

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
(Prof. Dr. med. J. Lotz)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Vorhersage des PD-L1-Status von
pulmonalen Adenokarzinomen anhand
präoperativer CT-Bildgebung und KI-
Verfahren**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Rebekka Maria Kewitsch

aus

Bottrop

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: PD Dr. med. J. Uhlig

Ko-Betreuer*in: PD Dr. med. A. Rittmeyer

Prüfungskommission

Referent*in: PD Dr. med. J. Uhlig

Ko-Referent*in: PD Dr. med. A. Rittmeyer

Drittreferent*in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 18.12.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Vorhersage des PD-L1-Status von pulmonalen Adenokarzinomen anhand präoperativer CT-Bildgebung und KI-Verfahren“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie von Lungentumoren	1
1.2 Ätiopathogenese von Lungentumoren.....	2
1.3 Klassifikation von Lungentumoren	2
1.4 Klinische Erscheinung.....	4
1.5 Therapie von Lungentumoren.....	4
1.5.1 Konventionelle Therapieregime	5
1.5.2 Neuere Therapieformen der NSCLC	6
1.6 Pathologische Diagnostik.....	7
1.6.1 Immunhistochemische Einteilung	8
1.6.2 Diagnostische Herausforderungen	9
1.7 Apparative Diagnostik	9
1.7.1 Computertomographie	10
1.7.2 Lungenkarzinome in der CT.....	11
1.8 Künstliche Intelligenz in der Diagnostik	12
1.9 Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Speicherung und Umgang mit Daten.....	14
2.2 Patientenidentifikation.....	15
2.3 Klinische Daten	15
2.4 Pathologische Daten	16
2.5 Identifikation der korrekten radiologischen Bildgebung.....	17
2.6 Radiologische Metadaten.....	17
2.7 Segmentierung der Lungentumore	19
2.7.1 Kontrolle der Segmentation.....	20
2.8 Bildanalyse und Radiomische Daten	20
2.9 Machine Learning und Zielparameter	21
2.9.1 Entscheidungsbäume	22
2.9.2 Optimierung durch LightGBM.....	22
2.9.3 Optimierung der Hyperparameter	23
2.9.4 Training und Kontrolle des Modells	24
2.9.5 Diagnostische Genauigkeit des ML-Modells	25
2.10 Statistische Analysen	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	26
3.2 Bildgebung.....	27

3.2.1	Durchmesser der Lungenherde.....	27
3.2.2	Kontroll-Segmentation.....	28
3.3	Pathologie.....	29
3.3.1	pathologischer Tumordurchmesser.....	29
3.3.2	Vergleich des pathologischen und radiologischen Durchmessers.....	30
3.3.3	PD-L1-Status.....	32
3.3.4	Vergleich der PD-L1-Expression mit klinischen Merkmalen.....	33
3.4	Auswertung des Machine-Learning-Modells.....	33
4	Diskussion.....	35
4.1	Patientenkollektiv.....	35
4.2	Radiologische Bildgebung.....	35
4.2.1	Anwendbarkeit der semi-automatischen Tumorsegmentation.....	36
4.3	Pathologische Daten.....	36
4.3.1	Verteilung der pT-Stadien.....	36
4.3.2	Messung des Tumordurchmessers.....	37
4.3.3	PD-L1-Expression.....	37
4.3.4	Korrelation des PD-L1-Scores mit Tumorvariablen und Demographie.....	38
4.4	Prädiktive Leistung des KI-Modells.....	39
4.5	Limitationen.....	40
4.5.1	Einschränkung der Studienkohorte.....	40
4.5.2	Qualität der radiomischen Daten.....	40
4.6	Ausblick.....	42
5	Zusammenfassung.....	43
6	Literaturverzeichnis.....	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: histologische Klassifikation von Lungenkarzinomen	3
Abbildung 2: Ergebnis der semi-automatischen Segmentation.....	19
Abbildung 3: Auswahl des Patientenkollektivs und der CT-Studien.....	26
Abbildung 4: Vergleich der generierten Masken nach semi-automatischer Tumorsegmentation in zwei Sitzungen.....	28
Abbildung 5: Vergleich der berechneten Tumordurchmesser nach Segmentation in zwei unterschiedlichen Sitzungen	29
Abbildung 6: Korrelation zwischen radiologischem Tumordurchmesser in der CT und pathologischem Tumordurchmesser.....	31
Abbildung 7: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich des pathologisch und radiologisch gemessenen Tumordurchmessers.....	31
Abbildung 8: Verteilung und Korrelation der PD-L1-Scores.....	32
Abbildung 9: Leistung des Machine-Learning-Modells beim Validierungs- und Testdatensatz	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinisch und pathologisch erhobene Daten.....	15
Tabelle 2: Mittels PyRadiomics berechnete radiomische Merkmale der segmentierten CT-Bildgebungen von Lungenadenokarzinomen	21
Tabelle 3: Beispiele der zentralen Hyperparameter.....	23
Tabelle 4: Hersteller der verwendeten Computertomographen inklusive Anzahl aufgenommener CT-Bildgebungen und Anteil an allen n = 1133 Bildgebungen.....	27
Tabelle 5: Verteilung des pT-Stadiums nach UICC	30
Tabelle 6: Vergleich verschiedener Variablen mit der PD-L1-Expression bei TPS < bzw. $\geq 50\%$	33

Abkürzungsverzeichnis

AUC	<i>area under the receiver operating characteristic curve</i> , Fläche unter der ROC-Kurve
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HE	Hounsfield-Einheit
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, e.V.
IC	Immune Cell (Score)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
KI	Künstliche Intelligenz
ML	Machine Learning
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PACS	Picture Archiving and Communications System
PD-L	<i>programmed cell death ligand</i>
PD	<i>programmed cell death protein</i>
RKI	Robert Koch-Institut
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> , Grenzwertoptimierungskurve
SCLC	<i>small cell lung cancer</i> , kleinzelliges Lungenkarzinom
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union für International Cancer Control
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Lungentumoren

Maligne Erkrankungen weisen sowohl weltweit als auch in Deutschland eine steigende Inzidenz auf und sind insgesamt eine der Haupttodesursachen (Bray et al. 2021). Einen großen Anteil an Krebsneuerkrankungen hat dabei das Lungenkarzinom. Mit weltweit 2,2 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2020 sind Lungentumore die zweithäufigsten Krebserkrankungen nach dem Brustkrebs (Sung et al. 2021). Bezogen auf Deutschland sind Tumore der Lunge mit 22.600 Neuerkrankungen bei den Frauen die dritthäufigste und 34.100 Neuerkrankungen bei den Männern die zweithäufigste Tumorklassifikation (ZfKD und GEKID 2023). Somit machen Lungentumore 9,4 % aller Tumore der Frau und 13,3 % der Tumore des Mannes aus (Frost et al. 2022). Die Daten des Krebsregisters des Robert Koch-Instituts (2023) zeigen allerdings, dass sich die Entwicklungen der Inzidenzen der beiden Geschlechter in Deutschland gegenläufig verhalten: Der Lungentumor bei Frauen weist eine leicht steigende Tendenz auf, die Neuerkrankungszahlen von Männern hingegen sinken. Dies scheint unter anderem durch ein verändertes Rauchverhalten begründet zu sein. Insgesamt wird prognostiziert, dass sich die Inzidenzen der Lungentumore bei beiden Geschlechtern zukünftig angleichen. Weltweit gesehen lässt sich feststellen, dass die Inzidenz der Lungentumore weiterhin ansteigend ist und Lungentumore auch in Zukunft eine große Relevanz aufweisen werden (Thandra et al. 2021). Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl an Neuerkrankungen zu und erreicht einen Gipfel zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bei Frauen. Bei Männern treten die meisten Krebsneuerkrankungen zwischen der siebten und achten Lebensdekade auf (ZfKD und GEKID 2023).

Neben einer hohen Inzidenz weisen Lungentumore zudem eine hohe Mortalitätsrate auf (Bray et al. 2021). Im Jahr 2010 gehörten Tumore der Trachea und der Lunge zu den sechsthäufigsten Todesursachen weltweit nach kardiovaskulären, lungenbezogenen und geburtsbedingten Ursachen, in Ländern mit hohem Einkommen sogar die vierthäufigste Todesursache (Lozano et al. 2012). Unter den krebsbedingten Todesfällen machen Lungentumore mit 18,0 % weltweit den größten Anteil aus (Sung et al. 2021). In Deutschland ist die Lunge mit 16,3 % bei den Frauen die zweithäufigste und unter den Männern mit 22,2 % die häufigste Tumorklassifikation an allen Krebssterbefällen: Im Jahr 2020 waren Krebserkrankungen der Lunge für insgesamt 44.817 Todesfälle verantwortlich (ZfKD und GEKID 2023). Das sind mehr Todesfälle als durch Krebserkrankungen des Darms mit 23.787 Toten und der Brustdrüse mit 18.491 Toden zusammen verursacht werden (ebd.). Die hohe Mortalität der Lungentumore wird zum einen durch limitierte Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung begründet, sodass die diagnostizierten Tumore oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden (Nooreldeen und Bach 2021). Zum anderen

weisen Lungentumore eine rasche Progression mit schnellem Wachstum und frühzeitiger Metastasierung auf. Weiterhin sind die Mechanismen der Tumorprogression noch weitestgehend unverstanden, sodass therapeutische Ansätze limitiert sind (Xie et al. 2021). Vergleicht man das 5-Jahres-Überleben der Lungentumore in Deutschland von 2018 mit den Daten aus 2008, zeigt sich, dass sich das Überleben kaum verbessert hat: 2008 lag das 5-Jahres-Überleben bei Frauen bei 18 %, bei Männern bei 13 %. Innerhalb von 10 Jahren ist die Rate bei beiden Geschlechtern um zwei Prozentpunkte auf 20 % bzw. 15 % minimal angestiegen (ZfKD und GEKID 2021).

1.2 Ätiopathogenese von Lungentumoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs ist das Rauchen. Dabei führt das Nikotin zu einer starken Abhängigkeit, während die im Tabakrauch enthaltenen Stoffe karzinogen wirken (Barta et al. 2019). Etwa 80 % der Todesfälle durch Lungenkrebs können auf das Rauchen zurückgeführt werden (Hoffman und Sanchez 2017). Das Krebsrisiko korreliert dabei mit der Dauer und Menge des Zigarettenkonsums, das in Packungsjahren angegeben wird (Ruppert et al. 2020). Gefährdet sind auch Menschen, die nicht aktiv rauchen, sondern durch passive Inhalation karzinogene Stoffe aufnehmen (Samet et al. 2009). Umwelt- und berufsbedingte Expositionen mit weiteren Karzinogenen wie Asbest, Radon und Arsen, sowie eine Feinstaubbelastung sind als weitere exemplarische Risikofaktoren zu nennen, die sich teils summieren können (Akhtar und Bansal 2017). Faktoren, die das Risiko der Entwicklung eines Lungenkarzinoms verstärken, sind chronische Entzündungen der Atemwege durch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder das Asthma bronchiale (Schabath und Cote 2019). Auch genetische Faktoren, die allerdings noch weitgehend unbekannt sind, können die Tumorsuszeptibilität erhöhen (Barta et al. 2019; Schwartz und Cote 2016).

Die Entstehung von Lungenkarzinomen ist ein komplexer Mechanismus und aktuell nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass durch Reizung des Bronchialepithels durch die genannten Noxen oder Lungenerkrankungen eine Reaktion der Basalzellen hervorgerufen wird (Trendelenburg 2013). Zusätzlich kommt es durch die Desoxyribonukleinsäure(DNA)-schädigende Wirkung der Noxen zu genetischen Veränderungen und einer Aktivierung von Onkogenen oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Die pluripotenten Basalzellen teilen sich pathologisch vermehrt (Chen et al. 2021). Im weiteren Verlauf treten Metaplasien und Dysplasien auf. Durch Entdifferenzierung der Zelltypen entstehen dann Karzinome.

