaus ist es bei Kontrolluntersuchungen oft sehr schwierig, zwischen einem frühen Rezidiv oder strahlentherapeutisch bedingten Veränderungen und Entzündungsreaktionen zu unterscheiden. In der späteren Nachsorge hilft hier unter Umständen die Durchführung einer PET-CT [13].

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt insgesamt eine höhere Sensitivität als die CT. Die Vorteile der MRT sind unter anderem weniger Artefakte bei Zahnimplantaten und die bessere Abgrenzung der Karzinome gegenüber den umliegenden Gewebestrukturen aufgrund des höheren Weichteilkontrastes. Für die Diagnose von suprahyaoidalen Karzinomen und potenziellen Schädelbasisinfiltrationen ist diese Art der Bildgebung besonders wertvoll [7].

Gewisse Implantate wie MRT taugliche Schrittmachersysteme, auditorische Hirnstammimplantate und Cochlea Implantate müssen vor der Diagnostik entsprechend vorbereitet werden. Modernere OP-Clips, Stimmprothesen, Rekonstruktionsplatten und Paukenröhrchen können jedoch problemlos in der MRT untersucht werden [9].

Die Durchführung der MRT sollte ausschließlich an Hochfeldgeräten mit Kopf-Hals-Spulen mit 1,5 oder 3 Tesla stattfinden. Eine Schichtdicke von 5 mm sollte nicht überschritten werden. Bei der axialen Sequenz wird eine Schichtdicke von 3 bis 4 mm empfohlen [9].

Die Intensität des Signals bei der MRT-Bildgebung spiegelt spezifische Gewebeeigenschaften wider. Das Signal hängt weitgehend von der Protonendichte und von den Eigenschaften des Untersuchungsvolumen ab [14].

1.2.4 FDG-PET-CT

Die F18-Fluordesoxy-D-Glucose-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (FDG-PET/CT) ist aufgrund der immer besseren Verfügbarkeit eine gute Option bei Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich. Sie spielt eine wichtige Rolle für das Tumor-Staging, Restaging, die Planung der Bestrahlung und die Beurteilung des Behandlungserfolges [15].

Die Positronenemissionstomographie-Computertomographie ist eine nichtinvasive Bildgebungsmodalität, welche die Funktionsinformationen von PET mit den morphologischen Informationen der CT kombiniert [16].

Dem Patienten wird hierzu radioaktiv markierte Glukose intravenös verabreicht. Beim Zerfall dieser Glukose werden pro Proton jeweils 2 Positronen frei, welche auf Elektronen treffen. In diesem Vorgang werden sogenannte Gammastrahlungs-Photonen freigesetzt. Diese Gammastrahlungs-Photonen werden von einem PET-Scanner aufgefangen und mit Hilfe eines Computers zu einem Bild verarbeitet. Es wird jedoch nur als Signal verwertet, wenn zwei gegenüberliegende Photonen am Detektorring registriert werden, da diese immer in einem Winkel von 180 Grad abstrahlen. So werden Artefakte ausgeschlossen [16].

Die FDG-PET-CT hat den zusätzlichen Vorteil, dass sie das einfache morphologische Ausmaß der konventionellen Bildgebung, wie CT und MRT, übersteigt, indem sie die Darstellung von Tumormerkmalen auf molekularer Ebene ermöglicht [13].

Der am häufigsten verwendete PET-Tracer ist das Glucose-Analogon 18-F-Fluordesoxyglucose (FDG). Die Tumorzellen nehmen 18F-FDG auf und diese wird durch das Enzym Hexokinase zu FDG-6-Phosphat metabolisiert. FDG-6-Phosphat akkumuliert in den Zellen, da es durch die Glykolyse nicht weiter reduziert werden kann [7].

Die quantitative Beurteilung des Glukosestoffwechsels in diesen Zellen wird durch den SUV-Wert bestimmt. Dieser wird über die FDG-Aufnahme von einem Tumor über ein bestimmtes Zeitintervall definiert. Hierbei werden der Zerfall und die verabreichte Dosis des Tracers, sowie das Körpergewicht des Patienten berücksichtigt. Die SUV-Quantifizierung kann durch technische und physiologische Faktoren beeinflusst werden. Die Ausrüstung, die PET-CT-Kalibrierung und der Injektionsmodus zählen zu den technischen Faktoren. Der Blutzuckerspiegel, die erhöhte Muskelaktivität und bestehende Entzündungen zählen zu den physiologischen Faktoren [7].

In der onkologischen Bildgebung deuten erhöhte SUV-Werte auf eine gesteigerte Zellproliferation hin und korrelieren mit dem Stoffwechsel des Tumorgewebes. Aus diesem Grund können FDG Untersuchungen wertvolle Informationen über die Stoffwechselaktivität, welche auch mit der Malignität korreliert, zur Verfügung stellen [15].

In Forschungsarbeiten zeigt sich ein immer größerer Nutzen der FDG-PET-CT, zum Beispiel in Bezug auf die Nachsorge von HNSCC. Für die Frage, ob nach definitiver Radiochemotherapie eine Neck Dissection indiziert ist, enthält die FDG-PET-CT Bildgebung wegweisende Informationen. Bei einem nachweisbaren, erhöhten FDG-Metabolismus sollte zwölf Wochen nach dem Ende der Radiochemotherapie eine Neck Dissection durchgeführt werden. Falls keine Aktivität vorhanden ist, wird keine Neck Dissection empfohlen [17].

Weitere Studien haben bereits gezeigt, dass die Bildeigenschaften des Primärtumors in der PET-CT Bildgebung zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes oder des ereignisfreien Überlebens beitragen können [18].

Bei der Bestrahlungsplanung einer Radio(chemo)therapie ergibt sich mit Hilfe der PET-CT Untersuchung der Vorteil, das GTV (gross tumor volume) exakter bestimmen zu können, als durch die alleinige Kontrastmittel-CT. Mit der FDG-PET-CT können so Regionen, welche eine erhöhte Therapiedosis benötigen, dargestellt werden und in die Therapieplanung miteingehen. Hier ist vor allem die hohe Sensitivität im Bereich der Lymphknoten ein großer Vorteil. Auch kleine bereits befallene Lymphknoten, welche im CT noch nicht die klassischen Malignitätskriterien erfüllen, können detektiert werden. Gleichzeitig kann auch Gewebe ohne erhöhte SUV-Werte, welches nur reaktiv verändert oder geschwollen ist, in der Bestrahlungsplanung ausgespart werden [19].

Beim CUP hängt die Prognose von der Lokalisation des Primarius ab. In 25 Prozent der Fälle kann dieser mit Hilfe der FDG-PET-CT lokalisiert werden [13].

1.2.4.1 Limitation der FDG-PET-CT

Die räumliche Auflösung von circa 4 mm der PET ist im Vergleich zur millimetergenauen Auflösung der CT oder MRT geringer. Des Weiteren können auch bei der PET-CT falsch positive Befunde entstehen, welche meistens durch Entzündungen oder Infektionen verursacht werden [19].

Die erhöhte Scan Zeit der FDG-PET-CT gegenüber der CT Bildgebung kann dazu führen, dass es zu vermehrten Bewegungsartefakten kommt [7].

Der physiologisch erhöhte Glukosemetabolismus in der Leber und im Gehirn erschwert zusätzlich, die vermehrte FDG-Aufnahme in diesen Geweben zu erkennen [20].

1.2.4.2 Parameter der FDG-PET-CT

SUV: Standardized Uptake Value

Der SUV-Wert ist der am häufigsten verwendete Parameter für die Analyse der onkologischen FDG-PET-Bildgebung. Er zeigt die Stoffwechselaktivität des Tumors. Der SUV-Wert entspricht der FDG Aktivitätskonzentration unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls zum Scanzeitpunkt geteilt durch die injizierte Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht des Patienten [15].

SUVmax: Maximal Standardized Uptake Value

Im klinischen Alltag ist der SUVmax-Wert der am häufigsten verwendete Parameter bei der FDG-PET-CT Untersuchung. Er beschreibt die Voxel mit der höchsten Intensität der FDG-Aufnahme innerhalb eines festgelegten VOI (volume of interest). Der SUVmax-Wert lässt sich gut reproduzieren, woraus seine klinische Relevanz resultiert [15].

Er hängt ausschließlich von der Glukoseaufnahme ab und sagt nichts über die Tumorgröße aus. Viele Studien haben bereits gezeigt, dass ein hoher SUVmax-Wert mit einem klinisch fortgeschrittenem Stadium korreliert und eine schlechtere Prognose besitzt [21].

SUVmean: Mean Standardized Uptake Value

Der SUVmean-Wert spiegelt den Mittelwert der FDG-Aufnahme innerhalb eines individuell festgelegten VOI wider und liefert somit ein globaleres Bild des Tumormetabolismus als SUVmax alleine [15].

Er ist jedoch, wie der SUVmax-Wert, von der Glukoseaufnahme und nicht von der Tumorgröße abhängig [21].

Der SUVmean-Wert ist nicht so einfach reproduzierbar wie der SUVmax-Wert, da er davon abhängig ist, wie genau das VOI bestimmt und eingezeichnet wird [15].

Studien zeigen, dass die Erhebung von verschiedenen Perzentilen (P10, P25, P50, P75 und P90) für die FDG-PET-CT Werte des Primärtumors und der potentiell vorhandenen Lymphknotenmetastasen sinnvoll ist. Alle Werte werden über Perzentilen des SUVmax und deren individuelle Bereiche erhoben, was in einer Steigerung der Reproduzierbarkeit resultiert. Die einzelnen Perzentilen definieren die Mindestwerte der Intensität der Voxel und schließen alle Voxel mit einer höheren Intensität ein. Somit entsteht für jede Perzentile ein VOI, welches nur Voxel mit einer höheren Intensität als die definierten Mindestwerte der gewählten Perzentile enthält [18, 22].

Von großer Relevanz zeigte sich der P90 Wert, welcher über den Mindestwert der 90% höchsten SUVs die Begrenzung des individuellen Bereiches angibt [18].

SUR: SUV-Ratio

Der SUR Wert gibt das Verhältnis von Tumor SUV zu SUV-Werten anderer Gewebe, wie zum Beispiel des mediastinalen Blutpools, der Leber oder dem Rückenmark an. Diese können als eine Art individuelles Hintergrundrauschen miteinbezogen werden und erste Auswertungen zeigen hier bereits vielversprechende Ergebnisse [15, 23-27].

Die Reproduzierbarkeit quantitativer Daten kann, durch eine vom Bild abgeleitete Standardisierung, weiter verbessert werden. Häufig verwendete Standards sind der SUVmean des mediastinalen Blutpools und der Leber. Eine alternative Struktur im Kopf- und Halsbereich, die verwendet werden kann, ist das zervikale Rückenmark. Aus der Literatur geht hervor, dass die Aufnahme von FDG in das Rückenmark sogar eine geringe Variabilität zwischen den Patienten aufweist und auch über die Zeit stabil ist [23].

MTV (Metabolic Tumor Volume)

Der MTV Wert zeigt das Tumolvolumen, bei welchem die FDG Aufnahme größer als die Hintergrundaktivität ist. Das MTV spiegelt nicht die FDG-Aufnahme, sondern das Volumen wider [21].

TLG (Total Lesion Glycolysis)

Der TLG Wert ergibt sich aus der Multiplikation des SUVmean mit dem MTV. Er zeigt die vermehrte FDG Aufnahme und das Tumolvolumen [21].

1.3 Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Diagnostik, welche im Rahmen einer Biopsie erfolgt, dient zur Bestimmung der Tumorphistologie und verschiedener Tumormarker wie HPV- oder auch PD-L1-Status. Des Weiteren können der Differenzierungsgrad und das Ursprungsgewebe des Tumors näher bestimmt werden. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen kann zusätzlich durch eine Lymphknotenbiopsie histologisch gesichert werden [14].

1.3.1 Humanes Papillomavirus

Das humane Papillomavirus ist ein nicht umhülltes, doppelsträngiges DNA-Virus. Es besitzt ein zirkuläres Genom mit circa 8000 Basenpaaren. Bis zum Jahr 2019 wurden mehr als 220 verschiedene HPV-Typen identifiziert. Sie spielen eine große Rolle bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs, anderen anogenitalen Tumoren und Genitalwarzen. Weltweit werden aber auch ungefähr 25 Prozent der Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich durch HPV verursacht [28].

Eine vorangegangene Infektion mit HPV, insbesondere Typ 16, geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Oropharynxkarzinoms einher [7].

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen HPV positiven und negativen Oropharynxkarzinomen in Bezug auf die Überlebensrate. Zusätzlich zeigt der HPV Status biologisch unterschiedliche Krankheitsbilder, welche auf verschiedenen molekularen und ätiologischen Prozessen beruhen. Diese Bedeutung der HPV-Assoziation wird auch in der zuletzt publizierten achten Edition der TNM-Klassifikation deutlich, in welcher die HPV-positiven Karzinome eine eigene TNM-Klassifikation besitzen und anders eingeteilt werden, als die HPV-negativen Oropharynxkarzinome [6].

1.4 Therapiekonzepte bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich

Die Behandlung von HNSCC erfolgt je nach Tumorstadium als rein operative, rein strahlentherapeutische oder als kombinierte multimodale Therapie. Insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien, in denen eine chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist, ist eine Radiochemotherapie eine etablierte Behandlungsmöglichkeit [7].