1.3 Klassifikation von Lungentumoren

Lungenkarzinome können in zentralen oder peripheren Lungenbereichen vorkommen. Seltener kommen diffus infiltrierende Formen vor, bei denen die Tumormasse nicht klar

vom ursprünglichen Lungengewebe abzugrenzen ist. Als Sonderform ist der sogenannte Pancoast-Tumor, der am Lungenapex lokalisiert ist und daher einige Besonderheiten in der Symptomatik aufweist, zu nennen (Glassman und Hyman 2013).

Histologisch werden nach WHO die primären Lungentumore wie in Abbildung 1 dargestellt in zwei übergeordnete Entitäten unterteilt (Travis et al. 2015). Dies sind zum einen die kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLC) mit einem Anteil von 15 %. Die zweite Gruppe sind die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), die mit 85 % aller Lungentumore den weitaus größten Anteil ausmachen (Thai et al. 2021). Auch Mischtypen der beiden Entitäten können vorkommen. Die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome lassen sich wiederum in weitere histologische Subtypen unterteilen. Mit einem Anteil von ca. 40 % aller Lungentumorsubtypen und steigender Inzidenz in den letzten Jahren sind Adenokarzinome der häufigste histologische Typ primärer Lungentumore (Hutchinson et al. 2019). Bei Frauen treten sie häufiger auf als bei Männern und machen einen Anteil von 46,1 % unter allen Lungentumoren der Frau aus. Mit 36,6 % aller Lungentumore ist das Adenokarzinom auch der am häufigsten vorkommende histologische Typ bei Männern (Kraywinkel und Schönfeld 2018). Eine Besonderheit ist, dass dieser Typ insbesondere bei Nicht-Rauchern vorkommt (Dubin und Griffin 2020). Die zweithäufigste histologische Tumorart ist das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 20 % unter allen Lungenkarzinomen, während großzellige Karzinome selten sind (Zheng 2016). Weitere seltene Karzinomarten sind zum Beispiel das adenosquamöse Karzinom, das eine Kombination aus Adeno- und Plattenepithelkarzinom ist, Bronchialdrüsenkarzinom und die Karzinoide (Travis et al. 2015).

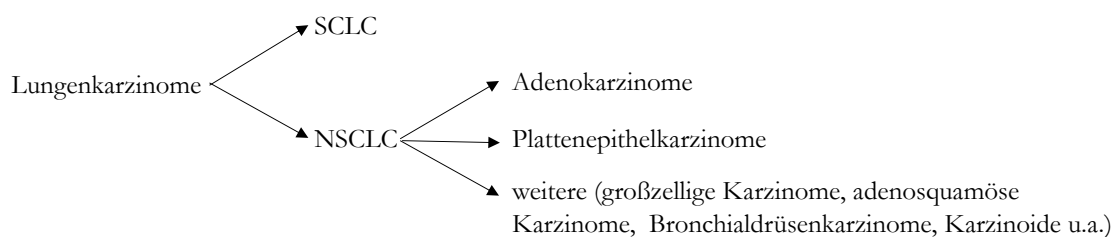


Abbildung 1: histologische Klassifikation von Lungenkarzinomen

Die Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms stammen von neuroendokrinen Zellen der Bronchialschleimhaut ab (Yin et al. 2022). SCLC liegen meistens zentral nahe der Lungenhili und umgeben die Haupt- und Segmentbronchien (Zheng 2016). Gekennzeichnet durch ihr schnelles Wachstum und frühzeitige Metastasierung handelt es sich um eine sehr aggressive Tumorart (Wang et al. 2022). Adenokarzinome sind histologisch an einer drüsigen Differenzierung und Schleimbildung zu erkennen (Mairinger 2019). Je nach Grad der Differenzierung der Tumorzellen kann das Wachstum unter anderem in lepidisch, azinös und solide unterteilt werden (Kagimoto et al. 2020). Meistens liegen Adenokarzinome peripher im Lungengewebe (Zheng 2016). Die Tumorzellen der Plattenepithelkarzinome

stammen von den Zellen des Bronchialepithels ab (Batouty et al. 2022). Sie bilden Epithelkomplexe, welche sich histologisch oft als zwiebelschalenartige Erscheinungen darstellen (Barta et al. 2019). Plattenepithelkarzinome liegen häufig zentral, da sie oftmals im Bereich der Haupt- und Segmentbronchien entstehen (Zheng 2016).

1.4 Klinische Erscheinung

In anfänglichen Stadien führen Lungentumore selten zu klinischen Beschwerden. Bei Diagnosestellung ist die Mehrheit der Patienten symptomatisch und der Tumor lokal fortgeschritten oder bereits metastasiert (Pelosi et al. 2010). Neben der allgemeinen B-Symptomatik aus Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, können weitere Symptome auftreten, die auf eine Pathologie in der Lunge deuten (Dubin und Griffin 2020). Zu diesen Symptomen zählen neu aufgetretener Husten oder die Zunahme eines bekannten chronischen Hustens, ein Auswurf, der zum Teil blutig sein kann, sowie Dyspnoe (Shim et al. 2014). Weitere Anzeichen sind therapierefraktäre Atemwegsinfektionen oder rezidivierende Pneumonien (Panunzio und Sartori 2020). Durch das unspezifische Erscheinungsbild der Lungentumore lassen sich die einzelnen histologischen Subtypen klinisch nicht voneinander unterscheiden. Der Pancoast-Tumor als Sonderform geht mit dem Horner-Syndrom aus Ptosis, Miosis und Enophthalmus einher, verursacht durch eine Schädigung eines sympathischen Ganglions im Halsbereich (Glassman und Hyman 2013). Lungenkarzinome metastasieren frühzeitig lymphogen in die regionären Lymphknoten und hämatogen bevorzugt in Nebennieren, die Leber, das Gehirn und Knochen (Wood et al. 2014). Durch die Metastasen können weitere organspezifische weitere Symptome wie beispielsweise Knochenschmerzen auftreten (Collins et al. 2007).

1.5 Therapie von Lungentumoren

Die individuellen Therapieoptionen von Lungenkarzinomen basieren auf den drei Säulen chirurgischen Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie (Lemjabbar-Alaoui et al. 2015). Für die NSCLC werden die konventionellen Therapieansätze durch neue zielgerichtete Medikamente ergänzt, die spezifisch gegen einzelne Proteine oder Signalwege der Tumorzellen wirken (Naylor et al. 2016).

Die Entscheidung über eine geeignete Therapie wird durch tumor- und patientenassoziierte Faktoren beeinflusst (Collins et al. 2007). Zusätzlich zu der Unterscheidung des Tumors zwischen kleinzellig oder nicht-kleinzellig, Adeno- oder Plattenepithelkarzinom fließt die TNM-Klassifikation der UICC (Union für International Cancer Control), die unter 1.6 näher erläutert wird, in die Entscheidung ein. Basierend auf der TNM-Klassifikation werden die Tumore den Stadien I bis IV zugeordnet (Batouty et al. 2022). Für jedes Stadium sind unterschiedliche Therapieempfehlungen definiert (Alexander et al. 2020). Zusätzliche zielgerichtete Therapieoptionen ergeben sich zudem durch immunhistochemische und

molekulare Untersuchungen (Osmani et al. 2018). Somit sollte auf Basis einer ausführlichen Diagnostik für jeden Patienten individuell über ein mögliches therapeutisches Vorgehen mit assoziierten Vor- und Nachteilen entschieden werden (Lemjabbar-Alaoui et al. 2015).

1.5.1 Konventionelle Therapieregime

Die chirurgische Resektion stellt einen möglichen kurativen Therapieansatz dar (Felip et al. 2021). Je nach technischen, tumor- und patientenbedingten Möglichkeiten wird der Tumor teilweise oder im Gesamten entfernt. Die Resektionsgrenzen können sich dabei an den anatomischen Lungengrenzen orientieren oder bei der sogenannten atypischen Resektion nur den Tumor umfassen (Lang-Lazdunski 2013). Begleitend zu der Resektion des Tumors wird abhängig vom Stadium und der Ausbreitung eine Lymphknotendissektion durchgeführt (Watanabe 2014).

Die Radiotherapie kann als Alternative oder Ergänzung zur chirurgischen Resektion durchgeführt werden. Durch den Einsatz hoher Dosen ionisierender Strahlung, die gebündelt auf das Tumorareal fokussiert werden, wird das Wachstum der Tumorzellen unterbrochen oder die Zellen selbst abgetötet (Fabian et al. 2022). Die Radiotherapie kommt zum Einsatz, wenn der Tumor nicht operabel ist oder eine Operation für den Patienten nicht vertretbar ist (Vinod und Hau 2020). Zusätzlich kann abhängig von Tumorage und Lymphknotenbeteiligung die Brustwand oder das Mediastinum im Anschluss an die chirurgische Resektion bestrahlt werden (Valladares et al. 2021). Als Besonderheit wird bei den SCLC der Schädel prophylaktisch bestrahlt, um das Risiko zerebraler Metastasen zu minimieren (Wang et al. 2019).

Die Chemotherapie als dritte Säule in der konventionellen Tumorbehandlung kommt in fast jedem Stadium der Lungentumore zum Einsatz, sofern sie vom Patienten vertragen und toleriert wird (Collins et al. 2007). In der Regel handelt es sich um Cisplatin-basierte Therapien (Gandhi et al. 2018). Cisplatin gehört als Zytostatikum zu der Gruppe der Alkylanzien und führt zu schwer reparierbaren Intra-Strang-Quervernetzungen der DNA. Die Replikation der Zelle wird dadurch gehemmt und durch die Strukturstörung der DNA kommt es zu einem Funktionsausfall in der Zelle, der letztlich zum Zelluntergang führt (Tchounwou et al. 2021). Die Wirkung von Cisplatin und anderer Zytostatika ist allerdings nicht nur auf Tumorzellen begrenzt, sondern führt auch in gesunden Zellen zu Reaktionen. Hieraus ergeben sich für Cisplatin häufige und zum Teil starke Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, dosislimitierende Nierenschäden und Neurotoxizität (Aldossary 2019). In der Therapie des Lungenkarzinoms wird Cisplatin abhängig vom jeweiligen Tumorstadium in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt (Valladares et al. 2021). Adjuvant erfolgt die Chemotherapie im Anschluss an eine chirurgische Resektion. Als kombinierte Radiochemotherapie kann sie aber auch eine primäre Therapieoption als Alternative zu einer Operation darstellen (Lemjabbar-Alaoui et al. 2015).

1.5.2 Neuere Therapieformen der NSCLC

Mit fortschreitenden Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Lungenkarzinome und hierunter insbesondere der NSCLC konnten Signalwege und Proteine identifiziert werden, die das Überleben und Wachstum der Tumore begünstigen. Die sogenannte Targeted Therapy ist eine Möglichkeit in der NSCLC-Behandlung zielgerichtet in solche Signalwege einzugreifen und Proteine zu beeinflussen (Naylor et al. 2016). Hierzu zählen die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), welche die Signaltransduktion hemmen, die durch zytoplasmatische oder membranständige Tyrosinkinasen vermittelt werden. Zu den Tyrosinkinasen mit therapeutischer Relevanz gehören beispielsweise EGFR, ALK, ROS, NTRK und RET (Ettinger et al. 2022). Voraussetzung für die Anwendung zielgerichteter Tyrosinkinase-Inhibitoren und deren Therapieerfolg ist der immunhistochemische Nachweis über das Vorhandensein entsprechender Tyrosinkinasen und molekularpathologische Diagnostik hinsichtlich genetischer Aberrationen in den Tumorzellen (Osmani et al. 2018). Bei Nachweis therapierbarer genetischer Veränderungen können TKI hauptsächlich in fortgeschrittenen Stadien in Addition zu einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden (Chan und Smith 2020). Das Nebenwirkungsspektrum ist individuell für den jeweilig unterbrochenen Signalweg, in der Regel ist die Verträglichkeit denen der konventionellen Zytostatika überlegen (Naylor et al. 2016).

Immunecheckpoint-Inhibitoren (ICI) stellen als monoklonale Antikörper eine weitere Therapieoption von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen dar (Brahmer et al. 2012). Sie verhindern die Immunevasion des Tumors, sodass das körpereigene Immunsystem Tumorzellen erkennt und angreifen kann. Für Adeno- und Plattenepithelkarzinome der Lunge ist das Transmembranprotein *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) auf den Tumorzellen und der Rezeptor PD-1 auf Lymphozyten und Makrophagen von klinisch-therapeutischer Bedeutung. Der PD-Ligand 1 bindet an seinen Rezeptor auf Immunzellen, insbesondere T-Lymphozyten. Durch die Interaktion, den sogenannte Checkpoint, werden die Proliferation, Zytokinproduktion und zytotoxische Aktivität der T-Zelle gehemmt und die Zellen gehen in die Apoptose („*programmed cell death*“) (Liu et al. 2022). Von manchen Tumoren wird PD-L1 überexprimiert und die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems, das auch entartete Zellen erkennt, wird verhindert (Naylor et al. 2016). Durch Immunecheckpoint-Inhibitoren, die entweder an PD-L1 oder seinen Rezeptor PD-1 binden, wird die Evasion der Tumorzellen unterbunden und eine Abwehrreaktion des Körpers hervorgerufen (Chan und Smith 2020). Atezolizumab und Durvalumab sind beispielsweise Medikamente, die sich gegen den PD-L1 richten, als Beispiel für einen Inhibitor von PD-1 sind Pembrolizumab oder Nivolumab zu nennen (Liu et al. 2022).

Die Entscheidung, ob ein Immunecheckpoint-Inhibitor in der Therapie eingesetzt wird, ist abhängig von Tumorstadium, dem immunhistochemisch ermittelten PD-L1-Status, welcher unter 2.4 genauer definiert wird, und den molekularpathologischen Ergebnissen. Die IMpower010-Studie von Felip et al. (2021) untersuchte die Wirksamkeit von Atezolizumab

gegenüber Best Supportive Care nach adjuvanter Chemotherapie bei Patienten nach einer kompletten Tumorresektion. Einen Vorteil hinsichtlich krankheitsfreien Überlebens zeigte der Immuncheckpoint-Inhibitor gegenüber Best Supportive Care ab einem TPS (Tumor Proportion Score) von $\geq 1\%$ (Felip et al. 2021). Dieses Ergebnis war deutlicher, wenn der TPS $> 50\%$ lag, sodass Atezolizumab für diese Indikation eingesetzt werden sollte. Im inoperablen Stadium III gilt im Anschluss an eine Chemoradiotherapie der Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab als derzeitiger Standard in der Therapie der NSCLC (Paz-Ares et al. 2020). Bei Patienten ohne Krankheitsprogression nach Platin-basierter Chemoradiotherapie im Stadium III und bei einem TPS $\geq 1\%$ zeigte die PACIFIC-Studie Vorteile von Durvalumab gegenüber Placebo im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben (Antonia et al. 2018). Auch in Stadium IV wird die Therapieentscheidung vom Rezeptorstatus und molekularpathologischen Ergebnissen beeinflusst. Liegen keine therapeutisch adressierbaren genetischen Aberrationen der Tyrosinkinasen vor, können Immuncheckpoint-Inhibitoren als first-line Therapie bei jedem Patienten eingesetzt werden (Rittmeyer et al. 2021). Bei einem TPS $\geq 50\%$ ist eine ICI-Monotherapie der konventionellen Chemotherapie hinsichtlich Progressionsfreiem- und Gesamtüberleben überlegen (Reck et al. 2016). Bei bereits metastasierten NSCLC gilt Pembrolizumab bei einem TPS $\geq 50\%$ inzwischen als Erstlinientherapie (Herbst et al. 2020). In Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie kann dieser Immuncheckpoint-Inhibitor bei einem TPS $< 50\%$ oder PD-L1-unabhängig den therapeutische Outcome verbessern (Gandhi et al. 2018).

Die Nebenwirkungen der ICIs ergeben sich vor allem durch die Aktivierungen des Immunsystems und ähneln Autoimmunerkrankungen. Bevorzugt sind hier die Haut, der Gastrointestinaltrakt, die Leber und endokrine Organe betroffen (Doroshov et al. 2019). Im Vergleich zu klassischen Zytostatika ist das Ausmaß der Nebenwirkungen durch Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich geringer (Schiwitz et al. 2019). Da eine hohe PD-L1-Expression mit einem stärkeren Ansprechen auf die Therapie assoziiert ist, ist eine prätherapeutische Quantifizierung des PD-L1-Status von prognostischem Wert (Borghaei et al. 2015).

1.6 Pathologische Diagnostik

Sowohl für die Tumorprognose als auch für tumorspezifische Therapien bildet eine exakte Beschreibung des Lungentumors hinsichtlich histologischen Subtyps, nodaler Ausbreitung und exprimierter und ggf. auch veränderter Proteine die Grundlage (Reinmuth et al. 2018). Die pathologische Untersuchung findet am Tumorgewebe selbst statt. Mögliche Techniken für die Entnahme von Gewebeproben sind beispielsweise Nadelaspirationen über transthorakale oder endobronchiale Zugänge oder chirurgische Verfahren (Nooreldeen und Bach 2021). Der erste Schritt in der pathologischen Diagnostik ist die visuelle mikroskopische Evaluation, um Aussagen über die Histomorphologie treffen und eine

Einteilung in SCLC, NSCLC und andere Histologien vornehmen zu können (Pelosi et al. 2010). Beschrieben werden die entartete Zellart, der Grad der Differenzierung der Tumorzellen und deren lokale Invasionstiefe (Ha und Roh 2013). Zusätzlich können Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (Sun et al. 2022). Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchung von Tumorgewebe und Lymphknoten sowie der klinischen und apparativen Diagnostik kann ein Lungentumor nun klassifiziert und in ein Stadium eingeteilt werden. Das wichtigste System für die Tumorklassifikation ist das TNM-System der UICC. Das T-Stadium beschreibt die Größe und lokale Ausdehnung des Tumors. Das N-Stadium gibt Auskunft über die Anzahl und Lage von infiltrierten Lymphknoten und durch das M-Stadium wird das Auftreten von Fernmetasen abgebildet (Nooreldeen und Bach 2021). Weitere Klassifikations-Kriterien sind die Infiltration von Lymphbahnen, Gefäßen und dem Gewebe, welches Nerven umgibt (Matsumura et al. 2014). Nach Operationen kann weiterhin durch den R-Status definiert werden, ob und wie viel Resttumorgewebe noch vorhanden ist. Über das TNM-System kann der Tumor in ein Stadium eingeteilt werden, das Auswirkungen auf die Prognose und Therapie hat (Okamoto et al. 2021).

1.6.1 Immunhistochemische Einteilung

Durch immunhistochemische Untersuchungen im Anschluss an die Histopathologie können die Tumore noch präziser klassifiziert werden. Die Gewebeproben werden hierfür mit farbgebenden spezifischen Antikörpern, die an die zu untersuchenden Proteine der Tumorzellen binden, angefärbt (Cizkova et al. 2021). Das Färbemuster lässt eine Zuordnung zu einem Zelltyp zu, selbst wenn dieser histopathologisch nicht mehr identifiziert werden kann (Fawad et al. 2019).

Um ein SCLC zu diagnostizieren, werden die neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin A und CD56 analysiert (Raso et al. 2021). Der Proliferationsmarker Ki67 unterstützt die Abgrenzung der kleinzelligen Lungenkarzinome gegenüber anderen, histomorphologisch ähnlichen Tumoren (Wagner und Buettner 2020). Adenokarzinome der Lunge werden durch Färbung des nukleär gelegenen Transkriptionsfaktors TTF-1 und der Protease Napsin A diagnostiziert. Mit abnehmender Differenzierung der Tumorzellen sinkt die Expression dieser Tumormarker, sodass Färbereaktionen negativ ausfallen können (Osmani et al. 2018). Als Teil des Zytoskeletts klassifizieren vor allem die Zytokeratine CK 5/6 und die Transkriptionsfaktoren p40 und p63 die Plattenepithelkarzinome der Lunge (Montezuma et al. 2013). Für die Differenzierung möglicher Metastasen gibt es weitere Proteine, welche auf das Ursprungsgewebe hinweisen können (Wagner und Buettner 2020). Die Stärke der Expression von Proteinen wird über immunhistochemische Färbungen sichtbar. Es lassen sich Biomarker darstellen, die für die NSCLC als Zielstrukturen gerichteter Therapien prognostisch und therapeutisch relevant sein können (Osmani et al. 2018). Zu diesen Proteinen gehören die Tyrosinkinase ALK, ROS1 und NTRK, die durch pathologische Umlagerung und Fusion übermäßig aktiviert sind, bestimmte Signalwege und

so das Tumorwachstum steigern (Schildhaus 2020). In fortgeschrittenen Tumorstadien der NSCLC sollte zudem das Oberflächenprotein PD-L1 immunhistochemisch nachgewiesen und seine Expression quantifiziert werden, da es für die bereits genannte Immuntherapie von prognostischer Relevanz ist (Wagner und Buettner 2020). Je nach positiv gewerteter Zellpopulation und Bezugsgröße kann der PD-L1-Status durch drei verschiedene Werte, die unter 2.4 näher definiert sind, quantifiziert werden.

1.6.2 Diagnostische Herausforderungen

Nach heutigem Stand sind präzise Angaben über molekularer Biomarker, den Rezeptorstatus eines Tumors sowie über genetische Veränderungen der Tumorzellen nur nach pathologischer Aufarbeitung und immunhistochemischer sowie molekularpathologischer Diagnostik möglich (Liam et al. 2020). Sowohl für die Einschätzung der Prognose, die individuelle Therapieplanung und das Ansprechen auf eine solche sind also Biopsien oder chirurgische Resektate des Lungentumors notwendig. Hieraus ergeben sich diagnostische Herausforderungen: Zum einen sind Tumorbiopsien technisch nicht immer umsetzbar, beispielsweise durch eine schlecht zugängliche oder kritische Tumorlokalisation (Tomasik et al. 2023). Weiterhin sind die Risiken für Komplikationen einer Operation oder Nadelbiopsie zu beachten, die nicht für alle Patienten vertretbar sind. Mögliche Komplikationen sind unter anderem Blutungen, ein Pneumothorax oder Infektionen (Vicidomini et al. 2020). Eine weitere Limitation in der pathologischen Untersuchung von Gewebeproben ist die inhärente Heterogenität der Tumore (de Sousa und Carvalho 2018). Sie schränkt die pathologischen Möglichkeiten ein, präzise Vorhersagen über das Vorhandensein spezifischer Zielmoleküle oder Mutationen treffen zu können. Bei einer Nadelbiopsie wird zwar unter bildgebender Kontrolle ein auffälliger Bereich aufgesucht und punktiert, dennoch ist es möglich, dass die Probe keine Tumorzellen oder einen für den Gesamttumor nicht repräsentativen Tumorbereich enthält (Osmani et al. 2018). Eine Therapie, die auf Grundlage der pathologischen Ergebnisse der einzelnen Probe eingeleitet wird, kann also einen weniger positiven Einfluss auf die Tumorentwicklung haben als vorhergesagt worden ist (Lim und Ma 2019). Umgekehrt können nach pathologischer Diagnostik auch wichtige zielgerichtete Therapien nicht begonnen werden, obwohl ein Großteil der Tumorzellen auf diese Wirkstoffe ansprechen würde. Im Zweifelsfall muss also eine weitere Punktion des Tumors stattfinden, was wiederum Risiken für den Patienten aufweist und dessen Compliance mindert (Osmani et al. 2018).