In der Regel wird nach der klinischen und sonographischen Untersuchung eine Bildgebung durchgeführt, welche zum Staging der Patienten und zur Therapieplanung dient. Das prätherapeutische Tumor-Staging bei HNSCC muss die Ausdehnung des Karzinoms, den Nachweis von Lymphknotenmetastasen und die Beurteilung einer potenziellen Gefäßinfiltration oder Gefäßummauerung beinhalten [7].

Die biologische, histopathologische und klinische Heterogenität ist der Grund, dass nur 30 bis 40 Prozent der HNSCC in frühen UICC Stadien diagnostiziert werden. In Stadium I und II versucht man mit primärer Bestrahlung oder einer Operation mit R0-Resektion eine lokoregionäre Therapie anzustreben. Für die restlichen Stadien werden multimodale Therapiekonzepte favorisiert. Die Therapieschritte werden in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und individuell geplant [19].

1.4.1 Strahlentherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlentherapie ist seit vielen Jahrzehnten bei Karzinomen im Kopf- und Halsbereich etabliert. Sie stellt einen Grundbaustein der Behandlung dar und wird auch in Kombination mit Chemotherapie und/oder einer Operation angewendet [19].

Sie spielt eine wichtige Rolle im klinischen Management der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches. Im Verlauf der Krebserkrankung, insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, profitieren die Betroffenen von der zusätzlichen strahlentherapeutischen Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie oder einem operativen Verfahren. Der Bestrahlungsplan wird hierbei jeweils individuell auf die Patienten abgestimmt [13].

Eine primäre Radiochemotherapie ist nach den Leitlinien in fortgeschrittenen Tumorstadien indiziert, bei welchen eine onkologisch sinnvolle Operation nicht mehr möglich ist, ohne stark einschränkende Funktionsverluste zu erleiden [19].

Adjuvante Radiotherapie bedeutet, dass die Bestrahlung postoperativ stattfindet. Dies wird vor allem bei fortgeschrittenen Karzinomen, welche noch operiert werden können, durchgeführt, um die lokale Kontrolle zu erhöhen [19].

Das Gebiet der onkologischen Strahlentherapie hat sich im letzten Jahrhundert erheblich weiterentwickelt. Radioonkologen haben die technischen, physikalischen und rechnerischen Fortschritte genutzt, um Tumore zielgenauer zu bestrahlen und gesundes Gewebe besser aussparen zu können. Das Ergebnis sind geringere Komplikationen und eine bessere Lebensqualität nach Bestrahlung, die sich mit der Verwendung alter Strahlentherapietechniken kaum vergleichen lässt [29].

1.4.1.1 Bildbasierte Strahlentherapieplanung

Um eine erhöhte Reproduzierbarkeit der Lagerung während der Bestrahlung zu erzielen, werden die Planungs-CT Aufnahmen und idealerweise auch die PET-CT Aufnahmen bei den Patienten mit einer vorher individuell angefertigten patienteneigenen Kopfmaske durchgeführt. So wird sichergestellt, dass die Bewegungen des Patienten so gering wie möglich gehalten werden [19].

Die genaue Erfassung der makroskopischen und mikroskopischen Tumorausdehnung spielt eine wichtige Rolle für den Erfolg der Bestrahlung. Der Primärtumor und auch die Metastasen müssen exakt vom umliegenden Gewebe abgegrenzt und markiert werden. Dieser Bereich wird als GTV (gross tumor volume) bezeichnet und umschließt alle makroskopischen Tumorbereiche. Direkt angrenzend ist das CTV (clinical target volume). Dies ist das klinische Zielvolumen, welches die mikroskopische Tumorausbreitung, wie die Lymphabflusswege im Halsbereich, miteinschließt und somit mögliche Mikrometastasen mitbehandelt. Für das PTV (planning target volume) wird ein weiterer Sicherheitssaum von wenigen Millimetern addiert, in welchem physiologische Bewegungen im Bereich des Mundbodens oder des Larynx sowie Lagerungsungenauigkeiten miteinkalkuliert werden [19].

1.4.2 Chemotherapie

Die Anfänge der Chemotherapie im Kopf- und Halsbereich reichen bis in die 1970er Jahre zurück, als herausgefunden wurde, dass gewisse Chemotherapeutika, wie Bleomycin, 5-Fluoruracil und Methotrexat, als Monosubstanzen bei Tumoren des Kopf- und Halsbereiches Wirkung zeigen. Bis etwa 1980 wurde die Chemotherapie nur in palliativer Intention durchgeführt [30].

Der erste wirkliche Erfolg im HNO-Bereich wurde 1990 durch die Kombination mit der Strahlentherapie erzielt. Studien zeigen nicht nur Ansprechraten von 85 Prozent, sondern auch Überlebensraten von 50 Prozent bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren. In den 2000er Jahren konnte gezeigt werden, dass die simultane Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches der alleinigen Radiotherapie überlegen ist. Die Monochemotherapie in kurativer Intention gilt bei fitten Patienten in der heutigen Zeit mit wenigen Ausnahmen als obsolet [31].

Zur Behandlung von HNSCC werden heutzutage hauptsächlich Cisplatin, 5-Fluoruracil, Mitomycin C und Cetuximab verwendet.

1.4.2.1 Cisplatin

Cisplatin, oder auch cis-Diaminodichloroplatin, ist ein Arzneistoff aus der Klasse der Platinverbindungen und zählt zu den Zytostatika. Das Arzneimittel besitzt die Fähigkeit sich mit den Purin-Basen der DNA zu vernetzen. Dadurch werden die Reparaturmechanismen der DNA gestört und es entstehen Schäden, woraus folgend die Apoptose der Zellen eingeleitet wird. Cisplatin wird in der heutigen Zeit in unterschiedlichen Regimes eingesetzt, am häufigsten jedoch im Rahmen der Radiochemotherapie von fortgeschrittenen HNSCC [32].

Zu den Nebenwirkungen zählen Abgeschlagenheit, Innenohrschwerhörigkeit, Nierenfunktionseinschränkungen, Neurotoxizität, Geschmacksveränderung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Alopezie und Blutbildveränderungen, wie Thromozytopenie und Leukopenie. Um diese zu mindern, kann eine supportive Therapie durchgeführt werden. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel. Eine schwerwiegende Komplikation von Cisplatin ist, dass das Zytostatikum auch mutagen wirken kann [33].

Analog der aktuellen Studienlage (EORTC 22931/ RTOG 9501) wird Cisplatin in der klassischen Dosierung mit 3x 100 mg/m² KOF oder auch 40 mg/m² wöchentlich parallel zur Bestrahlung mit 66-70 Gray im Hochdosisbereich verabreicht [34, 35].

1.4.2.2 5-Fluoruracil

Das Zytostatikum 5-Fluoruracil (5-FU) hemmt die Thymidylat-Synthase, wodurch die Thyminnukleotidsynthese gestört wird. Das Enzym wird irreversibel geschädigt, weshalb Fluoruracil zu den Suizid Substraten gezählt wird. Dies hat zur Folge, dass die Zellteilung gehemmt wird, da die DNA-Synthese fehlerhaft abläuft [36].

Indikationen für die Gabe von 5-Fluoruracil sind unter anderem Karzinome des Magen-Darm-Trakts, Mammakarzinome und Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches. Des Weiteren wird das Zytostatikum zur topischen Anwendung bei Basalzellkarzinomen der Haut verwendet. Am häufigsten kommt es bei der Therapie mit Fluoruracil zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im gastrointestinalen und im blutbildenden System. Diese können durch eine supportive Therapie gelindert oder sogar verhindert werden [37].

Für die Gabe von 5-FU gibt es nach der aktuellen Studienlage zwei verschiedene Kombinationen.

Analog der auf der ASCO 2006 vorgestellten Studie erfolgt die Verabreichung von 5-FU in der klassischen Dosierung mit 5x 600 mg/m² KOF in Kombination mit 5x 25 mg Cisplatin/m² KOF parallel zur Bestrahlung mit 60 Gray [38].

Analog ARO 95-06 erfolgt die Verabreichung von 5-FU in der klassischen Dosierung mit 5x 600 mg/m² KOF (d1-5) in Kombination mit 2x 10 mg MMC/m² KOF (d1, d29) parallel zur Bestrahlung mit 70,6 Gray [39].

1.4.2.3 Mitomycin C

Mitomycin C (MMC) ist ein zytotoxisches Antibiotikum und wird als Zytostatikum verwendet. Der Hemmstoff bindet kovalent an die DNA, wodurch die Strangtrennung während der Transkription verhindert wird. Dies führt zu Strangbrüchen. Somit wird die Zellteilung gehemmt und die Apoptose eingeleitet [40].

Zu den Indikationen für die Anwendung von Mitomycin C zählen Karzinome des Colons, der Leber, des Ösophagus, des Pankreas, der Zervix, der Mamma und der Harnblase. Des Weiteren ist die Gabe von Mitomycin C beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim HNSCC indiziert. Wie viele andere Zytostatika geht auch Mitomycin C mit zahlreichen Nebenwirkungen einher. Am häufigsten werden Blutbildveränderungen, interstitielle Pneumonien, Niereninsuffizienz, Nausea, Emesis sowie Hautnekrosen bei Paravasaten beobachtet. Bei nephrologischen, pulmonalen und hämolytischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte die Mitomycin C Therapie abgebrochen werden [41].

Analog der aktuellen Studienlage (ARO 95-06) wird MMC in der klassischen Dosierung mit $2 \times 10 \text{ mg MMC/m}^2 \text{ KOF}$ (d1, d29) in Kombination mit $5 \times 600 \text{ mg 5-FU/m}^2 \text{ KOF}$ (d1-5) parallel zur Bestrahlung mit 70 Gray verabreicht [39].

1.4.2.4 Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und gehört zur sogenannten Targeted Therapy. Diese stellt eine individuellere Therapiemöglichkeit in Bezug auf die histologischen und molekularen Eigenschaften des Tumors dar [42].

Der Antikörper bindet an die extrazelluläre Domäne des menschlichen EGF-Rezeptors und blockiert diesen. Durch diesen Vorgang wird die Signaltransduktion inaktiviert und es kommt zur Apoptose der Tumorzellen. Zusätzlich führt Cetuximab in Kombination mit einer Bestrahlung zu einer gesteigerten radiosensitiven Apoptose. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie, führt dies zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS), sowie zu einer verbesserten lokoregionären Kontrolle [43].

Retrospektive Analysen klinischer Studien, welche die Zugabe von Anti-EGFR-Antikörpern zur Chemotherapie bei rezidivierenden metastasiertem HNSCC untersucht haben, stellten einen zusätzlichen Nutzen bei Patienten mit HPV negativen Karzinomen

fest. Durch das spezifische Wirkungsspektrum kommt es nur zu einem geringen Anstieg der unerwünschten Arzneimittelwirkungen [42].

In der 2006 publizierten Studie von Bonner et al. konnte eine bessere lokale Kontrolle bei fortgeschrittenen Kopf- Halstumoren gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie gezeigt werden. Cetuximab wurde hier in der klassischen Dosierung mit 250 mg/m² KOF wöchentlich mit einer zusätzlichen loading dose mit 400 mg/m² KOF eine Woche vor Beginn der Strahlentherapie verabreicht [44].

In der 2019 von Gillison et al. publizierten Studie wurde die konkomitante Gabe von Cisplatin und Cetuximab bei Bestrahlung verglichen. Es wurde gezeigt, dass bei HPV assoziierten Oropharynxkarzinomen die Gabe von Cetuximab mit einem schlechteren OS assoziiert ist. Das Risiko für eine Tumorprogression war unter der Cetuximab-Therapie ebenfalls höher. Aus diesem Grund sollte die Radiotherapie weiterhin mit Cisplatin kombiniert werden [42].

1.4.2.5 Kombinierte Chemotherapeutikakonzepte

Um ein noch besseres Outcome zu erzielen, liegt es nahe, dass man verschiedene Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Wirkungsweisen kombiniert. Hieraus kann jedoch nicht nur eine Verstärkung der Wirkung, sondern auch eine Verstärkung der Nebenwirkungen resultieren. Aus diesem Grund sollte man beim Kombinieren von Arzneimitteln zur Chemotherapie immer sehr vorsichtig sein. Eine Studie zeigte bereits, dass die Kombinationstherapie von Cetuximab und Platinderivaten einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Hierbei wurde nur eine leichte Steigerung der Nebenwirkungen beobachtet [43].

1.4.3 Operative Möglichkeiten

Die Planung der operativen Tumorentfernung von HNSCC hängt vom TNM-Stadium des Primärtumors ab. Weitere wichtige Einflussfaktoren sind die Lokalisation, sowie die Histologie und die Infiltration von Nachbarstrukturen.

Die Größe des Karzinoms korreliert oft mit der Möglichkeit zu operieren. Je größer der Primärtumor ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass er inoperabel ist. Sobald die umgebenden Strukturen infiltriert sind, wird eine R0 Resektion immer schwieriger. Die am häufigsten betroffenen Nachbargewebe sind die pharyngealen Muskeln, Fettgewebe, Gefäße, Nerven oder knöcherne Strukturen wie die Mandibula oder die Schädelbasis. Beispielsweise führt eine Ummauerung der Arteria carotis interna, im Hinblick auf eine R0-Resektion, meist zu einer Inoperabilität und erfordert daher eine genaue Beurteilung im Vorfeld. Des Weiteren steigt mit zunehmender Größe das Risiko für eine Fernmetastasierung. Sobald Metastasen vorhanden sind, bringt die Tumorentfernung, nach heutigem Stand, keinen Überlebensvorteil mit sich. Sofern der Primarius bei bereits vorhandenen Metastasen entfernt wird, ist dies als palliative Therapie zu sehen, um mögliche Symptome zu minimieren [30].