1.7 Apparative Diagnostik

Die apparative Diagnostik stellt eine Ergänzung zu den pathologischen Untersuchungen dar. Kommt es durch die klinische Symptomatik und Untersuchung zum Verdacht auf ein Lungenkarzinom, schließen sich weitere apparative Untersuchungen zur bildhaften Darstellung des Tumors an (Gridelli et al. 2015; Panunzio und Sartori 2020). Hinweise auf

Raumforderungen der Lunge können bereits durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax festgestellt werden (Shim et al. 2014). Die Computertomographie (CT) des Thorax bietet heutzutage die effektivste Methode in der Diagnostik von Lungenkarzinomen und enthält detaillierte Informationen über die Lage und Größe des Tumors (Thakur et al. 2020). Weiterhin können Lymphknotenstationen untersucht und durch CT-Aufnahmen des Abdomens Aussagen über mögliche Infiltrationen durch den Tumor sowie Metastasen getroffen werden (Ambrosini et al. 2012). Ein wesentlicher Teil der Diagnosestellung bei Lungenkarzinomen stützt sich somit auf die CT-Bildgebung. Durch Kombination der Computertomographie mit der Positronen-Emissions-Tomographie werden Stoffwechselvorgänge sichtbar, welche die Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen und Detektion möglicher Metastasen unterstützen (Groheux et al. 2016). Zum Teil sind in der weiterführenden Diagnostik die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Skelettszintigraphie indiziert. Das MRT dient insbesondere der Darstellung möglicher Hirnmetastasen und weist verglichen mit der CT eine höhere Sensitivität auf bei Beteiligung von Thoraxwand, Plexus und Mediastinum (Khalil et al. 2016). Die Skelettszintigraphie ist hilfreich in der Darstellung von Knochenmetastasen (McDougall 1979). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein wichtiger Teil der aktuellen Diagnostik von Lungenkarzinomen auf computertomografischen Untersuchungen beruht. Durch den zunehmenden Einsatz künstlicher Intelligenzen, die Daten von Lungentumoren auf CT-Bildern analysieren und so detaillierte Aussagen über die Tumorbiologie vorhersagen, wird dieser Art der Diagnostik zusätzlich relevant (Avanzo et al. 2020). In den folgenden Abschnitten soll daher auf die technischen Grundzüge der CT eingegangen und bildmorphologische Charakteristika von Lungenkarzinomen auf CT-Schnittbildern beschrieben werden.

1.7.1 Computertomographie

Röntgenaufnahmen ergeben zweidimensionale Darstellungen von Körpern und entstehen durch Abschwächung von Röntgenstrahlen durch die durchleuchteten Strukturen (Ludwig et al. 2019). Um einen detaillierten dreidimensionalen Einblick von Körperregionen und Organen zu erhalten, wird in der klinischen Diagnostik oftmals eine Computertomographie durchgeführt. Diese Untersuchung beruht auf Röntgenstrahlen, die den darzustellenden Körper durchleuchten und durch ihn abgeschwächt auf einen gegenüberliegenden Detektor auftreffen. Im Gegensatz zu sogenannten konventionellen Röntgenverfahren sendet und detektiert bei der CT eine um den Körper rotierende Röntgenröhre und Detektorelemente die Strahlung. Jedes Signal entspricht einem Volumenelement, einem sogenannten Voxel (3-dimensionales Pixel). Aus der Summe aller Voxel rekonstruiert der Computer dann die dreidimensionale Darstellung (Seeram 2018). Die verschiedenen Graustufen der auf den CT-Bildern abgebildeten Organe und Strukturen ergeben sich aufgrund ihrer unterschiedlich starken Abschwächung der Röntgenstrahlung (Razi et al. 2014). Jedes Voxel erhält einen bestimmten Schwächungswert, der bei der Rekonstruktion durch den Computer in eine

Graustufe umgewandelt wird. Differenziert werden diese Graustufen durch die sogenannte Hounsfield-Einheit (HE). Definitionsgemäß entspricht Wasser einer Hounsfield-Einheit von 0, Luft erhält den Wert -1000 HE (Kennedy et al. 2018). Positive HE-Werte werden auf den CT-Bildern heller dargestellt, die entsprechenden Gewebe absorbieren die Röntgenstrahlen stärker als Wasser (DenOtter und Schubert 2023). Hypodense Gewebe hingegen erscheinen in einem dunkleren Grauton und die Hounsfield-Einheit ist negativ. So können mehrere tausend Graustufen wiedergegeben werden. Zusätzlich zu einer nativen CT-Aufnahme ist in einigen Fällen die Applikation von Kontrastmittel indiziert. Durch meist Iod-haltiges Kontrastmittel wird die Darstellung von Organen und Geweben optimiert (Currie 2019). Nach intravenöser Applikation verteilt sich das Kontrastmittel im Blutkreislauf und erreicht in zeitlicher Reihenfolge über den rechten Vorhof den Truncus pulmonalis und die Aorta, über welche die Verteilung im gesamten Körper erfolgt. Abhängig ist die Geschwindigkeit der Zirkulation unter anderem von Faktoren wie dem Herz-Zeit-Volumen arteriellen sowie venösen Gefäßverhältnissen, sodass die Zeit zwischen Kontrastmittelinjektion und Initiierung des CT-Scans interindividuell variieren kann (Brüning et al. 2006).

Die vom CT-Scanner detektierten Signale werden an einen Computer übermittelt, der mithilfe verschiedener Rekonstruktionsparameter bildhafte Darstellungen der untersuchten Objekte erstellt (Seeram 2018). Für die Bildbetrachtung werden aus dem dreidimensionalen Datensatz Schnittbilder aus drei verschiedenen Blickwinkeln errechnet. Daraus entstehen die transversale, die sagittale und die frontale Ebene (Azhari et al. 2020). Ein weiterer Parameter für die Bildrekonstruktion ist die Schichtdicke. Diese gibt an, über einen wie dicken Bereich im Körper ein Schnittbild Informationen enthält. Mittels Algorithmus mit unterschiedlichem Kernel werden die CT-Datensätze zu Bildern rekonstruiert. Der Faltungs-Kernel gibt an, wie stark die Kanten auf den Bildern geglättet werden sollen und wie scharf das daraus resultierende Bild erscheint (Shafiq-ul-Hassan et al. 2018).

1.7.2 Lungenkarzinome in der CT

Physiologisch erscheint die Lunge auf Röntgenbildern sowie auf CT-Bildern aufgrund des hohen Luftanteils dunkelgrau bis schwarz. Entlang der Gefäßverläufe und an Stellen, an denen vermehrt Lungengewebe vorhanden ist, werden die Röntgenstrahlen stärker geschwächt und sie erscheinen daher heller (Penha et al. 2020). Auch Lungentumore schwächen durch die vermehrte Zelldichte die Röntgenstrahlen und sind oftmals als Hyperdensität auffällig in der Bildgebung (Batouty et al. 2022). Insgesamt ist ihr Erscheinungsbild allerdings sehr heterogen (Halder et al. 2020). Morphologisch unterscheiden sich nicht nur die unterschiedlichen Tumorsubtypen voneinander, sondern auch innerhalb eines Subtyps können verschiedene bildmorphologische Charakteristika auf den CT-Bildern auffallen (Gharraf et al. 2020). Neben Größe und Lage unterscheiden sich Lungentumore auch in ihrer Form. Bei einem Tumordurchmesser von unter 3 cm spricht man von einem Rundherd, von einer Raumforderung bei einem Tumordurchmesser von

über 3 cm (Hansell et al. 2008). Weitere Unterschiede ergeben sich durch die Ränder des Tumors, die etwa klar vom Lungengewebe abgegrenzt werden können, Spikulae aufweisen oder diffus in das Lungengewebe übergehen können (Pascoe et al. 2018). Intratumorale Dichteunterschiede, Nekrosen und Hohlräume sind weitere mögliche Merkmale von Lungenkarzinomen (Chu et al. 2019). Rückschlüsse auf die Malignität können nicht nur durch diese morphologischen Charakteristika, sondern auch durch den Einsatz von Kontrastmittel und dessen Aufnahmeverhalten in die Lungenherde unterstützt werden (Harders et al. 2014).

Die bisher genannten Kriterien können in bestimmter Ausprägung Hinweise auf das Vorliegen eines bestimmten histologischen Subtyps geben. So finden sich zum Beispiel bei Plattenepithelkarzinomen häufiger zentrale Kavernen als bei anderen Entitäten (Gharraf et al. 2020). Adenokarzinome erscheinen mit einer geringeren Dichte und erwecken den Eindruck einer matten Scheibe (Sucony et al. 2021). Seltener können sie auch als pneumonieähnliche Verschattung auffallen (Pascoe et al. 2018). Unterstützend in der Differenzierung ist die Tumorlokalisation. Kleinzellige und Plattenepithelkarzinome fallen als eher zentral liegende Läsionen auf. Adenokarzinome und großzellige Tumore sind meist peripher gelegen (Panunzio und Sartori 2020). Diese Kriterien dienen als Anhaltspunkte in der Diagnostik der Lungentumore und sind hilfreich in der Abgrenzung zu benignen Prozessen und der verschiedenen Tumorsubtypen untereinander. Dennoch ist eine pathologische Aufarbeitung einer Gewebeprobe für die exakte histologische Diagnose des Lungenkarzinoms obligat (Utada et al. 2019).

1.8 Künstliche Intelligenz in der Diagnostik

Mit technischen Weiterentwicklungen in der Generierung, Verarbeitung und Speicherung von Daten entwickelt sich auch die Medizin zunehmend zu einem digitalen Bereich der Wissenschaft. Auch die Diagnostik und Bildverarbeitung basiert heutzutage zunehmend auf digitalen Daten und setzt vermehrt auf den Einsatz Künstlicher Intelligenz (KI) als ein Teilgebiet der Informatik (Larentzakis und Lygeros 2021). Der Grundstein der KI wurde bereits im Jahr 1950 durch Alan Turing gelegt und basiert auf der Kombination von Wissensdatenbanken und mathematischen Formeln bzw. Algorithmen (Amisha et al. 2019). Seit der Einführung von KI in die Medizin in den 70er Jahren steigt der Einsatz automatischer Bildanalysen und eigenständiger Informationsverarbeitung durch Computerbasierte Programme kontinuierlich an und unterliegt einer stetigen Weiterentwicklung (Kaul et al. 2020).

Das Machine Learning (ML) stellt einen Teilbereich der Künstlichen Intelligenz dar und beschreibt das automatische Erkennen von Mustern und Zusammenhängen ohne vorangegangene Programmierung des IT-Systems (Muñoz 2012). Das Prinzip von ML beruht auf dem Trainieren eines Modells anhand bekannter Daten und bekannter Zielvariablen (Erickson et al. 2017). Die eingegeben Daten werden in einen dynamischen

Lernprozess eingebunden mit dem Ziel, einen auf die Zielvariable optimal angepassten ML-Algorithmus zu konfigurieren. Anhand dieses optimierten Modells kann die Künstliche Intelligenz neue und unbekannte Daten bewerten und Vorhersagen treffen (ebd.). Die ML-Modelle können unterschiedliche Architekturen aufweisen und unterscheiden sich dadurch in ihrem Entscheidungsprozess (Uddin et al. 2019).