Falls eine Tumorsektion durchgeführt wird, schließt sich fast immer eine Neck Dissection an. Der Grund dafür ist, dass die Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung nicht immer erkannt werden und das Vorhandensein dieser Metastasen die 5-Jahres Überlebensrate um circa 50 Prozent minimiert.

Nicht jeder Patient ist ein geeigneter Kandidat für eine operative Tumorentfernung. Es muss eine ausführliche Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden. Die Operation hat zwar einen Vorteil bei der lokoregionalen Kontrolle, jedoch bleibt das Gesamtüberleben bei den chirurgischen und nicht-chirurgischen Therapien bei vielen HNSCC nahezu gleich. Die Behandlung sollte somit individuell auf den Patienten abgestimmt werden, um die maximale Lebensqualität und Funktionalität zu erzielen [45].

1.4.3.1 Neck Dissection

Die Entfernung der zervikalen Lymphknoten und der umgebenden Strukturen im Falle einer Tumorinfiltration wird als Neck Dissection bezeichnet [45].

Die Halslymphknoten können in verschiedene Lymphknotenstationen eingeteilt werden. Die bekannteste klinische Einteilung ist jene nach Robbins, welche sechs Regionen beinhaltet. Im Folgenden wird diese Klassifikation näher beschrieben [46]:

Level I

- Submentale und submandibuläre Lymphknoten (Nll. submentales und submandibulares)
 - Ia - submentale Gruppe
 - Ib - submandibuläre Gruppe

Level II

- Obere juguläre Lymphknoten (Nll. jugulares laterales)
 - IIa - medial des Nervus accessorius
 - IIb – lateral des Nervus accessorius
- Schädelbasis bis zum Os hyoideum (Zungenbein)

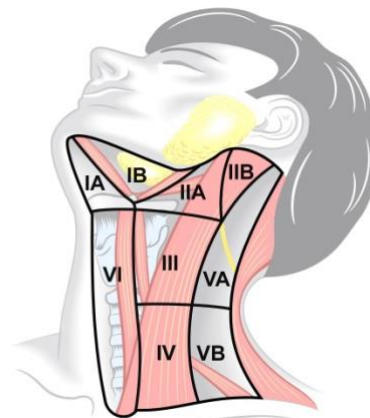


Abbildung 1: Lymphknotenstationen im Halsbereich

Quelle: Copyright © 2012 Teymoortash et al.

Level III

- Mittlere juguläre Lymphknoten (Nll. jugulares laterales)
- Os hyoideum (Zungenbein) bis zum Cartilago cricoidea (Ringknorpel)

Level IV

- Untere juguläre Lymphknoten (Nll. jugulares laterales)
- Cartilago cricoidea (Ringknorpel) bis zur Clavicula (Schlüsselbein)

Level V

- Lymphknoten im posterioren Halsdreieck (Nll. trigoni cervicalis posterioris)
Das posteriore Halsdreieck wird begrenzt von M. sternocleidomastoideus, M. trapezius und Clavicula.
 - Va – kraniales posteriores Halsdreieck
 - Vb – kaudales posteriores Halsdreieck

Level VI

- Lymphknoten im anterioren Kompartiment (Nll. cervicales anteriores)
Das anteriore Kompartiment wird begrenzt von Os hyoideum, Sternum, Arteria carotis communis sinistra und dextra.

Bei einer Neck Dissection werden sämtliche Lymphknoten im Halsbereich zwischen der Schädelbasis und der oberen Thoraxapertur entfernt. Diese wird entweder einseitig oder beidseitig, abhängig von der Tumorlokalisation und vorhandenen Mittellinienüberschreitung des Tumors, durchgeführt [47].

Die radikale Neck Dissection beinhaltet zusätzlich die Entfernung der Vena jugularis interna, des Nervus accessorius und diverser Muskeln in diesem Bereich. Zusätzlich zur radikalen Neck Dissection wird zwischen einer selektiven Neck Dissection, einer erweiterten radikalen Neck-Dissection, einer modifizierten radikalen oder funktionellen Neck-Dissection unterschieden [45].

Wird eine Neck Dissection ohne vorherigen Nachweis von Lymphknotenmetastasen durchgeführt, gilt diese als prophylaktisch. Diese wird durchgeführt, wenn aufgrund der Lokalisation und Infiltration des Primarius der Verdacht auf Mikrometastasen besteht. Die therapeutische Indikation ist vorhanden, sobald Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind [47].

1.5 Maschinelles Lernen in der Strahlentherapie

Maschinelles Lernen spielt in den letzten Jahrzehnten in nahezu allen Bereichen der Wissenschaft, der Technologie, des Ingenieurwesens und der Medizin eine immer wichtigere Rolle.

In der Radioonkologie wird maschinelles Lernen für die bildbasierte Vorhersage des Outcomes der Patienten getestet.

Eine Möglichkeit ist die Verwendung unterschiedlicher Merkmale, welche direkt durch einen Algorithmus aus den medizinischen Bildern gewonnen werden. Diese Merkmale, auch „features“ genannt, werden dann mit klinischen Endpunkten, wie Gesamtüberleben oder vorhandenem Rezidiv pro Patient, in einer Datenbank gespeichert. Anschließend wird mit unterschiedlichen Varianten des maschinellen Lernens ein Algorithmus trainiert, welcher anhand der ermittelten „features“ den gesuchten Endpunkt vorhersagen kann. Dies wird als traditionelle Radiomics bezeichnet.

Ein Beispiel eines oft verwendeten Algorithmus für traditionelles Radiomics stellt das Artificial Neural Network (ANN) dar. Ein ANN ist eine Art Algorithmus, der von den biologischen neuronalen Netzen und Neuronen des Gehirns inspiriert wird. Die Daten werden hier in unterschiedliche Schichten, sogenannte „layers“, verarbeitet. Am Ende entsteht ein trainierter Algorithmus, welcher anhand bestimmter vorhandener Werte die gewünschten Endpunkte bestmöglich ermitteln kann. Hier kommt es zum einen auf eine ausreichend hohe Anzahl von Patienten während der Trainingsphase und zum anderen auf die gewählten Merkmale an. Sollte keines der dem Algorithmus zur Verfügung gestellten Merkmale einen wirklichen Einfluss auf den Endpunkt haben, wird auch der Algorithmus am Ende nur eine sehr schlechte Aussage treffen können [8].

1.5.1 Radiomics

Medizinische Bilder, wie zum Beispiel die FDG-PET-CT, sind minimal invasiv und enthalten eine immense Menge an potenziellen Daten, um Tumor-Phänotypen zu entschlüsseln. Die Gewinnung von hochdimensionalen Daten aus medizinischen Bildern und deren anschließende Analyse, welche die klinische Entscheidungsfindung unterstützen soll, ist ein Prozess, der Radiomics genannt wird [48].

Radiomics befasst sich mit der Bildanalyse, vor allem mit der Analyse von quantitativen Bilddaten, der Featureextrahierung und deren Verarbeitung. Jedes Karzinom weist ein bestimmtes individuelles phänotypisches Muster auf, das auf vielen unterschiedlichen Faktoren wie Homogenität, Form, Infiltration oder intrinsischer Strahlenempfindlichkeit beruht. Sogar Tumore die klinisch, radiologisch oder pathologisch ähnlich sind, weisen eine unterschiedliche intratumorale Heterogenität auf [29].

Die zugrundeliegende Hypothese von Radiomics lautet, dass die genomische Heterogenität aggressiver Tumore zu einem heterogenen Tumormetabolismus und zu einer heterogenen Anatomie führen könnte. Dadurch könnte die quantitative Analyse medizinischer Bilder als wesentliches Werkzeug für die Risikobewertung spezifischer Endpunkte von Karzinomen im Kopf- und Halsbereich verwendet werden [48].

2 Zielsetzung der Studie

Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob eine Algorithmus-basierte Auswertung der initial bei Erstdiagnose durchgeführten FDG-PET-CT Bilddaten einen zusätzlichen Vorteil, oder sogar eine mögliche therapie- oder verlaufsentscheidende Information, darstellt.

Hierzu werden die initialen FDG-PET-CT Bildgebungen vor adjuvanter oder definitiver strahlentherapeutischer Behandlung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches mit Hilfe von computerbasierten Algorithmen, unter Anwendung eines künstlichen neuronalen Netzwerkes (ANN), analysiert.

Die Algorithmus-basierte Analyse soll hierbei eine detaillierte Erfassung von quantitativen Strukturmerkmalen der vorhandenen Bilddaten ermöglichen. Diese soll als Ergänzung der rein visuellen morphologischen Interpretationen dienen.

Im Detail geht es um:

- Die Prädiktion des onkologischen Verlaufs mit Hilfe einer Algorithmus-basierten Analyse des Primärtumors anhand der initialen FDG-PET-CT Bildgebung.
- Die Korrelation zwischen den quantitativen Bildmerkmalen und den klinischen und onkologischen Patienten- und Tumorcharakteristika.
- Die Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und das lokoregionäre Versagen (LRF), durch die ANN-basierte Analyse. Daraus würde sich die Option ergeben, mit Hilfe von Informationen, welche ohne medizinische Eingriffe und somit ohne Risiko für den Patienten erhoben werden könnten, eine individuellere Therapieanpassung vorzunehmen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Auswertung eines anonymisierten Datensatzes. Insgesamt wurden 230 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich, welche zwischen 06/2008 und 02/2020 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des LMU Klinikums eine adjuvante oder definitive RCT erhielten, eingeschlossen. Die Behandlungen wurden entsprechend der bereits festgelegten standardisierten Operationsprozeduren (SOP) durchgeführt. Die Untersuchungen vor Therapiestart, die Durchführung der multimodalen Therapien und auch der genaue Ablauf der Nachsorgen inklusive deren Untersuchungen wurden über die klinikinternen SOPs definiert.

Es wurde mit allen erhobenen klinischen, onkologischen und FDG-PET-CT Parametern eine Datentabelle in Microsoft Excel erstellt, welche der späteren Algorithmus-basierten Auswertung diene. Die Algorithmus-basierte Auswertung wurde mit Hilfe eines ANN, welches mit N-Net Survival von Gensheimer et al. kombiniert wurde, durchgeführt [49].

Für die retrospektive Datenauswertung stand ein positives Ethik-Votum (Nr. 17-116) der örtlichen Ethikkommission im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe (KKG) „Personalisierte Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren“ zur Verfügung.

3.2 Teilnahmekriterien und Datenquellen

Für die Erstellung und Erweiterung der Datentabelle wurden verschiedenste Datenquellen des LMU Klinikums und der Klinik für Strahlentherapie verwendet.

3.2.1 Einschlusskriterien

Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Datentabelle eingeschlossen:

- Gesichertes Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich mit adjuvanter oder definitiver strahlentherapeutischer Behandlung in kurativer Intention
- FDG-PET-CT Bildgebung des Primärtumors ohne vorangegangene operative, strahlen- oder chemotherapeutische Behandlung
- Sinnvolle Eingrenzung des Primarius mit dem Programm HERMES Browser möglich
- Einwilligung der Patienten vorhanden
- Alter über 18 Jahren
- Follow-Up Daten von mindestens einem Jahr vorhanden

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die eines oder mehrere der unten genannten Kriterien erfüllten, wurden aus der Studie ausgeschlossen:

- FDG-PET-CT erst nach der OP, RT oder RCT
- CUP (cancer of unknown primary)
- Patienten mit palliativer Therapie
- Keine sinnvolle Eingrenzung des Primärtumors mit dem Programm HERMES Browser möglich
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Alter unter 18 Jahren

3.3 Erhebung der FDG-PET-CT Parameter

Die Analyse des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten erfolgte anhand der initialen FDG-PET-CT Bildgebung vor adjuvanter oder definitiver strahlentherapeutischer Behandlung. Die Erhebung der FDG-PET-CT Parameter fand mit Hilfe des Programmes HERMES Browser (P5, Gold, Version 4,17; HERMES Medical Solutions AB, Stockholm, Schweden) statt. Die Tabelle 2 zeigt eine detaillierte Auflistung der erhobenen FDG-PET-CT Parameter.

3.3.1 Ablauf

Nach sorgfältiger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs wurden die einzelnen FDG-PET-CTs der eingeschlossenen 230 Patienten analysiert und ausgewertet. Dies erfolgte in der nuklearmedizinischen Abteilung des LMU Klinikums mit Hilfe des Programmes HERMES Browser.

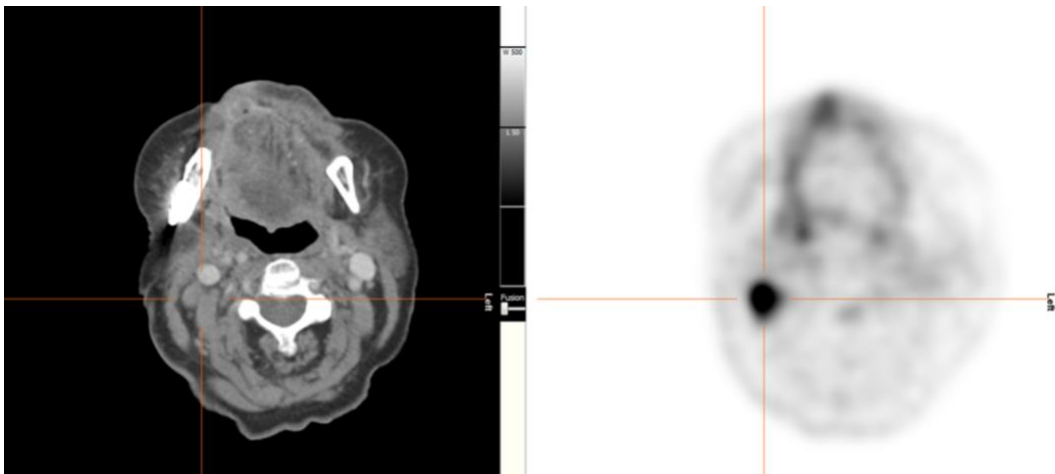


Abbildung 2: Darstellung einer Lymphknotenmetastase Level II rechts in der CT-Bildgebung (links) und FDG-PET-Bildgebung (rechts) im Programm HERMES Browser (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)

Die Analyse startete mit dem Aufrufen der entsprechenden FDG-PET-CTs und CTs der ausgewählten Patienten. Zur besseren Übersicht wurden die FDG-PET-CT und CT Bildgebungen nebeneinander geöffnet. Durch die höhere Auflösung diente die CT

Bildgebung der Orientierung und dem Erkennen von Umgebungsstrukturen des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen.

Mit Hilfe der Befunde wurde zuerst der Primärtumor ermittelt und dargestellt. Das Programm HERMES Browser erstellte die einzelnen VOIs (Volumes of interest) anhand der eingegebenen unterschiedlichen Perzentilen automatisch, wodurch dieses Verfahren mit diesem Programm einfach zu reproduzieren ist. Beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wurde mit dem gleichen Verfahren auch das VOI des Lymphknotens mit dem höchsten SUV_{max} erhoben. Es wurde jedoch nach der Markierung der einzelnen Läsionen akkurat überprüft, ob die vom Computer erstellte Eingrenzung mit dem Befund übereinstimmte und nicht durch vorhandenes Hintergrundrauschen künstlich vergrößert oder verändert wurde. Zusätzlich zum SUV_{max} wurden die Werte SUV_{min}, SUV_{mean}, SUV_{peak}, mean tumor volume (MTV) und total lesion glycolysis (TLG) für jede eingestellte Perzentile des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen der einzelnen Patienten erhoben.

Die VOIs des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen wurden mit Hilfe der Einstellung von verschiedenen Perzentilen erhoben. Nachdem die einzelnen Perzentilen manuell eingestellt wurden, suchte sich das Programm automatisch alle Voxel der jeweiligen VOI, welche einen SUV-Wert über der eingestellten Perzentile des SUV_{max} haben und erstellte daraus eine VOI. Für den Primärtumor (PT) wurden die VOIs aus den Perzentilen 25% (PT25), 40% (PT40), 50% (PT50), 75% (PT75) und 90% (PT90) erstellt. Für die Lymphknotenmetastasen (LK) wurden die VOIs aus den Perzentilen 40% (LK40), 50% (LK50), 75% (LK75) und 90% (LK90) erstellt.

Dies bedeutet, dass bei einem VOI mit einem SUV_{max} von 10 beim Primärtumor (PT) und einer gewählten Perzentile von 50%, alle Voxel mit einem SUV-Wert über 5 in die neu generierte VOI PT50 inkludiert werden. Alle weiteren Untersuchungen der PT50 VOI erfolgen dann nur an diesen Voxel.

Je nachdem, welche Perzentile beim Primärtumor eingestellt wurde, erstellte das Programm unterschiedlich große VOIs. Es zeigte sich, dass bei PT40 in den meisten Fällen der Primärtumor am repräsentativsten eng umschlossen wurde, wohin gegen bei PT25 auch gesundes Gewebe mit eingeschlossen wurde. Bei PT90 hingegen wurde nur der Tumorkern mit dem höchsten Metabolismus umschlossen.

Bei der automatisierten Konturierung von PT25 wurde in vielen Fällen auch gesundes Gewebe mit umrandet. Aus diesem Grund waren die Werte nicht repräsentativ und flossen schlussendlich nicht in die Auswertung mit ein.

SUVpeak der 90% Perzentile konnte bei der Mehrzahl der Patienten nicht erhoben werden, da der Bereich, welcher bei der automatischen Konturierung in dieser Perzentile umrandet wurde, oft kleiner als 1 cm^3 war. SUVpeak wird jedoch definiert als 1 cm^3 großes Volumen um den Voxel mit der höchsten Intensität im Primärtumor. Dies führte dazu, dass dieser Wert schlussendlich ebenfalls nicht in die Auswertung mit ein floss.

Für die Lymphknotenmetastasen (LK) wurden jeweils die oben beschriebenen Perzentilen erhoben. Diese Werte wurden schlussendlich nicht für die Algorithmusbasierte Auswertung verwendet und flossen somit auch nicht in die Ergebnisse mit ein. Diese Entscheidung wurde getroffen, nachdem sich zeigte, dass diese Werte nicht repräsentativ sind, da die sinnvolle automatisierte Eingrenzung der einzelnen Lymphknoten durch das Programm HERMES Browser nicht immer möglich war. Der Grund dafür war, dass die Lymphknotenmetastasen oft nicht nur aus einem einzelnen Lymphknoten bestanden, sondern sich bereits ein Konglomerat aus mehreren Lymphknoten gebildet hatte. Des Weiteren konnte bei besonders kleinen Metastasen oft kein LK75 und kein LK90 erhoben werden, da die Pixelintensität zu gering war. Somit konnten schlussendlich nicht bei allen Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die entsprechenden Werte erhoben werden, wodurch das Ergebnis nur eine geringe Aussagekraft hätte.

3.3.2 Erhebung der SUR Werte

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Relevanz sogenannter SUR Werte, wurden auch diese in verschiedenen Variationen erhoben [15, 23-27].

Hintergrund der Erfassung von Ratios ist ein gewisses individuelles Hintergrundrauschen des jeweiligen Patienten mit einzubeziehen. In der Literatur wurden zur Ermittlung des jeweiligen Hintergrundrauschens der mediastinale Blutpool im Bereich der Aorta descendens, das Lebergewebe und das zervikale Rückenmark untersucht.

Zur Berechnung des Hintergrundrauschens wurden jeweils das SUVmean des mediastinalen Blutpools im Bereich der Aorta descendens, der Leber und des Rückenmarkes aus dem Bild ermittelt. Die Erhebung der SUVmean-Werte erfolgte über sechs selbstgelegte unterschiedliche runde ROIs (engl.: region of interest), welche schlussendlich zusammengefügt wurden, um ein VOI zu erzeugen.

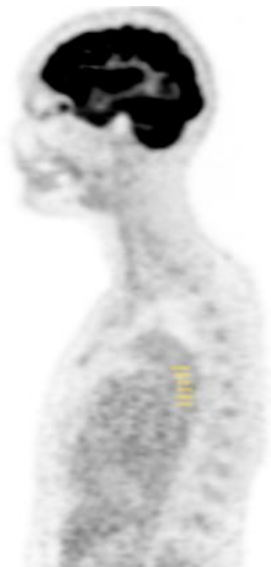


Abbildung 3: in Gelb eingezeichnet sind die 6 Schichten à 1,50 cm für die Bestimmung des SUVmean des mediastinalen Blutpools (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)

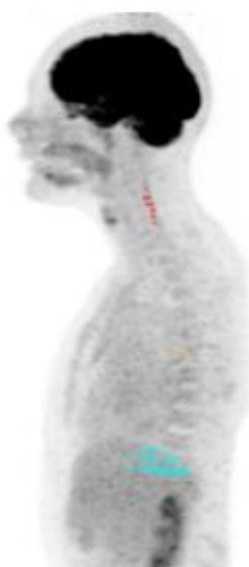


Abbildung 4: in Blau eingezeichnet sind die 6 Schichten à 6,00 cm für die Bestimmung des SUVmean der Leber (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)

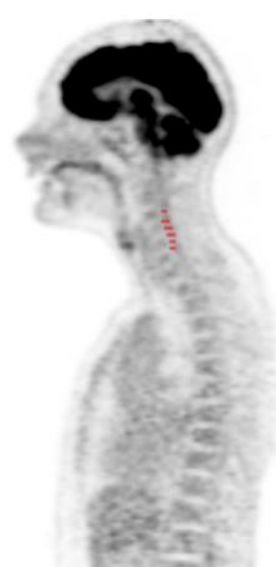


Abbildung 5: in Rot eingezeichnet sind die 6 Schichten à 0,75 cm für die Bestimmung des SUVmean des Rückenmarkes (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)

Um die SUV-Werte für den mediastinalen Blutpool zu ermitteln, wurden sechs runde ROIs mit einem Durchmesser von 1,50 cm in sechs verschiedene Schichten der Aorta descendens gelegt [23]. Hierbei wurde beachtet, dass weder die Gefäßwand der Aorta noch andere Störfaktoren der Bildgebung innerhalb der einzelnen ROIs lagen (siehe Abbildung 3).

Die SUV-Werte für die Leber wurden ermittelt, indem sechs runde ROIs mit einem Durchmesser von 6,00 cm in verschiedene Schichten des rechten Leberlappens gelegt wurden [27]. Die einzelnen Schichten durften keine großen Gefäße der Leber, keine umgebenden Organe und keine Störfaktoren der Bildgebung beinhalten (siehe Abbildung 4).

Für die Ermittlung der SUV-Werte des zervikalen Rückenmarkes wurden sechs runde ROIs mit einem Durchmesser von 0,75 cm in sechs verschiedene Schichten des zervikalen Rückenmarkes gelegt [23]. Um die Werte des Rückenmarkes nicht zu verfälschen, wurde beachtet, dass die einzelnen ROIs weder den Wirbelkörper noch den Liquor miteinschlossen (siehe Abbildung 5).

3.3.2.1 Berechnung der SUR Werte

Die so ermittelten Werte vom mediastinalen Blutpool, der Leber und des zervikalen Rückenmarkes wurden als Standards benötigt, um die SUR Werte im Verlauf zu berechnen. Die Berechnung der SUR Werte erfolgte anhand von folgenden Formeln, welche bereits in der Literatur beschrieben wurden [26].

$$\mathbf{SURmax} = \frac{\text{SUV max (Primärtumor)}}{\text{SUVmean (med. Blutpool oder Leber oder Rückenmark)}}$$

Im Zähler steht der SUVmax-Wert des Primärtumors und im Nenner steht der SUVmean-Wert des mediastinalen Blutpools, der Leber oder des zervikalen Rückenmarks. Somit wurden in dieser Arbeit für den SUVmax-Wert des Primärtumors drei verschiedene SURmax Werte berechnet. Der SUVmax-Wert ist in jeder Perzentile identisch, da er der maximalen Glukose Aufnahme des Gewebes entspricht. Aus diesem Grund gibt es auch nur einen SURmax Wert für alle Perzentilen des Primärtumors.

$$\mathbf{SURmean} = \frac{\text{SUV mean (Primärtumor)}}{\text{SUVmean (med. Blutpool oder Leber oder Rückenmark)}}$$

Im Zähler steht der SUVmean-Wert der jeweiligen Perzentilen des Primärtumors und im Nenner steht der SUVmean-Wert des mediastinalen Blutpools, der Leber oder des zervikalen Rückenmarks. Somit wurden für jede einzelne Perzentile der SUVmean-Werte des Primärtumors drei verschieden SURmean Werte berechnet.

$$\mathbf{TLG-SUR} = \frac{\text{TLG (Primärtumor)}}{\text{SUVmean (med. Blutpool oder Leber oder Rückenmark)}}$$

Im Zähler steht der TLG Wert aller Perzentilen des Primärtumors und im Nenner steht der SUVmean-Wert des mediastinalen Blutpools, der Leber oder des zervikalen Rückenmarks. Somit wurden für jede einzelne Perzentile der TLG Werte des Primärtumors drei verschieden TLG-SUR Werte berechnet.

3.4 Erfassung der klinischen Parameter

In die finale Auswertung flossen zusätzlich zu den erhobenen FDG-PET-CT Parametern eine Reihe von klinischen Parametern mit ein.