Neben der Anwendung von Künstlicher Intelligenz und Machine Learning im Alltag, in Wirtschafts- oder Naturwissenschaften nimmt auch der Einsatz dieser Technologie in der Medizin kontinuierlich zu (Mintz und Brodie 2019). Durch die zunehmende Menge und Komplexität medizinischer Daten steigt die Anforderung an IT-Systeme, durch automatische Lernprozesse komplexe Informationen zu verarbeiten. Insbesondere im Bereich der Radiologie hat die Künstliche Intelligenz das Potenzial, die Diagnostik zu standardisieren und optimieren (Piotrowski und Siegel 2021). Computersysteme können bildmorphologische Daten extrahieren und Merkmale erfassen, die von einem menschlichen Betrachter nicht wahrgenommen werden können. Mit der automatischen Verarbeitung der extrahierten Informationen und Kombination mit bekannten Zielwerten wird eine präzise und schnelle Einordnung radiologischer Bilddaten durch ein ML-Modell ermöglicht (Handelman et al. 2018). Bezogen auf Lungenkarzinome konnten beispielsweise ML-Modelle basierend auf CT-Daten die zugrunde liegende Histologie und das Langzeitüberleben vorhergesagt von NSCLC-Patienten vorhersagen (Wu et al. 2016). Somit besteht die Hoffnung, dass KI-Verfahren die Diagnostik und Entscheidungsfindung von Lungentumor-Patienten unterstützen können. Inwieweit bildbasierte KI-Verfahren auch molekulare und genetische Veränderungen bei Lungentumoren vorhersagen können, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

1.9 Fragestellung

Lungentumoren sind aufgrund ihrer hohen Inzidenz und Mortalität eine klinisch relevante Tumorentität. Neue Therapieansätze für Patienten mit Lungentumoren haben sich in den letzten Jahren insbesondere durch die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren ergeben. Für den gezielten Einsatz dieser neuartigen Therapie sind jedoch aufwändige immunhistochemische Untersuchungen des PD-L1-Rezeptorstatus anhand von Tumorgewebe notwendig, welches bioptisch oder chirurgisch gewonnen werden muss. Die radiologische Schnittbildgebung mittels CT ist essenzieller Bestandteil in der Diagnostik von Lungentumoren, erlaubt jedoch bisher keine Abschätzung therapeutisch relevanter Rezeptorexpressionen. In diesem Kontext hat die vorliegende Arbeit das Ziel, die molekulargenetische Tumorexpression des therapeutisch relevanten PD-L-Rezeptors bereits anhand von prätherapeutischen CT-Aufnahmen zu klassifizieren. Hierfür sollen morphologische Aspekte von pulmonalen Adenokarzinomen in CT-Bilddaten mit der pathologisch ermittelten PD-L1-Expression auf Tumorzellen korreliert und auf Basis von KI-Verfahren zur Vorhersage der PD-L1-Expression trainiert werden.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit entstand als Teil des CancerScout Konsortiums. Dieses vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierte Projekt beruht auf einer Kooperation zwischen der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und der Firma Siemens Healthineers. Ziel des Projekts ist der Einsatz von Künstlicher Intelligenz bei der Diagnostik von Tumoren. In dem ersten Teil dieses Projekts als Kooperation des Instituts für Pathologie der UMG und Siemens Healthineers soll die molekulare Testung von Tumoren mittels Einsatzes von Künstlicher Intelligenz optimiert werden. In dem zweiten Teil des Projekts, der in der folgenden Arbeit beschrieben wird, wurde dieser Ansatz durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit dem Ziel erweitert, Künstliche Intelligenz in der Verknüpfung von Pathologie und Radiologie einzusetzen. Diese retrospektive Analyse erhielt vor Studienbeginn ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Antrag Nr. 24/4/20).

2.1 Speicherung und Umgang mit Daten

Die zentrale Verwaltung der Studiendaten erfolgte auf geschützten Rechnern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UMG, welche an das Patientennetzwerk angeschlossen sind. Zu Beginn des Projekts wurde eine Datenbank erstellt, in der jedem Patienten eine pathologische Studien-ID zur Pseudonymisierung zugeordnet wurde. Diese ID wurde während des gesamten Projekts nicht mehr verändert. Die Liste für die Pseudonymisierung verblieb nur auf den Rechnern der UMG und war im gesicherten Studienlaufwerk der UMG-Radiologie hinterlegt.

Weiterhin wurden in dem Hauptordner „CancerScout“ auf dem Studienlaufwerk Radiologie Unterordner angelegt, in denen nach der Segmentation die Bilder anonymisiert im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) gespeichert wurden. Die Beschriftung der Unterordner orientierte sich dabei an der radiologischen Studien-ID, welche für jede einzelne CT-Bildgebung separat angelegt wurde. In den Unterordnern wurden sowohl die CT-Bilder als auch das zugehörige Segmentations-Objekt gespeichert (s.u.). Damit die Daten weitergehend verwendet werden konnten, musste beim Export aus der Bearbeitungssoftware Syngo.Via eine Pseudonymisierung der Bildgebungen erfolgen. Dies wurde im Export-Tool der Software eingestellt, sodass sämtliche Identifikationsdaten des DICOM-Formats gelöscht und überschrieben wurden.

Für die weitere Verarbeitung der erhobenen Daten und gemeinsamen Analyse, wurden die Daten pseudonymisiert an Siemens Healthineers übertragen.

2.2 Patientenidentifikation

Im Rahmen des CancerScout Projekts wurden die für diese Arbeit genutzten klinischen und pathologischen Patientendaten durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) vordefiniert. In die Datenerhebung eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2021 eine chirurgische Resektion inklusive histologischer Untersuchung und Aufarbeitung ihrer Lungentumore mit der Erstdiagnose eines Adenokarzinoms erhielten. Für das Erstellen des ML-Modells und die anschließenden Auswertungen wurden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl eine entsprechende radiologische Bildgebung vorlag als auch eine pathologische Beurteilung der PD-L1-Expression.

2.3 Klinische Daten

Die Datenerhebung wurde über das UMG interne Patientennetzwerk auf geschützten Computern durchgeführt. Sämtliche erhobene klinische und pathologische Daten wurden über die Software Microsoft-Excel (Version 16.67, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) tabellarisch sortiert und verwaltet. Die enthaltenen Datenbank-Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: klinisch und pathologisch erhobene Daten

Parameter	Erklärung
Patient_ID	Zu Beginn wurde jedem Patienten durch das Institut für Pathologie eine separate Patienten-Identifikationsnummer zugeteilt. Diese blieb während des gesamten Projekts unverändert.
Rad_study_ID	Jede CT-Bildgebung erhielt eine eigene radiologische Identifikationsnummer. Unter dieser ID wurden die CT-Bildgebungen später abgespeichert.
Sex	Das Geschlecht wurde bei jedem Patienten dokumentiert.
Date_of_birth	Unter date_of_birth fand sich das Geburtsdatum des jeweiligen Patienten.
Path_date	Das path_date stellt das Datum dar, an dem die Gewebeprobe des jeweiligen Patienten pathologisch untersucht wurde.
pT_tumor_diameter	Hierunter wurde der pathologisch ermittelte Durchmesser des Tumors angegeben.

Parameter	Erklärung
pT	Das pT beschreibt das pathologische Tumorstadium. Größe und Ausdehnung des Tumors fließen in das Stadium ein.
Imaging_y_n	Unter dieser Spalte wurde erfasst, ob bei einem Patienten eine CT-Bildgebung vorhanden war, dies wurde mit „y“ notiert. Fanden sich bei einem Patienten keine Bildgebungen wurde dies mit „n“ dokumentiert.
Imaging_date	Das Datum, an dem die einzelne CT-Untersuchung stattgefunden hat, wurde erfasst und dokumentiert. Die Untersuchungen sollten stets nach dem Datum der Pathologie liegen.
Contrast_phase	Bei jeder CT-Bildgebung wurde die bei der CT-Untersuchung verwendete Kontrastmittelphase erhoben.
Number_of_nodules	Wie viele Lungenherde auf einer CT-Aufnahme segmentiert wurden.
Scanner	Das CT-Gerät, das für die jeweilige CT-Untersuchung verwendet wurde, wurde in einer separaten Spalte dokumentiert.
Comments	Freitext-Feld für Annotationen.

2.4 Pathologische Daten

Die pathologischen Untersuchungsergebnisse wurden durch das Institut für Pathologie der UMG beigesteuert. Jedes Präparat wurde mit Hämatoxylin-Eosin für eine Übersichtsdarstellung der Zellen gefärbt, um so die Diagnose eines Adenokarzinoms zu bestätigen. Für die Darstellung des PD-L1 wurde an den Präparaten zusätzlich eine immunhistochemische Färbung durchgeführt. Dokumentiert wurden für alle Tumore die drei Scores der PD-L1-Expression TPS, CPS und IC. Der Tumor Proportion Score (TPS) gibt das Verhältnis der PD-L1-positiven Tumorzellen zu allen vitalen Tumorzellen in Prozent an. Der Combined Positive Score (CPS) hingegen setzt sowohl die positiv gefärbten Tumor- als auch die Immunzellen Lymphozyten und Makrophagen in Bezug zu allen vitalen Tumorzellen. Der dritte Wert ist der Immune Cell Score (IC): Bei diesem werden Lymphozyten und Makrophagen, die eine positive Färbereaktion aufweisen und die im oder direkt um das Tumorgewebe liegen, auf das gesamte Tumorareal bezogen (Marletta et al. 2022) Im klinischen Alltag und bei der Definition von Schwellenwerten für den Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren wird am häufigsten der TPS ermittelt und stellt daher auch in der folgenden Arbeit die Grundlage der Auswertungen dar (Schildhaus 2018).

2.5 Identifikation der korrekten radiologischen Bildgebung

Für sämtliche unter 2.2 identifizierte Patienten wurden die internen radiologischen Datenbanken des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchsucht. Hierfür wurde das Langzeitarchiv des UMG PACS (Picture Archiving and Communications System; Universal Viewer, General Electric, Boston, MA, USA) über die Nutzeroberfläche der Software „Syngo.Via“ (Version VB60A, Siemens Healthineers, Erlangen) abgefragt. Diese Abfragen erfolgten sukzessive und individuell für jeden Patienten. Für das CancerScout Projekt und die radiologische Auswertung der Lungentumore wurden ausschließlich CT- oder Positronen-Emissions-Tomographie/CT-Bilder eingeschlossen, welche vor dem Datum der histologischen Untersuchung lagen und die den Lungentumor abbildeten. Somit wurde sichergestellt, dass die CT-Untersuchungen keine Veränderungen durch einen bioptischen oder chirurgischen Eingriff aufwiesen. Ausgeschlossen wurden sämtliche CT-Aufnahmen, auf denen der Lungentumor oder die Lunge selbst nicht vollständig abgebildet wurden.

Bei Patienten, die mehrere Bildgebungen vor ihrer Biopsie erhalten haben, wurden alle passenden CT-Untersuchungen in die Studie eingeschlossen. Dokumentiert wurden diese als separate Beobachtungen mit jeweils zugehöriger radiologischer Studien-ID. Auch CT-Untersuchungen desselben Patienten mit mehreren Kontrastmittelphasen wurden mit separaten radiologischen Studien-IDs versehen. Die Zuordnung multipler CT-Untersuchungen erfolgte durch die pathologische Studien-ID, welche bei allen Aufnahmen eines Patienten nicht geändert wurde.

Fanden sich im PACS zu einem durch die Pathologie eingeschlossenen Patienten keine Bildgebungen, die den Anforderungen des Projekts entsprachen, wurde dies in der Datenbank unter „imaging_y_n“ vermerkt.

2.6 Radiologische Metadaten

Die Computertomographie ist ein radiologisches Verfahren mit dem Ziel der dreidimensionalen Darstellung bestimmter Organe und Körperregionen. Die verschiedenen Körperstrukturen werden durch eine um den Körper rotierenden Röntgenröhre und einem der Röhre gegenüberliegenden Detektor erfasst. Mittels Computer lassen sich anschließend die so detektierten Strahlen anhand verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen in Bilder umwandeln. Um die Auswahl der CT-Bildgebungen möglichst einheitlich zu gestalten, lagen im Rahmen des CancerScout Projekts definierte Rekonstruktionskriterien vor.

In diesem Projekt wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl CT-Untersuchungen über einen großen Zeitraum verteilt als auch von unterschiedlichen Krankenhäusern erhalten haben. Hieraus resultierte eine große Heterogenität der verwendeten CT-Geräte. Um bei der folgenden Auswertung der CT-Bildgebungen mögliche Unterschiede herausfiltern zu können, wurde der verwendete CT-Scanner in der Datenbank für die jeweilige CT-

Bildgebung dokumentiert. Weitere Unterschiede der CT-Bildgebungen ergaben sich durch die Verwendung von Kontrastmittel während einiger CT-Untersuchungen. Je nach Kontrastierungsverhalten werden Kontrastmittelphasen unterschieden. Im Bereich des Thorax sind drei verschiedene Phasen definiert. In der früharteriellen Phase, die nach ca. 9 – 15 s eintritt, erscheint der Truncus pulmonalis kontrastiert. Das Kontrastmittel erreicht in der spärarteriellen Phase nach 15 – 22 s die Aorta und die Leber und andere parenchymatöse Organe wie beispielsweise die Lymphknoten in der (portal-) venösen Phase nach circa 70 s (Riemer 2022). In dieser Arbeit wurden sowohl die nativen Aufnahmen als auch alle drei Kontrastmittelphasen früh-arteriell, spät-arteriell und venös eingeschlossen und für jede CT-Untersuchung separat vermerkt.

Der Computer eines CT-Scanners rekonstruiert die detektierten Strahlen so, dass der Körper in den drei verschiedenen Ebenen transversal, sagittal und frontal dargestellt wird. Bei der Transversalebene, die auch axiale Ebene genannt wird, sind die Schnittbilder horizontal ausgerichtet und der Bildbetrachter schaut von kaudal auf den Patienten. Dadurch liegen Strukturen, die sich beim Patienten auf der rechten Körperseite befinden, auf der linken Bildseite. In der sagittalen Ansicht schaut der Bildbetrachter von der linken Seite auf die Schnittbilder, die senkrecht zur Transversalebene liegen. Für die Ansicht der Frontalebene werden die Schnittbilder des Patienten parallel zur Stirn angefertigt. Der Bildbetrachter schaut von vorne auf den Patienten. Für die vorliegende Auswertung wurden ausschließlich CT-Serien in der Transversalebene, oder auch axiale Ebene genannt, verwendet.

Jede räumliche Ebene setzt sich aus mehreren einzelnen Schnittbildern zusammen. Kleinere Schichtdicken der Schnittbilder bilden Strukturen detaillierter ab, weil weniger Daten eingeschlossen sind und übereinanderliegen (Fischbach et al. 2003). In der Medizin gängige Schichtdicken liegen zwischen 1 mm und 5 mm (Riemer 2022). In der vorliegenden Arbeit wurden möglichst kleine Schichtdicken von 1 mm oder kleiner ausgewählt. Bei CT-Untersuchungen, für die keine Rekonstruktion mit 1 mm vorlag, wurden 3 mm oder 5 mm Schichtdicken ausgewertet, um Informationen über den Patienten zu generieren. Diese Ausnahmen wurden dann in der Datenbank vermerkt.

Ein weiteres festgelegtes Kriterium für die Auswahl der korrekten CT-Serie war der sogenannte Faltungs-Kernel, mit dem ein CT-Bild rekonstruiert wurde. Der Kernel gibt an, wie stark die Kanten auf den CT-Aufnahmen geglättet werden und wie scharf das daraus resultierende Bild erscheint (Shafiq-ul-Hassan et al. 2018). Weiche Kernel mit niedriger B-Zahl werden für die Beurteilung von parenchymalen Strukturen wie Mediastinum oder Herz angewendet (Hoang-Thi et al. 2021). Das entsprechende Bild erscheint glatt und ruhig. Hohe oder harte Kernel hingegen führen durch wenig Kantenglättung zu einem gröberen Bildeindruck und mehr Rauschen (Vergalasova et al. 2020). Insbesondere für die Betrachtung von Lungengewebe oder Knochen werden CT-Aufnahmen mit hohem Kernel rekonstruiert (Hoang-Thi et al. 2021). Damit die auszuwertenden Daten so vergleichbar wie möglich sind,

wurde hier eine möglichst gleiche und niedrige B-Zahl als Kennwert des Kernels ausgewählt. Häufig war hier der Kernel als „B31“ oder auch als „Weichteil“/„Mediastinum“ benannt.

2.7 Segmentierung der Lungentumore

Nachdem die korrekte radiologische Bildgebung identifiziert und aus dem PACS in den Kurzzeitspeicher der Software „Syngo.Via“ heruntergeladen wurde, konnten die CT-Untersuchungen bearbeitet und segmentiert werden. Zuerst wurde der Patient und seine Bildgebung in „Syngo.Via“ über eine Suchmaske identifiziert und geöffnet. Nach den oben beschriebenen Kriterien wie Bilder der axialen Ebene, eine möglichst dünne Schichtdicke und dem Rekonstruktionsalgorithmus wurde die korrekte CT-Serie ausgewählt.

Der erste Schritt der Segmentation war das Aufsuchen des Tumors respektive mehrerer Tumore in den CT-Schnittbildern. Mittels Algorithmen des Syngo.Via-Tools „MM Radiomics Frontier“ wurde eine semi-automatisierte Segmentation der Lungentumore durchgeführt. Hierfür wurde zunächst der Lungentumor an zentraler Stelle markiert, woraufhin der Algorithmus auf Basis von CT-Dichtewerten und Kantenerkennungen einen ersten Vorschlag für die Segmentation erstellte. Diese vorläufige Segmentation wurde im nächsten Schritt manuell durch die Nutzerin angepasst, um eine exakte Lungentumorsegmentation zu erhalten. In Abbildung 2 sind drei Tumore unterschiedlicher Morphologie vor und nach semi-automatischer Segmentation dargestellt. Mehrere Lungentumore in derselben CT-Untersuchung wurden als einzelne Segmentationen gespeichert.

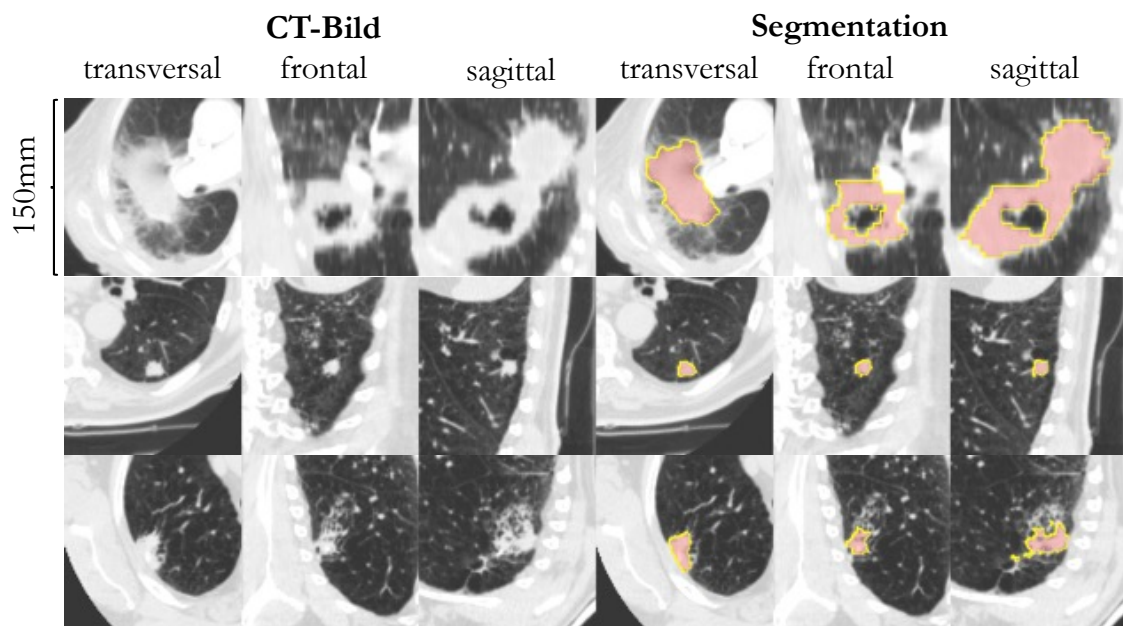


Abbildung 2: Ergebnis der semi-automatischen Segmentation. CT-Schnitte von drei Lungentumoren in transversaler, frontaler und sagittaler Ebenen vor (linke Seite) und nach semi-automatisierter Segmentation mit entsprechend eingezeichneter Maske (rechte Seite).

2.7.1 Kontrolle der Segmentation

Um die Lungentumore in den CT-Aufnahmen so exakt wie möglich zu segmentieren, wurden unklare Fälle, bei denen der Tumor nicht klar begrenzt oder von seiner Umgebung abgrenzbar war, vermerkt und im Anschluss besprochen. Bei Abweichungen zwischen der mündlich besprochenen Tumormasse anschließend im Konsens mit erfahrenen Radiologen segmentiert.

Zusätzlich fand eine randomisierte, unabhängige Kontrolle der Tumorsegmentationen durch einen zweiten Radiologen statt. Hierfür wurden, nach pT-Stadium sortiert, insgesamt 63 Tumore randomisiert ausgewählt und unabhängig erneut segmentiert. Die in zwei Sitzungen ermittelten volumetrischen Durchmesser wurden daraufhin miteinander verglichen und der jeweilige Dice-Score berechnet. Der Dice-Score gibt die Ähnlichkeit bzw. Überschneidung von zwei oder mehr Segmentationen an und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an (Oguz et al. 2018). Ein Dice-Score von 1 bedeutet eine perfekte Überschneidung der generierten Segmentationsmasken.

2.8 Bildanalyse und Radiomische Daten

Radiomics als Teilgebiet der medizinischen Bildverarbeitung beschäftigt sich mit der Extraktion großer Mengen quantitativer Merkmale auf radiologischen Bildern, um mehr und präzisere Informationen zu generieren (Lambin et al. 2012). Für die Bildanalyse der gespeicherten Segmentationen im DICOM-Format wurde PyRadiomics v.3.3.2, ein *open source python package*, verwendet. Das Programm extrahiert und quantifiziert große Mengen radiomischer Merkmale (*radiomic features*) aus medizinischen Bildgebungen automatisch (van Griethuysen et al. 2017). Die im Rahmen dieser Arbeit aus den Lungentumor-Segmentationen extrahierten radiomischen Merkmale umfassen die Tumorgröße und -form, aber auch die Textur der Tumore inklusive möglicher intratumoraler Heterogenität.