3.4.1 Daten der Patienten

Die Tabelle wurde um folgende Patientendaten erweitert:

- Geschlecht
- Alter bei der Erstdiagnose in Jahren
- Allgemeine Tumorlokalisation (z.B. Oropharynx)
- Spezifische Tumorlokalisation (genauere Unterteilung der jeweiligen Unterregion z.B. Tonsille)
- Klinische TNM Klassifikation analog der geltenden Auflage zum Zeitpunkt der Erstdiagnose – cT, cN, cM
- Tod Ja / Nein; wenn Ja – Todesursache
- Alkohol- und Nikotinabusus
- Hämoglobin vor der Strahlentherapie
- ECOG Status vor der Strahlentherapie
- BMI vor der Strahlentherapie
- Anlage einer PEG Sonde oder eines Tracheostomas

3.4.2 Befunde der Pathologie

Folgende Befunde aus der Pathologie wurden in die Datentabelle mit aufgenommen:

- Grading (G1-3) des Primärtumors analog der Union Internationale Contre le Cancer
- UICC-Stadium
- HPV-P16 Status

3.4.3 Daten der Operation und der folgenden Pathologie

Die Tabelle wurde mit den folgenden Daten der Operationen und der anschließenden pathologischen Untersuchungen erweitert:

- TNM Klassifikation analog der geltenden Auflage zum Zeitpunkt der Erstdiagnose - pT, pN, pM, pL, pV, pPn
- Extrakapsuläres Wachstum (ECE)
- Resektionsstatus – R0, R1 oder „close margin“ (pR0 mit Resektionsrand kleiner 5mm)
- Anzahl der operativen Eingriffe
- Neck Dissection – Ja/ Nein; wenn Ja – Einseits/ Beidseits
- Anzahl der befallenen und entfernten Lymphknoten

3.4.4 Daten der Bestrahlung

Folgenden Daten der Bestrahlung wurden in der Tabelle berücksichtigt:

- Zeitraum der Bestrahlung in Tagen
- Adjuvante/ Definitive Bestrahlung
- PTV in Kubikzentimeter
- Einzel- und Gesamtdosis in Gray
- Abbruch der Strahlentherapie – Ja/ Nein, wenn Ja – Grund für den Abbruch der Bestrahlung
- Alter beim Start der Strahlentherapie
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Start/ Ende der Strahlentherapie in Tagen
- Zeitraum von der letzten OP bis zum Start der Strahlentherapie in Tagen

3.4.5 Daten der Chemotherapie

Folgende Daten der Chemotherapie wurden ebenfalls in die Datentabelle aufgenommen:

- Chemotherapie Schemata
- Anzahl der Chemotherapie Zyklen
- Anzahl der Wechsel von den Chemotherapeutika

- Abbruch der Chemotherapie – Ja/ Nein, wenn Ja – Grund für den Abbruch der Chemotherapie

3.4.6 Follow-up

Mit einem Follow-up von mindestens einem Jahr wurde der Verlauf der Patienten regelmäßig evaluiert. Die Nachsorgeuntersuchungen dienten vor allem der frühzeitigen Entdeckung von möglichen Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen. Das Follow-up startete jeweils mit dem ersten Tag der adjuvanten oder definitiven Radio(chemo)therapie.

Folgende Follow-up Parameter wurden in der Datentabelle erfasst und flossen in die Auswertung mit ein:

- Datum des letzten Lebenszeichens oder Todesdatums
- Datum des Lokalrezidivs
- Datum des lokoregionären Rezidivs
- Datum der Fernmetastasierung
- Zeitraum vom Start der Bestrahlung bis zum letzten Lebenszeichen oder Tod in Tagen
- Zeitraum des Follow-ups ab Start und ab Ende der Bestrahlung jeweils in Tagen und Monaten
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Lokalrezidiv, bis zum lokoregionären Rezidiv und bis zur Fernmetastasierung jeweils in Tagen und Monaten
- Zeitraum vom Start und vom Ende der Bestrahlung bis zum Lokalrezidiv jeweils in Tagen und Monaten
- Zeitraum vom Start und vom Ende der Bestrahlung bis zum lokoregionären Rezidiv jeweils in Tagen und Monaten
- Zeitraum vom Start und vom Ende der Bestrahlung bis zur Fernmetastasierung jeweils in Tagen und Monaten

3.5 Algorithmus-basierte Auswertung

Die Algorithmus-basierte Auswertung erfolgte mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes (ANN), dessen Ziel es ist, Muster und Zusammenhänge in großen Datenbanken zu finden.

Das ANN besteht aus einem Netz aus künstlichen Neuronen, welche von den biologischen neuronalen Netzen und Neuronen des Gehirns inspiriert werden. Diese werden in Schichten, sogenannte „Layers“, gruppiert und sind miteinander verbunden. Ein „Input Layer“ stellt den Eingang der Daten dar. Mehrere „Hidden Layer“ sind für die Analyse und Verarbeitung der Daten zuständig. Diese zeigen eine „Black Box“ Natur, wodurch im Nachhinein nicht immer nachvollziehbar ist, welche Daten verwendet wurden. Das Ergebnis wird dann im „Output Layer“ finalisiert [50].

Die FDG-PET-CT-Parameter bildeten zusammen mit klinischen Daten die Basis des Inputs für das ANN, um prognostische Variablen für das Gesamtüberleben (OS) und das lokoregionäre Versagen (LRF) bei Patienten mit HNSCC zu ermitteln.

Um herauszufinden, ob die FDG-PET-CT-Merkmale wirklich eine entscheidende zusätzliche Information für die Auswertung darstellen, wurden drei verschiedene Kombinationen von Merkmalen bzw. Variablen gebildet und miteinander verglichen.

3.5.1 Vorbereitung der Daten

Die Merkmale umfassten sowohl numerische als auch kategorische Werte. Einzelne nicht ermittelbare Werte mussten mit Hilfe von zwei Verfahren ersetzt werden. Fehlende numerische Beobachtungen wurden durch den Medianwert dieses Merkmals ersetzt. Fehlende Beobachtungen kategorischer Merkmale wurden jeweils durch die häufigste Kategorie dieses Merkmals ersetzt. Die numerischen Daten wurden normalisiert, sodass deren resultierende Zufallsvariable den Erwartungswert null und die Varianz eins besitzt. Die einzigen Variablen, welche vermehrt fehlende Beobachtungen aufwiesen, waren die kategorischen Variablen Grading und HPV-Status (14% und 41%). Hier wurde zusätzlich die Kategorie „unbekannt“ eingefügt. Bei allen anderen Variablen wurde dies nicht durchgeführt, da es nur vereinzelt fehlende Beobachtungen gab.

3.5.2 Vorverarbeitung der Daten und Auswahl von Merkmalen

Auf Grund der „Black Box“ Natur von neuronalen Netzwerken ist es nur eingeschränkt möglich, im Nachhinein zu erkennen, welche einzelnen Parameter der Algorithmus für die Abschätzung des Gesamtüberlebens (OS) und des lokoregionären Versagens (LRF) genutzt hat. Um dies zu umgehen, wurden drei Sets mit unterschiedlichen Parametern erstellt und als Input an das neuronale Netzwerk gegeben.

Das erste Set (UMAP) umfasste alle Merkmale der Datenbank, welche mit Hilfe des UMAP (uniform manifold approximation and projection) Verfahrens vorverarbeitet wurden. Bei diesem mathematischen Verfahren wurden, vereinfacht formuliert, die Dimensionen der Daten reduziert, indem neue einzelne Variablen mit der Information aus mehreren Variablen der Datenbank generiert wurden. Die Reduktion der Anzahl der Variablen ist notwendig, um bei neuronalen Netzwerken bessere Ergebnisse zu erzielen. Somit stehen mit dieser Methode anschließend weniger Variablen als Input zur Verfügung, ohne die Informationen aller Variablen zu verlieren. Um die Leistung dieser automatisierten Auswahl der Merkmale durch UMAP vergleichen zu können, wurden bei den beiden weiteren Sets nur einzelne Parameter ausgewählt, welche dann an das neuronale Netzwerk als Input gegeben wurden.

Das zweite Set enthielt nur klinische Merkmale, welche sich bereits in Studien als prädiktiv erwiesen hatten [51]. Hier wurden insbesondere Geschlecht, Alter, T-Stadium, N-Stadium, Grading, HPV-Status und Raucher-Status ausgewählt. Dieses Set von Merkmalen wurde verwendet, um zu testen, ob die zusätzlichen FDG-PET-CT-Parameter aus Set 3 die Ergebnisse verbessern. Da es auf der Literatur basiert, wurde dieses Set „LO“ (engl.: literature only) genannt.

Das dritte Set beinhaltet nicht nur die gleichen klinischen Merkmale wie das LO-Set, sondern zusätzlich auch noch ausgewählte FDG-PET-CT Parameter, welche von einem Radioonkologen bestimmt wurden. In diesem Set wurden zusätzlich SUVmean des Rückenmarkes, SUVmean des mediastinalen Blutpools, SUVmean der Leber, SUVmax, SUVpeak, PT40 TLG, PT40 SURmax des Rückenmarkes, PT40 SURmax des mediastinalen Blutpools und PT40 SURmax der Leber verwendet. Da es nicht nur auf der Literatur, sondern auch auf den FDG-PET-CT-Parametern basiert, wurde dieses Set „LP“ (engl.: literature and PET) genannt.

3.5.3 Künstliches neuronales Netzwerk

Die drei Sets von Merkmalen (UMAP, LO und LP) dienen zur weiteren Prozessierung als Input für das ANN. Dieses Modell wurde mit einem bereits veröffentlichten Überlebensmodell von Gensheimer et al. erweitert, um, wie in Studien empfohlen, Zensurinformationen während des Optimierungsverfahren einbeziehen zu können [49, 52, 53].

Alle Modelle wurden auf Basis zufällig ausgewählter 75 Prozent der Patienten (n=172) trainiert und innerhalb der Trainingszyklen (kreuz-)validiert. Anschließend wurde jedes Modell auf Basis der restlichen 25 Prozent der Patienten (n=58) getestet. Die Modelle wurden jeweils auf die Prognose der beiden klinischen Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und lokoregionäres Versagen (LRF) analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Parameter

Eine Auflistung der vollständigen Ergebnisse aller klinischen Parameter zeigt Tabelle 1 (siehe Anhang).

4.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden 230 Patienten, welche zwischen 06/2008 und 02/2020 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des LMU Klinikums eine adjuvante oder definitive RCT erhielten, in die Studie eingeschlossen.

167 (72,6%) sind männlich und 63 (27,4%) weiblich. Das Alter der Patienten liegt zwischen 28 und 93 Jahren. Somit beträgt der Mittelwert für das Alter 62,7 Jahre und das mediane Alter liegt bei 64 Jahren.

Die Einteilung in UICC-Stadien zeigte 5 Patienten (2,2%) mit UICC I, 25 Patienten (10,9%) mit UICC II, 45 Patienten (19,6%) mit UICC III und 155 Patienten (67,4) mit UICC IV.

55 Patienten erlitten ein lokoregionäres Rezidiv und 123 Patienten starben im Verlauf. Dies führte zu einem medianen OS von 40,5 Monaten (Bereich 12,0-151,1) und einem medianen LRF von 26,2 Monaten (Bereich 3,1-118,6).

Der mediane Zeitraum für das Follow-up betrug 31 Monate (Bereich 12-175).

Insgesamt wurden 73 Patienten operiert und adjuvant bestrahlt. Davon erhielten 41 Patienten eine adjuvante RT und 32 Patienten erhielten eine adjuvante RCT mit einer Gesamtdosis von 61,4 bis 70,0 Gray. Somit betrug die mediane Gesamtdosis bei adjuvanter Bestrahlung 64 Gray. 157 Patienten erhielten eine definitive RCT mit einer Dosis von 63 Gray bis 70,4 Gray. Die definitive RCT, mit einer medianen Gesamtdosis von 70,0 Gray, wurde mittels 3D- oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) durchgeführt.

Insgesamt erhielten 189 Patienten eine konkomitante Chemotherapie. 24 Patienten erhielten Cisplatin/5-Fluorouracil, 20 Patienten MMC mono, 14 Patienten Carboplatin mono, 34 Patienten 5-Fluorouracil/MMC, 64 Patienten Cisplatin mono und 33 Patienten Cetuximab mono nach den in der Einleitung beschriebenen Schemata.

4.2 FDG-PET-CT Parameter

Insgesamt wurden pro Patient 98 FDG-PET-CT Parameter für den Primarius erhoben, wovon 78 als Input für die Algorithmus-basierte Auswertung dienten. Die 78 Parameter, welche als Input für die Algorithmus-basierte Auswertung dienten, sind in der Auflistung entsprechend markiert. Tabelle 2 zeigt eine Auflistung aller ermittelten FDG-PET-CT Parameter (siehe Anhang).

Die 45 SUR Werte wurden, wie oben beschrieben, berechnet und die restlichen 53 Parameter wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren direkt aus der Bildgebung ermittelt.

Für das LP Set wurden SUVmean des Rückenmarkes, SUVmean des mediastinalen Blutpools, SUVmean der Leber, PT40 SUVmax, PT40 SUVpeak, PT40 TLG, PT40 SURmax des Rückenmarkes, PT40 SURmax des mediastinalen Blutpools und PT40 SURmax der Leber verwendet.

4.3 Ergebnis der Merkmalsselektion

Es wurden insgesamt für jeden der 230 Patienten die oben beschriebenen 102 Kovariaten verwendet. Diese inkludierten 24 klinische Variablen und 78 FDG-PET-CT basierte Variablen. Die Größe der initialen Datenmatrix beträgt somit 172×102 für die (Kreuz-) Validierung und 58×102 für die Testung.

In der Vorverarbeitung der Daten wurden die Dimensionen der kategorialen Variablen des (Kreuz-)Validierungssatzes auf 172×206 und des Testsatzes auf 58×206 erweitert.

Die endgültige Anzahl der Merkmale (50 für OS und 15 für LRF) im ersten Set wurden mit Hilfe von UMAP während der Optimierung automatisiert ausgewählt und bestimmt.

Im LO-Set wurden die oben beschriebenen klinischen Merkmale ausgewählt. Nach der Vorverarbeitung ergibt dies einen Datensatz von 172×43 für die (Kreuz-) Validierung und 58×43 für den Test.