Die eingegebene CT-Bildgebung und Segmentationsmaske wurden für die Analyse auf eine isotrope Auflösung von 0,8 mm genormt. Im Anschluss wurden die radiomischen Merkmale basierend auf den Voxeln innerhalb der Tumormasken berechnet. Insgesamt konnten so 107 Merkmale extrahiert und quantifiziert werden. In Tabelle 2 sind die ermittelten radiomischen Merkmale in übergeordneten Kategorien zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 2: Mittels PyRadiomics berechnete radiomische Merkmale der segmentierten CT-Bildgebungen von Lungenadenokarzinomen

Merkmalsname	Anzahl separater radiomischer Merkmale	Erklärung
<i>Shape-based 3D features</i>	14	beschreiben die dreidimensionale Größe, Form und Ausdehnung der definierten Region
<i>First order statistics</i>	18	beschreiben die Verteilung der Voxel-Intensitäten innerhalb der definierten Region durch übliche quantitative Messwerte
<i>Gray level co-occurrence matrix (GLCM)</i>	24	beschreibt die Homogenität des Bildinhalts auf Grundlage der Kombinationshäufigkeit von Nachbarschaftsbeziehungen
<i>Gray level dependence matrix (GLDM)</i>	14	quantifiziert, wie oft und wie viele benachbarte Voxel von einem bestimmten Punkt mit bestimmtem Grauwert abhängen
<i>Gray level run length matrix (GLRLM)</i>	16	beschreibt die Länge und Häufigkeit, mit der verschiedene Grauwerte von hintereinander liegenden Punkten auftreten
<i>Gray level size zone matrix (GLSZM)</i>	16	beschreibt die Homogenität eines Bildes aufgrund der Beziehungen von Grauwertezonen
<i>Neighbouring gray tone difference matrix (NGTDM)</i>	5	quantifiziert die Grauwert-Unterschiede eines Werts mit dem durchschnittlichen Grauwert der benachbarten Punkte und errechnet die Summe der Differenzen

2.9 Machine Learning und Zielparameter

Das Machine Learning ermöglicht die Entwicklung von Klassifikationsalgorithmen und somit die Vorhersage geforderter Zielvariablen, in dem es komplexe Daten verarbeitet und eigenständig Muster und Zusammenhänge innerhalb der Daten erkennt und erlernt. Ein künstliches System kann mittels Machine Learning nach initialem Training selbstständig Wissen generieren und somit auch bei neuen, unbekanntem Fällen die Zielvariablen vorhersagen. Das Ziel dieser Arbeit ist, Vorhersagen über die PD-L1-Expression auf der Oberfläche von Lungentumoren anhand präoperativer CT-Bildgebung und KI-Verfahren zu

treffen. Als Zielparameter „PD-L1-Expression“ wurde die binäre Unterscheidung zwischen einem TPS-Score von 1 % und > 1 %, sowie einem TPS-Score von < 50 % und > 50 % definiert. Für die Klassifikation mit dem Zielparameter „PD-L1-Expression“ wurden im Folgenden die erhobenen klinischen und pathologischen Daten aus Tabelle 1 mit den berechneten radiomischen Merkmalen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, korreliert. Weiterhin wurden die bekannten Daten in ein zusammenhängendes Bewertungssystem integriert und ein KI-Modell erstellt.

2.9.1 Entscheidungsbäume

In der folgenden Arbeit wird ein Algorithmus verwendet, der auf Entscheidungsbäumen basiert. Es handelt sich hierbei um einen überwachten Lernprozess, der in Klassifikationsaufgaben Anwendung findet (Choi et al. 2020). Der Algorithmus lernt, sich bestmöglich an die bekannte Klassifikation anzupassen und dieses erlernte Modell auf unbekannte Ergebnisse zu übertragen (Handelman et al. 2018). Das Prinzip der Entscheidungsbäume umfasst die Zerlegung komplexer Klassifizierungen von Datensätzen in einfache Teilentscheidungen (Knuth 2021). Ausgehend von einem ersten Knotenpunkt wird der gesamte zu klassifizierende Datensatz anhand eines zufälligen, bekannten Merkmals in zwei Äste aufgeteilt. Das Merkmal wird so gewählt, dass die resultierende Teilmenge bestmöglich auf die Zielvariable passt. Weitere Knotenpunkte ergeben sich aus den resultierenden Teilmengen. Wiederum wird eine zufällige Variable gewählt, die die Teildaten bestmöglich in Hinblick auf die Zielvariable aufteilt. Die Merkmale bzw. Variablen sind innerhalb des Entscheidungsbaums hierarchisch aufgebaut. Das heißt, dass die erste Variable den größten Informationsgewinn aufweist und am meisten Einfluss auf das Ergebnis hat. Von Knotenpunkt zu Knotenpunkt sinkt die Aussagekraft der Variablen. Das Ergebnis des letzten Knotenpunkts entspricht der Zielvariable, also dem Ergebnis der Klassifikationsaufgabe (Uddin et al. 2019).

2.9.2 Optimierung durch LightGBM

Limitationen der Entscheidungsbaum-basierten Algorithmen ergeben sich durch die große zu verarbeitende Datenmenge, den hieraus resultierenden hohen Datenverbrauch und lange Trainingszeiten. Durch den Einsatz von LightGBM, kurz für Light Gradient-Boosting Machine, können durch eine Gradientenverstärkungs-Methode die Lernprozesse optimiert werden (Lin et al. 2022). Die Entscheidungsbäume wachsen Ast für Ast anstatt Ebene für Ebene und neue Entscheidungspunkte basieren auf dem Ast, der zuvor den geringsten Verlust zeigte, sodass insgesamt weniger Daten verarbeitet werden (Yan et al. 2021). Ein weiterer Vorteil ist *Exclusive Feature Bundling*, also die Komprimierung und Zusammenfassung exklusiver Merkmale, wodurch die Dimensionalität und der Einfluss seltener Merkmale reduziert werden, ohne an Genauigkeit zu verlieren (Ke et al. 2017). Die Effektivität der Entscheidungsbaum-basierten Algorithmen wird weiterhin durch die histogrammbasierte Einteilung kontinuierlicher Daten in separate Abschnitte gesteigert. *Gradient-based one-side*

sampling ist ein weiteres Merkmal von LightGBM mit dem Hintergrund, dass die Datenpunkte mit einem höheren Gradienten zu mehr Informationsgewinn führen und daher in den Lernprozess stärker einfließen (ebd.). Um den Datenverbrauch zu reduzieren, werden einige Datenpunkte mit einem geringen Gradienten und daher kleinen Anteil am Informationsgewinn nach dem Zufallsprinzip entfernt (ebd.). LightGBM stellt somit eine optimierte Möglichkeit dar, auf Entscheidungsbäumen basierende Modelle zu erstellen, und fand daher auch in dieser Arbeit Anwendung.

2.9.3 Optimierung der Hyperparameter

Um dem Lernprozess einen definierten Rahmen zu geben, werden zu Beginn sogenannte Hyperparameter festgelegt. Dies sind Parameter, deren Werte angegeben, anhand welcher Daten das ML-Modell lernt und somit den Prozess selbst kontrollieren. Hyperparameter werden vor dem eigentlichen Training des Modells festgelegt und während des Trainings nicht verändert. Das Modell lernt mit den Werten und erlernt sie im Gegensatz zu Knotenpunkten und Variablen nicht selbst. Beispiele der zentralen, in dieser Arbeit verwendeten Hyperparameter sind unter Tabelle 3 dargestellt.

Optimierung der Hyperparameter bedeutet, die Werte und Kombination der Hyperparameter auszuwählen, mit denen der Lernprozess das beste Ergebnis und die geringsten Verluste erzielen kann. In dieser Arbeit wurde für den Prozess die Zufallssuche, sogenannte *Random Search*, verwendet. Hierbei werden zufällige Werte der Hyperparameter in verschiedenen, wiederum zufälligen Kombinationen während des Trainingsvorgangs getestet und die Auswahl mit dem besten Ergebnis festgelegt. Für die Zufallssuche konnte gezeigt werden, dass sie im Vergleich zur klassischen Rastersuche durch kürzere Berechnungszeiten eine höhere Effektivität aufweist bei gleicher Leistung der beiden Methoden (Bergstra und Bengio 2012).

Tabelle 3: Beispiele der zentralen Hyperparameter

Hyperparameter	Beschreibung	Funktion
Lernrate	Gibt an, wie schnell das Modell lernt und wie stark es sich anhand neuer Erkenntnisse anpasst.	Beeinflusst die Genauigkeit der Klassifikation.
Anzahl an Blättern	Wie viele Blätter der Baum insgesamt enthalten soll.	Kontrolliert die Komplexität der Bäume und beeinflusst die Genauigkeit und Überanpassung des Modells.

Hyperparameter	Beschreibung	Funktion
Maximale Baumtiefe	Gibt die Tiefe der trainierten Bäume vor.	Beschleunigt die Trainingsdauer und verhindert durch Begrenzung der Tiefe die Überanpassung des Modells.
<i>Bagging Fraction</i>	Die Größe einer zufälligen Probe aus dem gesamten Trainingsdatensatz.	Verringert durch Reduktion des Datenverbrauchs die Trainingsdauer.
<i>Feature Fraction</i>	Der Anteil an allen bekannten Merkmalen, der für das Training eines Baums ausgewählt wird.	Reduziert die Anzahl der Merkmale, die an jedem Knotenpunkt für die Aufteilung ausgewertet werden, und somit die Trainingsdauer.

2.9.4 Training und Kontrolle des Modells

Um am Ende präzise und valide Vorhersagen über den PD-L1-Status der Lungentumore treffen zu können, musste das ML-Modell zunächst trainiert und anschließend getestet werden. Als Datengrundlage wurden alle Patienten des Projekts mit Bildgebungen, die unter 2.5 als passend definiert wurden, und beurteilter PD-L1-Expression eingeschlossen. Für das Training und Testen des Ansatzes kam eine 10-fache Kreuzvalidierung zur Anwendung. Hierfür wurde der gesamte eingeschlossene Datensatz auf Patientenebene in zehn Teilsätze aufgeteilt. Damit jeder Teildatensatz sowohl PD-L1 positive als auch negative Fälle enthält, erfolgte die Aufteilung der beiden Gruppen separat. Bei der 10-fachen Kreuzvalidierung wird das ML-Modell pro Durchlauf an acht der zehn Teildatensätze trainiert und lernt, sich auf der Basis dieser Informationen so anzupassen, dass am Ende die korrekte Klasse bestmöglich erreicht werden kann. Mit dem neunten Teildatensatz wird der generierte Algorithmus validiert und passte sich bei fehlerhaften Vorhersagen weiter an. Bei den ersten neun Datensätzen ist die Zielvariable bekannt. Der zehnte Datensatz wird im Anschluss mit vorerst unbekanntem Ergebnis präsentiert und dient als Test des ML-Modells. Nach Vorhersage der Zielvariablen des letzten Datensatzes werden diese hinsichtlich Richtigkeit geprüft. Insgesamt wurde dieser Vorgang aus Trainieren, Validieren und Testen zehnmal mit verschiedenen Kombinationen der Teildatensätze durchgeführt. Die Vorhersage der PD-L1-Expression durch das Modell wurde für einen TPS von $< 1\%$ und $\geq 1\%$ bzw. $< 50\%$ und $\geq 50\%$ separat geprüft und hinsichtlich Leistung bewertet.

2.9.5 Diagnostische Genauigkeit des ML-Modells

Um die diagnostische Leistung des entwickelten Algorithmus zu bewerten, wurde nach jedem Durchlauf der 10-fachen Kreuzvalidierung eine ROC-Kurve (*receiver operating characteristic*, dt. Grenzwertoptimierungskurve) sowohl für den Validierungs- als auch für den Testdatensatz erstellt. ROCs bilden die richtig positive Rate auf der y-Achse und die falsch positive Rate auf der x-Achse ab und zeigen die Leistung des Klassifizierungsmodells für verschiedene Klassifizierungsschwellenwerte. Niedrige Schwellenwerte erhöhen beispielsweise die richtig positive Rate, gleichzeitig werden auch mehr Ergebnisse falsch positiv klassifiziert. Durch die Berechnung der AUC (*area under the receiver operating characteristic curve*, dt. Fläche unter der ROC-Kurve) lässt sich die Leistung eines Algorithmus über alle Klassifizierungsschwellenwerte hinweg zusammengefasst beurteilen. Das Ergebnis dieser Berechnung kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 0 einer Fehlerquote des Modells von 100 % und 1 einer Fehlerquote von 0 % entsprechen. Die AUC wurde für jede ROC-Kurve separat berechnet.