Das LP-Set enthielt, wie oben beschrieben, die gleichen klinischen Merkmale wie das LO Set und zusätzlich die oben beschriebenen ausgewählten FDG-PET-CT Parameter. Nach der Vorverarbeitung ergab dies einen Datensatz von 172×52 für die (Kreuz-) Validierung und 58×52 für den Test.

4.4 Statistische Auswertung

Die Leistung der Sets im Hinblick auf die Prädiktion von OS und LRF wurde auf zwei Arten bewertet. Zunächst wurde der Harrell-Konkordanzindex (HCI) gemessen und zusätzlich wurde anhand des Log-Rank-Tests ermittelt, ob die Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen der Patienten signifikant war.

4.4.1 Harrell-Konkordanzindex

Der HCI wird üblicherweise in der Überlebensanalyse verwendet, da er angibt, bei wie vielen Patientenpaaren das vorhergesagte Risiko und die tatsächliche Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses oder die letzte Nachbeobachtungszeit übereinstimmen. Der HCI ist normalisiert und beträgt 1,0, wenn alle möglichen Paare übereinstimmen, und 0,5, wenn wir den Patienten zufällige Risiken zuweisen würden. Da unser Modell Zeit-zu-Ereignis-Kurven ausgibt, haben wir zur Berechnung des HCI die Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) und zusätzlich die Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren kein Rezidiv zu entwickeln (LRF), als Risikowert gewählt.

Das LP Set zeigte als Input für das ANN mit einem HCI von 0,71 (0,64 – 0,78) die beste Leistung für die Prädiktion des OS. Das LP + ANN Set war jedoch nur leicht aber nicht signifikant besser als die anderen beiden Modelle (LO + ANN und UMAP + ANN), da sich die Konfidenzintervalle überlappen (siehe Tabelle 3).

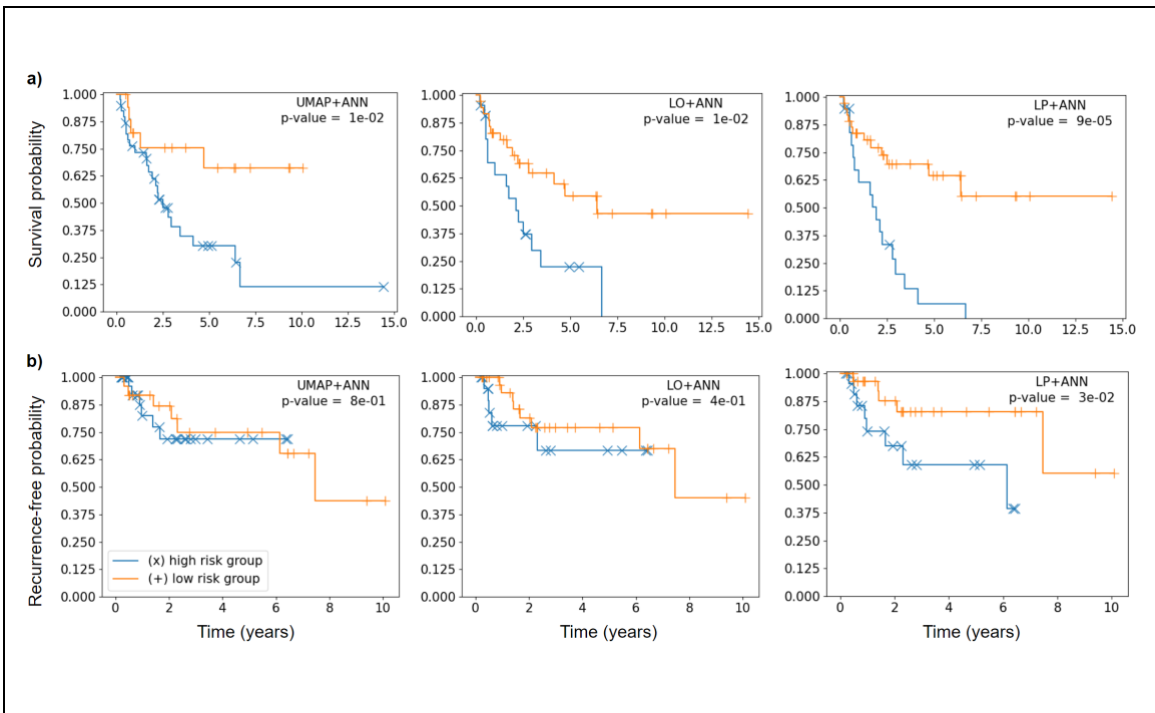
Die beste Leistung für LRF zeigte das LO + ANN Set mit einem HCI von 0,70 (0,56 – 0,80). Dies war nur etwas besser als das LP + ANN Set. Das UMAP + ANN Set war den anderen jedoch unterlegen. Hinsichtlich der Konfidenzintervalle waren die Unterschiede wiederum nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Kreuzvalidierungs- und Testergebnisse für die verschiedenen Sets und Endpunkte

Endpunkt	Set	HCI (Kreuz-)Validierung	HCI Median Test Set (83% Konfidenzintervall)
OS	UMAP+ANN	0,63; 0,59; 0,64	0,64 (0,56 – 0,72)
	LO+ANN	0,59; 0,65; 0,66	0,67 (0,58 – 0,75)
	LP+ANN	0,58; 0,66; 0,59	0,71 (0,64 – 0,78)
LRF	UMAP+ANN	0,55; 0,76; 0,62	0,62 (0,50 – 0,75)
	LO+ANN	0,55; 0,59; 0,64	0,70 (0,56 – 0,80)
	LP+ANN	0,56; 0,55; 0,64	0,65 (0,54 – 0,76)
<p>OS: Overall survival LRF: Locoregional failure ANN: Artificial Neural Network UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection LO: Literature only LP: Literature and PET</p>			

4.4.2 Log-Rank-Test

Zusätzlich wurde die Signifikanz der Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen in Bezug auf OS und LFR anhand des Log-Rank-Testes ermittelt. Hierzu wurde während der (Kreuz-)Validierung ein Schwellenwert ermittelt. Dieser ergab sich aus dem Mittelwert über das Risiko aller Patienten mit Ereignis und dem Mittelwert über das Risiko aller Patienten ohne Ereignis. Der Mittelwert dieser beiden Werte ergab schlussendlich den durchschnittlichen Schwellenwert für alle drei Sets. Anhand dieses Schwellenwertes teilten wir die Testgruppe in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten auf und wendeten den Log-Rank-Test an, um zu ermitteln, ob der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war. Ergebnisse mit p-Werten $< 5 \cdot 10^{-2}$ wurden als signifikant angesehen. Die Visualisierung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.



Kaplan-Meier-Kurven von Patientengruppen mit hohem Risiko (blau) und niedrigem Risiko (orange), die nach einem während der Kreuzvalidierung optimierten Schwellenwert getrennt wurden. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mit dem Log-Rank-Test bewertet.

a) Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS (engl. overall survival).

b) Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt LRF (engl. locoregional failure).

ANN: Artificial Neural Network

UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection

LO: Literature only

LP: Literature and PET

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven von Patientengruppen mit hohem und niedrigem Risiko
Quelle: Marschner et al., Diagnostics 2021

Für OS wurde mit allen drei Sets eine erfolgreiche Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen erreicht (UMAP + ANN $p=0,01$; LO + ANN $p=0,01$). Am deutlichsten war die Einteilung jedoch mit dem LP + ANN Set ($p<0,001$).

Für LRF war das LP + ANN Set das einzige, das die Patienten signifikant in Hoch- und Niedrigrisikogruppen einteilen konnte ($p=0,03$). Das LO + ANN Set ($p=0,40$) und das UMAP + ANN Set ($p=0,80$) zeigten eine schlechtere Leistung bei der Einteilung der Patienten in die Risikogruppen.

5 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen in Bezug auf OS und LRF mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes möglich ist. Diese Einteilung konnte erfolgreich für Patienten mit einer kurativen Behandlung des HNSCC vorgenommen werden. Es wurden drei verschiedene Ansätze getestet. Hier konnte gezeigt werden, dass bei der Merkmalsauswahl das Hinzufügen von FDG-PET-CT Parametern die Einteilung verbessert, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der Gegebenheiten des ANN ist es nicht möglich herauszufinden, welche Parameter schlussendlich in den einzelnen Sets für die Ergebnisse verwendet wurden. Somit konnte nicht explizit abgeleitet werden, ob und vor allem welche oder wie viele der zusätzlichen FDG-PET-CT Parameter erforderlich sind.

Für das Gesamtüberleben (OS) konnte bei allen drei Sets eine signifikante Einteilung gezeigt werden. Bei der Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen für OS zeigte das LP + ANN Set, welches von einem Radioonkologen ausgewählte FDG-PET-CT Parameter enthält, bessere Ergebnisse als das LO + ANN Set, welches nur klinische Daten beinhaltete. Hierdurch konnte der Mehrwert der FDG-PET-CT Parametern bestätigt werden.

Eine Studie von Cegla et al. zeigte auch, dass ein neuronales Netzwerk als Ergänzung zu den klinischen und FDG-PET-CT Parametern bei der Suche nach prognostischen Parametern für das OS hilfreich ist. Sie zeigten, dass eine genauere Risikostratifizierung von Patienten mit HNSCC bei einer Kombination aus bekannten klinischen prognostischen Faktoren mit zusätzlichen FDG-PET-CT Parametern möglich ist [54].

In einer Studie wurde bereits über ein ähnliches Ergebnis berichtet. Hier führten die zusätzlichen Parameter aus der FDG-PET-CT, im Vergleich zu jenen aus der CT, zu besseren Ergebnissen in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle [55].

Für LRF war das LP + ANN Set das einzige, welches eine signifikante Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen zeigte.

Die schlechtesten Ergebnisse für OS und LRF zeigte das UMAP + ANN Set, welches alle FDG-PET-CT Parameter zur Verfügung hatte. Dies zeigt, dass das UMAP-Set trotz der vorhandenen, wenn auch abgeänderten, Informationen aus allen verfügbaren Parametern nicht automatisch das beste Set ist. Ferner hat es sogar dazu geführt, dass die Parameter

aus den anderen Sets, welche in UMAP ebenfalls vorhanden waren, nicht mehr zu einem signifikanten Ergebnis geführt haben und möglicherweise in einer Art Hintergrundrauschen untergegangen sind.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in einer weiteren Studie beschrieben. Diese untersuchte die zusätzlichen Radiomics Merkmale in initialen PET- und CT-Bildern von HNSCC Patienten. Es wurde gezeigt, dass das Hinzufügen von Radiomics Merkmalen, welche nicht mit dem Überleben verbunden sind, und die Verwendung von mehr Merkmalen als Input für ein Vorhersagemodell nicht unbedingt zu besseren Ergebnissen führt [56].

Daher wäre es möglich, dass die meisten der extrahierten FDG-PET-CT Parameter keine oder nur eine geringe Assoziation mit OS oder LRF aufweisen, wodurch es für UMAP + ANN schwieriger ist, ein prädiktives Muster zu finden. Dies bedeutet, dass wenn zu viele Daten ohne eine gewisse Vorauswahl als Input verwendet werden, relevante Informationen während der Vorverarbeitung mit UMAP verloren gehen können. Somit sind die Algorithmen zur Dimensionsreduktion nach dem heutigen Stand der Technik noch nicht ausreichend.

Einige Studien haben bereits gezeigt, dass die vorangehende Merkmalsauswahl eines Experten von Bedeutung ist [57, 58].

Die besseren Ergebnisse des LO + ANN Set und des LP + ANN Set zeigten im Vergleich zum UMAP + ANN Set, dass das Expertenwissen eine Schlüsselrolle im Prozess spielen kann. Aus klinischer und finanzieller Sicht ist dies ebenfalls relevant, da für jeden Patienten nur eine geringere Anzahl an Parametern erhoben werden müsste, wodurch Kosten gespart und der Aufwand reduziert werden kann.

Der Vergleich von den HCIs während der (Kreuz-)Validierung mit dem HCIs während des Tests zeigte, dass die besten Ergebnisse der (Kreuz-)Validierung nicht automatisch zu den besten Testergebnissen führten. Hiermit wurde die Bedeutung eines separaten Test-Sets bei der Bewertung von ANNs bestätigt.

Die Weiterentwicklung von ANNs in der Medizin basiert vor allem auf einer Standardisierung der extrahierten Merkmale, welche als Input dienen sollten. Das VOI wird in den meisten Studien von einem erfahrenen Radiologen oder Radioonkologen abgegrenzt, was die Reproduzierbarkeit vermindert und einen zusätzlichen Zeitaufwand darstellt, da dies schwieriger in einen Behandlungsablauf zu integrieren ist [59].

Da in unserer Studie keine manuelle Konturierung der VOIs erforderlich ist, bietet dies einen großen Vorteil für die Reproduzierbarkeit. Es wurde mit einer kommerziellen Diagnosesoftware gearbeitet und die Merkmale wurden ausschließlich in den automatisch generierten VOIs anhand der Perzentilen erfasst. Somit wurde keine zusätzliche Software zum Extrahieren der Merkmale benötigt und die Zeit für die manuelle Konturierung wurde minimiert. Dies bringt den Vorteil, dass es für den Einsatz im klinischen Alltag ohne größeren Aufwand geeignet wäre.

Die zusätzlichen FDG-PET-CT Parameter könnten in Zukunft möglicherweise auch Limitationen der Histologie überwinden, da die Ergebnisse einer Biopsie immer auf den Bereich beschränkt sind, in dem die Probe entnommen wurde. Die VOI der FDG-PET-CT Daten erzeugt hingegen ein umfassenderes Bild des gesamten Primärtumors. Dies könnte als Grundlage für weitere Prognosen dienen und wird aktuell in vielen weiteren Studien erforscht.

Auch Radiomics-Merkmale in Kombination mit ANN sind ein großer Bestandteil der aktuellen Forschung. In einigen Studien konnte bereits ein signifikantes Ergebnis zur Prädiktion von OS und LRF mit Hilfe von ANN basierter Auswertung von GTV- und PTV-Radiomics-Merkmalen gezeigt werden [60].

Eine Limitation der beschriebenen Studie besteht darin, dass retrospektiv Patienten einer einzigen Kohorte analysiert wurden. Somit konnte die mögliche Heterogenität verschiedener Patientenkollektive nicht berücksichtigt werden. Die Gegebenheit, dass jedoch zwei verschiedene FDG-PET-CT Scanner in der Abteilung für Nuklearmedizin verwendet wurden, lässt trotzdem eine gewisse Robustheit der Ergebnisse erahnen. Eine externe Validierung ist bereits geplant und könnte dazu dienen, die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit an Patienten aus verschiedenen Zentren zu testen.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die Algorithmus-basierte Analyse das Potenzial besitzt, HNSCC Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen einzuteilen.

Die besten Ergebnisse wurden nach Vorauswahl der Merkmale durch einen Radioonkologen erzielt. Dies deutet darauf hin, dass eine beliebig große Anzahl an Merkmalen als Input nicht automatisch zum besten Ergebnis führt. Denn auch wenn die Daten mit Hilfe von UMAP vorverarbeitet und die Dimensionen der Daten reduziert wurden, blieben nicht alle relevanten Informationen erhalten.

Eine externe Validierung wird benötigt, um die Ergebnisse zu bestätigen. Damit könnten Verfahren wie diese zukünftig in prospektive Studien integriert werden und die Patienten anhand von Algorithmus-basierter Auswertung von FDG-PET-CT Parameter in Hoch- und Niedrigrisikogruppen in Bezug auf OS und LRF eingeteilt werden. Infolgedessen könnte mit Hilfe dieser Information eine individuellere Therapieanpassung vorgenommen werden, welche ohne medizinische Eingriffe und somit ohne Risiko für den Patienten erhoben wird.

7 Abstract

This study shows that algorithm-based analysis has the potential to divide HNSCC patients into high- and low-risk groups.

The best results were obtained after pre-selection of features by a radiation oncologist. This suggests that an arbitrarily large number of characteristics as input does not automatically lead to the best result. In fact, even though the data was preprocessed using UMAP to reduce its dimensionality, not all relevant information was retained.

External validation is needed to confirm the results so that procedures such as these could be integrated into prospective studies in the future. Patients could be divided into high- and low-risk groups in terms of OS and LRF based on algorithm-based evaluation of FDG-PET-CT parameters. As a result, more individualized therapy adjustment could be made using this information, which is collected without medical intervention and without any additional risk for the patient.

8 Literaturverzeichnis

1. Zhong, J., et al., *Post-treatment FDG PET-CT in head and neck carcinoma: comparative analysis of 4 qualitative interpretative criteria in a large patient cohort*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 4086.
2. Zhu, Y., et al., *Imaging-Genomic Study of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Associations Between Radiomic Phenotypes and Genomic Mechanisms via Integration of The Cancer Genome Atlas and The Cancer Imaging Archive*. JCO Clinical Cancer Informatics, 2019. **3**: p. 1-9.
3. McDermott, J.D. and D.W. Bowles, *Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies*. Current Treatment Options in Oncology, 2019. **20**(5): p. 43.
4. Du, E., et al., *Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status*. Laryngoscope, 2019. **129**(11): p. 2506-2513.
5. Ang, K.K., et al., *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. The New England Journal of Medicine, 2010. **363**(1): p. 24-35.
6. Huang, S.H. and B. O'Sullivan, *Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer*. Current Treatment Options in Oncology, 2017. **18**(7): p. 40.
7. Sadick, M., et al., *Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer*. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 2012. **11**: p. 1-24.
8. Diamant, A., et al., *Deep learning in head & neck cancer outcome prediction*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 2764.
9. Lell, M., et al., *Radiologische Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren*. Der Nuklearmediziner, 2020. **43**(02): p. 103-114.
10. Pogorzelski, M. and V. Grünwald, *Current Standard of Care in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) - Prevention, diagnostics, prognostication and therapy*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2019. **144**(24): p. 1691-1696.
11. Szyszko, T.A. and G.J.R. Cook, *PET/CT and PET/MRI in head and neck malignancy*. Clinical Radiology, 2018. **73**(1): p. 60-69.
12. Künzel, J., A. Bozzato, and S. Strieth, *Sonographie in der Nachsorge bei Kopf- und Halskarzinomen*. HNO, 2017. **65**(11): p. 939-952.
13. Unterrainer, M., et al., *Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology*. Radiation Oncology, 2020. **15**(1): p. 1-15.
14. Pisani, P., et al., *Metastatic disease in head & neck oncology*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2020. **40**(1): p. 1-86.
15. Ozturk, K., et al., *Utility of FDG PET/CT in the Characterization of Sinonasal Neoplasms: Analysis of Standardized Uptake Value Parameters*. American Journal of Roentgenology, 2018. **211**(6): p. 1354-1360.
16. Antwerpes, F. *Positronenemissionstomographie*. 2018; Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Positronenemissionstomographie>.
17. Mehanna, H., et al., *PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(15): p. 1444-54.
18. van Dijk, L.V., et al., *(18)F-FDG PET image biomarkers improve prediction of late radiation-induced xerostomia*. Radiotherapy and Oncology, 2018. **126**(1): p. 89-95.

19. Grunert, M. and V. Prasad, *PET-basierte Bestrahlungsplanung*. Der Nuklearmediziner, 2020. **43(02)**: p. 115-130.
20. Barrington, S.F. and M.J. O'Doherty, *Limitations of PET for imaging lymphoma*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003. **30**: p. 117-127.
21. Ohashi, T., et al., *The importance of FDG-PET/CT parameters for the assessment of the immune status in advanced HNSCC*. Auris Nasus Larynx, 2020. **47(4)**: p. 658-667.
22. Vidiri, A., et al., *Correlation between histogram-based DCE-MRI parameters and 18F-FDG PET values in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Evaluation in primary tumors and metastatic nodes*. PLoS One, 2020. **15(3)**: p. e0229611.
23. van den Bosch, S., et al., *Tumor to cervical spinal cord standardized uptake ratio (SUR) improves the reproducibility of (18)F-FDG-PET based tumor segmentation in head and neck squamous cell carcinoma in a multicenter setting*. Radiotherapy and Oncology, 2019. **130**: p. 39-45.
24. Helsen, N., et al., *Quantification of 18F-fluorodeoxyglucose uptake to detect residual nodal disease in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy: results from the ECLYPS study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020. **47(5)**: p. 1075-1082.
25. Hofheinz, F., et al., *Test-Retest Variability in Lesion SUV and Lesion SUR in (18)F-FDG PET: An Analysis of Data from Two Prospective Multicenter Trials*. Journal of Nuclear Medicine, 2017. **58(11)**: p. 1770-1775.
26. Shin, S., et al., *Prognostic Value of Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer*. Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017. **51(3)**: p. 233-239.
27. Hofheinz, F., et al., *An investigation of the relation between tumor-to-liver ratio (TLR) and tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) in oncological FDG PET*. EJNMMI Research, 2016. **6(1)**: p. 19.
28. Tumban, E., *A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers*. Viruses, 2019. **11(10)**.
29. Caudell, J.J., et al., *The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer*. The Lancet Oncology, 2017. **18(5)**: p. 266-273.
30. Shah, J.P. and Z. Gil, *Current concepts in management of oral cancer - surgery*. Oral Oncology, 2009. **45(5)**: p. 394-401.
31. Werner, J.A., *Durchführung der Tumorthherapie*, in *Praktische Therapie von HNO-Krankheiten: Operationsprinzipien, konservative Therapie, Chemo- und Radiochemotherapie, Arzneimitteltherapie, physikalische Therapie, Rehabilitation, psychosoziale Nachsorge*, H.-P. Zenner, Editor. 2008, Schattauer Verlag. p. 36-46.
32. Dasari, S. and P.B. Tchounwou, *Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action*. European Journal of Pharmacology, 2014. **740**: p. 364-378.
33. Cisplatin. *Information on the chemotherapy medication Cisplatin*. 2021; Available from: <https://www.cisplatin.org>.
34. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. New England Journal of Medicine, 2004. **350(19)**: p. 1945-52.
35. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. New England Journal of Medicine, 2004. **350(19)**: p. 1937-44.
36. Rassow, J., et al., *Synthese von Desoxyribonukleotiden aus Ribonukleotiden*, in *Duale Reihe Biochemie*. 2016, Georg Thieme Verlag. p. 433-435.

37. Antwerpes, F., C. Apel, and N. Ostendorf. *5-Fluorouracil*. 2021; Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/5-Fluorouracil>.
38. Fietkau, R., et al., *Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 1991. **167**(12): p. 693-700.
39. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2015. **91**(5): p. 916-924.
40. Rassow, J., et al., *Hemmstoffe der Transkription*, in *Duale Reihe Biochemie*. 2016, Georg Thieme Verlag. p. 467.
41. Antwerpes, F. and M. Lange. *Mitomycin C*. 2021; Available from: https://flexikon.doccheck.com/de/Mitomycin_C.
42. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2019. **393**(10166): p. 40-50.
43. Specenier, P. and J.B. Vermorken, *Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment*. *Biologics: Targets and Therapy*, 2013. **7**: p. 77-90.
44. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(6): p. 567-78.
45. Gogna, S., S. Kashyap, and N. Gupta. *Neck Cancer Resection and Dissection*. StatPearls 2021; Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.uni-muenchen.de/books/NBK536998/>.
46. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Lymphknotenstationen an Kopf und Hals*, in *Prometheus*. 2015, Georg Thieme Verlag. p. 111.
47. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms*. 2019; Langversion 1.1:[Available from: AWMF-Registernummer: 017/076OL; <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>].
48. Vallières, M., et al., *Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer*. *Scientific Reports*, 2017. **7**(1): p. 10117.
49. Gensheimer, M.F. and B. Narasimhan, *A scalable discrete-time survival model for neural networks*. *PeerJ*, 2019. **7**: p. 6257.
50. Shen, C., et al., *An introduction to deep learning in medical physics: advantages, potential, and challenges*. *Phys Med Biol*, 2020. **65**(5): p. 05TR01.
51. Hess, J., et al., *A Five-MicroRNA Signature Predicts Survival and Disease Control of Patients with Head and Neck Cancer Negative for HPV Infection*. *Clinical Cancer Research*, 2019. **25**(5): p. 1505-1516.
52. Ching, T., X. Zhu, and L.X. Garmire, *Cox-nnet: An artificial neural network method for prognosis prediction of high-throughput omics data*. *PLOS Computational Biology*, 2018. **14**(4).
53. Katzman, J.L., et al., *DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network*. *BMC Medical Research Methodology*, 2018. **18**(1).
54. Cegla, P., et al., *Influence of Semiquantitative [(18)F]FDG PET and Hematological Parameters on Survival in HNSCC Patients Using Neural Network Analysis*. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022. **15**(2).
55. Bogowicz, M., et al., *Comparison of PET and CT radiomics for prediction of local tumor control in head and neck squamous cell carcinoma*. *Acta Oncologica*, 2017. **56**(11): p. 1531-1536.

56. Ger, R.B., et al., *Radiomics features of the primary tumor fail to improve prediction of overall survival in large cohorts of CT- and PET-imaged head and neck cancer patients*. PLoS One, 2019. **14**(9).
57. Haury, A.C., P. Gestraud, and J.P. Vert, *The influence of feature selection methods on accuracy, stability and interpretability of molecular signatures*. PLoS One, 2011. **6**(12).
58. Parmar, C., et al., *Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer*. Scientific Reports, 2015. **5**.
59. Avanzo, M., J. Stancanello, and I. El Naqa, *Beyond imaging: The promise of radiomics*. Physica Medica, 2017. **38**: p. 122-139.
60. Fh, T., C. Cyw, and C. Eyw, *Radiomics AI prediction for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) prognosis and recurrence with target volume approach*. BJR Open, 2021. **3**(1): p. 20200073.

9 Anhang

Tabelle 1: klinische Parameter

	Training Set		Test Set		Proportion von Training und Test Set		
	Patienten	Prozent [%]	Patienten	Prozent [%]	Training Set [%]	Test Set [%]	
Alter bei Diagnose*							
	<45	9	5,2	4	7,0	69,2	30,8
	45-65	90	52,0	28	49,1	76,3	23,7
	>65	74	42,8	25	43,9	74,7	25,3
Geschlecht*							
	männlich	127	73,4	40	70,2	76,0	24,0
	weiblich	46	26,6	17	29,8	73,0	27,0
Primärtumor Lokalisierung							
	Nasopharynx	11	6,4	4	7,0	73,3	26,7
	Oropharynx	58	33,5	22	38,6	72,5	27,5
	Mundhöhle	52	30,1	21	36,8	71,2	28,8
	Hypopharynx	27	15,6	4	7,0	87,1	12,9
	Larynx	25	14,5	6	10,5	80,6	19,4
TNM Version							
	2003	15	8,7	6	10,5	71,4	28,6
	2010	129	74,6	38	66,7	77,2	22,8
	2017	29	16,8	13	22,8	69,0	31,0
UICC und TNM Stadium							
	I	5	2,9	0	0,0	100,0	0,0
	II	17	9,8	8	14,0	68,0	32,0
	III	35	20,2	10	17,5	77,8	22,2
	IV	116	67,1	39	68,4	74,8	25,2
T Stadium*							
	T1	17	9,8	5	8,8	77,3	22,7
	T2	41	23,7	16	28,1	71,9	28,1
	T3	57	32,9	9	15,8	86,4	13,6
	T4	58	33,5	27	47,4	68,2	31,8
N Stadium*							
	N0	40	23,1	10	17,5	80,0	20,0
	N1	24	13,9	12	21,1	66,7	33,3
	N2	97	56,1	30	52,6	76,4	23,6
	N3	12	6,9	5	8,8	70,6	29,4
M Stadium							
	M0	161	93,1	51	89,5	75,9	24,1
	M1	8	4,6	4	7,0	66,7	33,3
	Mx	4	2,3	2	3,5	66,7	33,3
Resektionsstatus							
	R0	17	9,8	8	14,0	68,0	32,0
	R0 (CM)	15	8,7	6	10,5	71,4	28,6

	R1	14	8,1	3	5,3	82,4	17,6
	R2	5	2,9	2	3,5	71,4	28,6
	keine OP/ unbekannt	122	70,5	38	66,7	76,3	23,8
Lymphgefäß- invasion							
	L0	29	16,8	15	26,3	65,9	34,1
	L1	18	10,4	1	1,8	94,7	5,3
	keine OP/ unbekannt	126	72,8	41	71,9	75,4	24,6
Vaskuläre Tumorinvasion							
	V0	38	22,0	16	28,1	70,4	29,6
	V1	7	4,0	1	1,8	87,5	12,5
	keine OP/ unbekannt	128	74,0	40	70,2	76,2	23,8
Perineurale Invasion							
	Pn0	26	15,0	11	19,3	70,3	29,7
	Pn1	9	5,2	3	5,3	75,0	25,0
	keine OP/ unbekannt	138	79,8	43	75,4	76,2	23,8
Grading*							
	G1	8	4,6	0	0,0	100,0	0,0
	G2	77	44,5	25	43,9	75,5	24,5
	G3	67	38,7	21	36,8	76,1	23,9
	keine OP/ unbekannt	21	12,1	11	19,3	65,6	34,4
ECE (extra- capsular extension)							
	ECE neg.	44	25,4	19	33,3	69,8	30,2
	ECE pos.	16	9,2	3	5,3	84,2	15,8
	keine OP/ unbekannt	113	65,3	35	61,4	76,4	23,6
HPV-P16 Status*							
	HPV neg.	73	42,2	17	29,8	81,1	18,9
	HPV pos.	26	15,0	19	33,3	57,8	42,2
	Unbekannt/ nicht zutreffend	74	42,8	21	36,8	77,9	22,1
Raucher Status*							
	Nichtraucher	0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
	Raucher	158	91,3	52	91,2	75,2	24,8
	Unbekannt	15	8,7	5	8,8	75,0	25,0
Therapie Regime							
	OP+RT	27	15,6	14	24,6	65,9	34,1
	OP+RCT	25	14,5	7	12,3	78,1	21,9
	RCT	121	69,9	36	63,2	77,1	22,9
Tod							
	Nein	79	45,7	28	49,1	73,8	26,2
	Ja	94	54,3	29	50,9	76,4	23,6

Zeitraum bis letzten FU/ Tod in Monaten							
	Mittelwert	41		37			
	Median	31		31			
	Maximum	151		175			
	Minimum	12		12			
LRF (locoregional failure)							
	Kein Rezidiv	131	75,7	44	77,2	74,9	25,1
	Rezidiv	42	24,3	13	22,8	76,4	23,6
Zeitraum bis LRF in Tagen							
	Mittelwert	787		739			
	Median	400		514			
	Maximum	3557		2722			
	Minimum	95		118			
Max. Einzeldosis/Tag in Gray							
	Mittelwert	2,0		2,1			
	Median	2,0		2,0			
	Maximum	2,3		2,3			
	Minimum	1,8		1,8			
Max. Gesamtdosis in Gray							
	Mittelwert	68,4		68,2			
	Median	70,0		70,0			
	Maximum	74,5		70,4			
	Minimum	61,2		64,0			
* Parameter für LO und LP Set							

Tabelle 2: Auflistung der ermittelten FDG-PET-CT Parameter

SUV-Werte Primärtumor		SUV-Ratio (SUR)		SUV-Werte mediastinaler Blutpool, Leber und Rückenmark	
PT25	SUVmean ²	PT25	SURmax Leber ²	Rückenmark (RM)	SUVmean ¹
	SUVmin ²		SURmean Leber ²		SUVmin
	SUVmax ²		SUR-TLG Leber ²		SUVmax
	SUVmedian ²		SURmax RM ²		SUVmedian
	SUVpeak ²		SURmean RM ²		MTV
	MTV ²		SUR-TLG RM ²		TLG
	TLG ²		SURmax Aorta ²		
PT40	SUVmean	PT40	SURmean Aorta ²	Mediastinaler Blutpool (Aorta)	SUVmean ¹
	SUVmin		SUR-TLG Aorta ²		SUVmin
	SUVmax ¹		SURmax Leber ¹		SUVmax
	SUVmedian		SURmean Leber		SUVmedian
	SUVpeak ¹		SUR-TLG Leber		MTV
	MTV		SURmax RM ¹		TLG
	TLG ¹		SURmean RM		
PT50	SUVmean	PT50	SUR-TLG RM	Leber	SUVmean ¹
	SUVmin		SURmax Aorta ¹		SUVmin
	SUVmax ³		SURmean Aorta		SUVmax
	SUVmedian		SUR-TLG Aorta		SUVmedian
	SUVpeak		SURmax Leber		MTV
	MTV		SURmean Leber		TLG
	TLG		SUR-TLG Leber		
PT75	SUVmean	PT75	SURmax RM		
	SUVmin		SURmean RM		
	SUVmax ³		SUR-TLG RM		
	SUVmedian		SURmax Aorta		
	SUVpeak		SURmean Aorta		
	MTV		SUR-TLG Aorta		
	TLG				
PT90	SUVmean	PT75	SURmax Leber		
	SUVmin		SURmean Leber		
	SUVmax ³		SUR-TLG Leber		
	SUVmedian		SURmax RM		
	SUVpeak ⁴		SURmean RM		
			SUR-TLG RM		

PT90	MTV		PT75	SURmax Aorta
	TLG			SURmean Aorta
	SUR-TLG Aorta			
			PT90	SURmax Liver
				SURmean Liver
				SUR-TLG Liver
				SURmax Spine
				SURmean Spine
				SUR-TLG Spine
				SURmax Aorta
				SURmean Aorta
				SUR-TLG Aorta

¹ Parameter für das „LP“ Set

² Automatisierte Konturierung nicht sinnvoll möglich, nicht für die Auswertung verwendet

³ SUVmax ist in allen Perzentilen der gleiche Wert, nur ein Mal pro Patient für Auswertung verwendet

⁴ Aufgrund fehlender Parameter, nicht für die Auswertung verwendet

PT: Primärtumor

SUV: Standardized Uptake Value

mean: Mittelwert der SUV-Werte eines vorbestimmten VOI

min: Minimaler SUV-Wert eines vorbestimmten VOI

max: Maximaler SUV-Wert in einem vorbestimmten VOI

median: Mittlerer SUV-Wert eines vorbestimmten VOI

peak: Mittlerer SUV-Wert der Voxel um SUVmax

MTV: metabolisches Tumolvolumen in einem vorbestimmten VOI

TLG: TLG in einem vorbestimmten VOI

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphknotenstationen im Halsbereich, Quelle: Copyright © 2012 Teymoortash et al. (Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. <i>GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.</i> 2012;11:Doc04.).....	24
Abbildung 2: Darstellung einer Lymphknotenmetastase Level II rechts in der CT-Bildgebung (links) und FDG-PET-Bildgebung (rechts) im Programm HERMES Browser (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern).....	31
Abbildung 3: in Gelb eingezeichnet sind die 6 Schichten à 1,50 cm für die Bestimmung des SUVmean des mediastinalen Blutpools (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)	34
Abbildung 4: in Blau eingezeichnet sind die 6 Schichten à 6,00 cm für die Bestimmung des SUVmean der Leber (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern)	34
Abbildung 5: in Rot eingezeichnet sind die 6 Schichten à 0,75 cm für die Bestimmung des SUVmean des Rückenmarkes (aufgenommen im LMU Klinikum, Großhadern).....	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven von Patientengruppen mit hohem und niedrigem Risiko, Quelle: Marschner et al., <i>Diagnostics</i> 2021 (Marschner SN, et al. Risk Stratification Using 18F-FDG PET/CT and Artificial Neural Networks in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. <i>Diagnostics</i> (Basel). 2021 Aug 31;11(9):1581.).....	46

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Parameter	55
Tabelle 2: Auflistung der ermittelten FDG-PET-CT Parameter	58
Tabelle 3: Kreuzvalidierungs- und Testergebnisse für die verschiedenen Sets und Endpunkte.....	45

12 Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG	-	18-F-Fluordesoxyglucose
5-FU	-	5-Fluoruracil
ANN	-	Artificial Neural Network (deutsch: künstliches neuronales Netzwerk)
CNN	-	Convolutional Neural Network
CT	-	Computertomographie
CTV	-	Clinical Target Volume
CUP	-	Carcinoma Of Unknown Primary (deutsch: Tumor unbekannter Herkunft)
EBV	-	Epstein-Barr-Virus
EGFR	-	Epidermal Growth Factor Receptor (deutsch: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
ECE	-	Extracapsular extension (deutsch: Extrakapsuläres Wachstum)
FDG	-	Fluordesoxyglukose
GTV	-	Gross Tumor Volume (deutsch: makroskopisches Tumolvolumen)
HCI	-	Harrell-Konkordanzindex
HNO	-	Hals-Nasen-Ohren
HNSCC	-	Head and neck squamous cell carcinoma (deutsch: Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches)
HPV	-	Humanes Papillomavirus
KOF	-	Körperoberfläche
LRF	-	Locoregional failure (deutsch: lokoregionäres Versagen)
MKG	-	Mund-Kiefer-Gesichtschirurg
MMC	-	Mitomycin C
MRT	-	Magnetresonanztomographie

OS	-	Overall survival (deutsch: Gesamtüberleben)
PET	-	Positronenemissionstomographie
PTV	-	Planning Target Volume (deutsch: Planungs-Zielvolumen in der Strahlentherapie)
RCT	-	Radiochemotherapie
ROI	-	Region of interest
SOP	-	Standardisierte Operationsprozeduren
SUV	-	Standardized Uptake Value
UMAP	-	Uniform Manifold Approximation and Projection
VOI	-	Volume of interest

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen Personen bedanken, die mir während meiner Promotion eine besondere Unterstützung entgegen gebracht haben.

Als erstes möchte ich mich bei Prof. Dr. Karim - Maximilian Niyazi für die hervorragende Unterstützung und Betreuung als mein Doktorvater bedanken. Hiermit möchte ich mich auch bei den weiteren Mitgliedern meiner Betreuungskommission PD Dr. Stefanie Corradini und PD Dr. Johannes Rübenthaler für die großartige Betreuung während der gesamten Promotion bedanken. Vielen Dank, dass Sie mir meine Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München ermöglicht haben!

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinem Ansprechpartner Dr. Sebastian Marschner für die gemeinsame Ausarbeitung und Umsetzung des Themas in die Praxis. Mit seiner fachlichen Kompetenz, Geduld und Motivation hat er mich in jeder Lage unterstützt. Dr. Marschner gab mir von Anfang an das Gefühl ausgezeichnet betreut zu sein. Ich konnte mich mit allen Fragen und Problemen an Ihn wenden und er stand mir immer hilfsbereit zur Seite. Es war mir zu jederzeit eine Freude mit Ihm gemeinsam an diesem Projekt zu arbeiten. Vielen herzlichen Dank!

Vielen Dank auch an Frau Ulrike Pflugradt, welche mir als Studien Koordinatorin immer zur Seite stand und mir bei der Erstellung der Datenbanken eine unentbehrliche Unterstützung war.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Adrien Holzgreve aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikums München für das zu Verfügung stellen der FDG-PET-CT Bildgebungen, die ständige Hilfsbereitschaft und die ausführliche Einarbeitung in die automatische Konturierung bedanken.

Danke auch an alle Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des LMU Klinikums München, welche mir immer sehr hilfsbereit begegneten.

14 Publikation

Die im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten wurden als Originalarbeit in “Diagnostics” publiziert:

Risk Stratification Using ^{18}F -FDG PET/CT and Artificial Neural Networks in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy

Marschner, S.N.; Lombardo, E.; Minibek, L.; Holzgreve, A.; Kaiser, L.; Albert, N.L.; Kurz, C.; Riboldi, M.; Späth, R.; Baumeister P.; Niyazi, M.; Belka, C.; Corradini, S.; Landry, G.; Walter, F.

Diagnostics (Basel). 2021 Aug 31;11(9):1581. doi: 10.3390/diagnostics11091581.

PMID: 34573924; PMCID: PMC8468242.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34573924/>