2.10 Statistische Analysen

In dieser Arbeit wurde für sämtliche statistische Analysen die freie Programmiersprache R in der Version 4.2.1 (R Core Development Team, Wien, Österreich) verwendet. Für die erhobenen Daten wurden, sofern sie kontinuierlichen Variablen entsprachen, der Median und die Interquartilen-Ränge (25 % – 75 %; IQR) berechnet. Kategoriale Variablen wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik als absolute Anzahl und in prozentualen Häufigkeiten angegeben. Um Zusammenhänge von gemessenen Variablen darzustellen, erfolgte jeweils die Berechnung der Rangkorrelation und deren Darstellung durch Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten r . Subgruppenunterschiede in der Verteilung kontinuierlicher Variablen wurden mittels Wilcoxon Rangsummen Test berechnet, und mittels chi-Quadrat Test für die Verteilung kategorialer Variablen. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die p-Werte für den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten sind einseitig. Alle anderen p-Werte sind zweiseitig.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen wurde im Rahmen des Cancer Scout Projekts ein Patientenkollektiv von $n = 1000$ Patienten vordefiniert. Diese Patienten erhielten im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2021 die histologisch gesicherte Diagnose eines Adenokarzinoms der Lunge. Für insgesamt $n = 692$ Patienten des Gesamtkollektivs lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens eine CT-Bildgebung vor. Nach den unter 2.5 genannten Kriterien entsprachen $n = 1142$ CT-Serien den Anforderungen des Projekts und wurden in die Datensammlung eingeschlossen. Bei $n = 237$ Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine immunhistochemische Untersuchung mit Bestimmung des PD-L1-Rezeptorstatus durchgeführt. Für die weiteren Auswertungen wurden wie in Abbildung 3 dargestellt $n = 237$ Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl eine passende Bildgebung als auch ein bekannter PD-L1-Rezeptorstatus vorlagen. Insgesamt ergab sich hieraus die Cancer Scout Kohorte von $n = 373$ CT-Serien, die in die Auswertung eingeflossen sind.

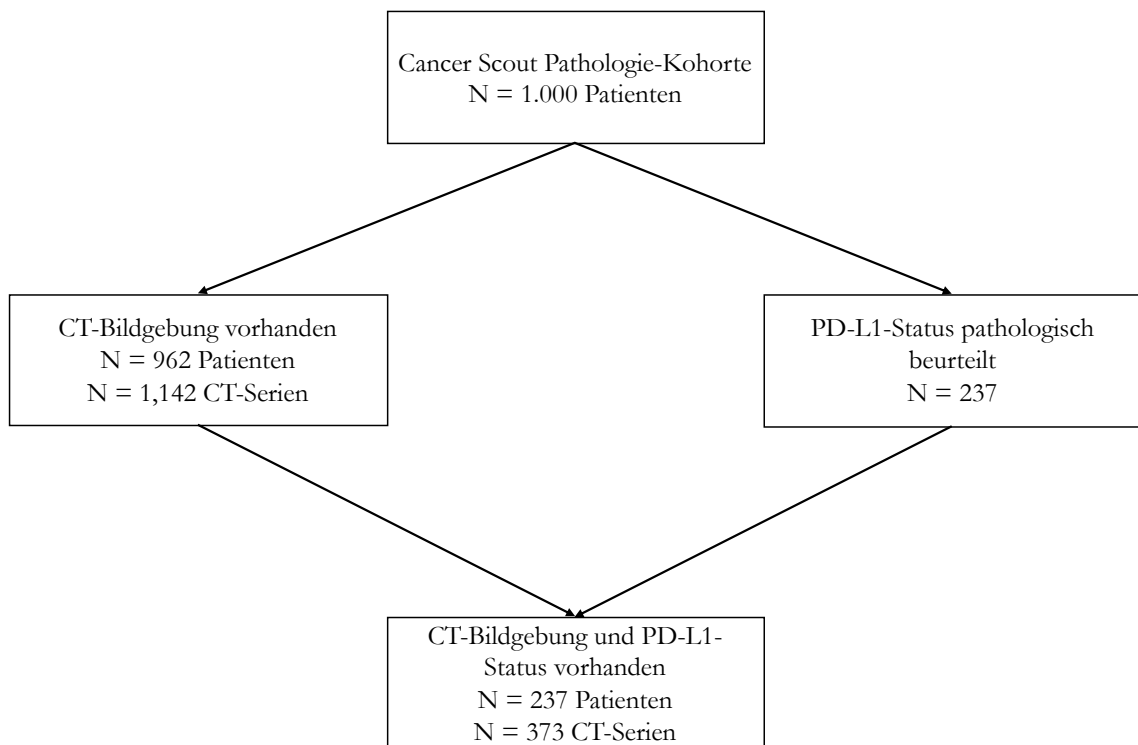


Abbildung 3: Auswahl des Patientenkollektivs und der CT-Studien

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 67,9 Jahre (IQR 60,6 – 74 Jahre). Für die Geschlechterverteilung ergab sich mit $n = 104$ weiblichen Patientinnen ein Anteil von 43,9 % und für Männer ein Anteil von 56,1 %.

3.2 Bildgebung

Für die Datenerhebung und Auswertung wurden ausschließlich CT-Bildgebungen eingeschlossen. Die $n = 373$ CT-Serien wurden durch unterschiedliche Computertomographen von insgesamt fünf verschiedenen Herstellern angefertigt. Am häufigsten (45,0 %) wurden CT-Scanner der Firma SIEMENS verwendet, was $n = 168$ Bildgebungen entsprach. Mit einem Anteil von 40,8 % an den in die Auswertung eingeschlossenen Bildgebungen folgen die CT-Scanner der Firma Philips. Tabelle 4 zeigt weitere eingesetzte Hersteller und den jeweiligen Anteil an allen eingeschlossenen CT-Serien.

Tabelle 4: Hersteller der verwendeten Computertomographen inklusive Anzahl aufgenommener CT-Bildgebungen und Anteil an allen $n = 1133$ Bildgebungen

Hersteller	Anzahl aufgenommener CT-Serien	Anteil (%)
Siemens	168	45,0
Philips	152	40,8
GE Medical Systems	34	9,1
TOSHIBA	14	3,8
Canon	5	1,3
Total	373	100,0

Einige Patienten erhielten vor der CT-Untersuchung ein intravenöses Kontrastmittel. Für die $n = 373$ CT-Serien, die die Grundlage der folgenden Auswertungen bilden, wurde jeweils evaluiert, ob es sich um eine native Aufnahme handelt oder ob eine arterielle bzw. venöse Kontrastmittelpphase vorlag. Native Aufnahmen ohne Kontrastmittel lagen mit einem Anteil von 39,9 % vor. In 34,6 % der Fälle folgen CT-Serien mit arterieller Kontrastmittelpphase. Venöse Kontrastmittelphasen lagen in 25,5 % aller ausgewerteten Bildgebungen vor.

Weiterhin musste die Bildgebung zeitlich vor der chirurgischen Resektion stattgefunden haben. Die mediane Zeit zwischen CT-Bildgebung und Resektion der Lungentumore lag bei 35 Tagen (IQR 20 – 57 Tage).

3.2.1 Durchmesser der Lungenherde

Für das Training des ML-Algorithmus wurden insgesamt $n = 373$ CT-Bildgebungen eingeschlossen. Basierend auf diesem Kollektiv konnte ein medianer Durchmesser der segmentierten Tumore von 24,5 mm (IQR 17,8 – 36,1 mm) festgehalten werden. Der mediane Durchmesser der Gesamtkohorte mit $n = 1142$ Bildgebungen unterschied sich mit

23 mm nicht wesentlich. Unter allen segmentierten Lungenherden betrug der kleinste gemessene Durchmesser 3,4 mm und der größte 123,3 mm.

3.2.2 Kontroll-Segmentation

Die semi-automatische Segmentation der Lungentumore wurde für $n = 63$ randomisiert ausgewählte Tumore in zwei Sitzungen durch unabhängige Untersucher durchgeführt. Die generierten Masken der zwei Sitzungen wurden anschließend übereinandergelegt und die Überschneidung berechnet. Abbildung 4 stellt vier ausgewählte Tumore mit unterschiedlichen Dice-Scores dar. Für den Lungentumor der ersten Zeile ergibt sich der niedrigste berechnete Wert von 0,38. Die Segmentationen des Tumors der vierten Zeile weist einen Dice-Score von 0,85 auf.

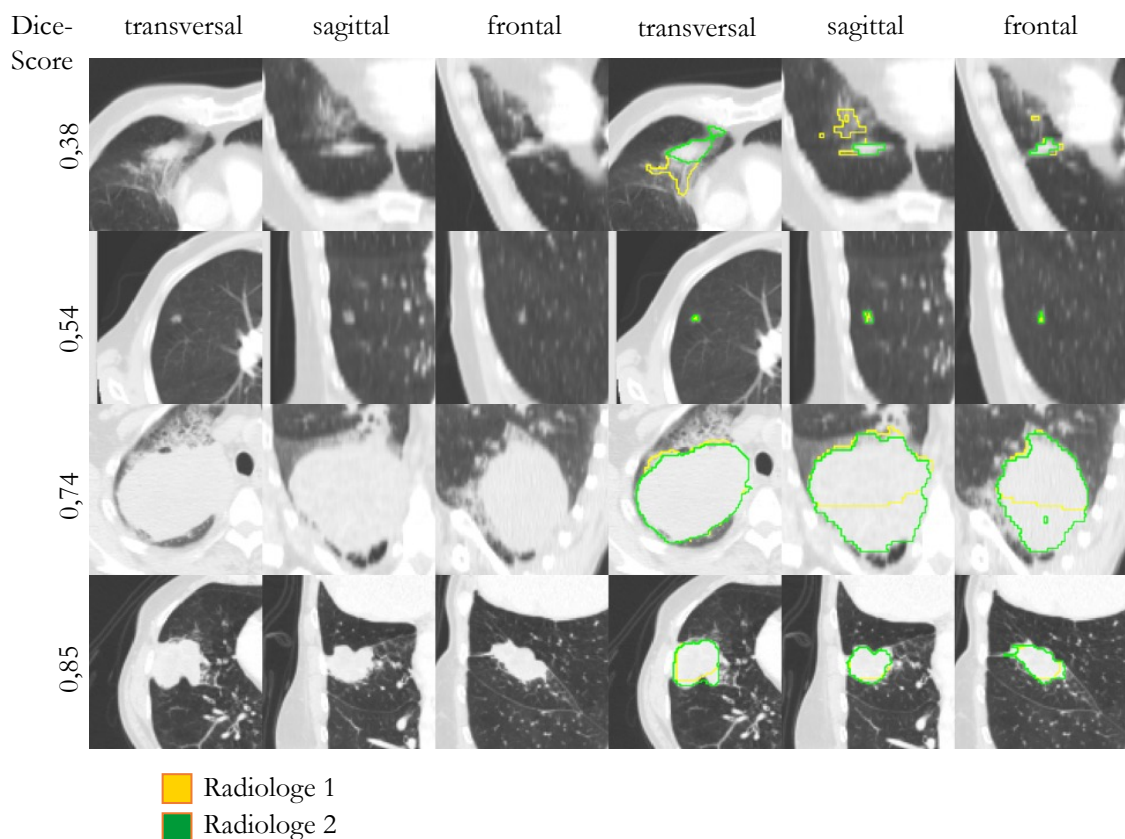


Abbildung 4: Vergleich der generierten Masken nach semi-automatischer Tumorsegmentation in zwei Sitzungen. CT-Schnitte von vier verschiedenen Lungentumore in transversaler, sagittaler und frontaler Ebene vor (linke Seite) und nach zweifacher Segmentation (rechte Seite). Die gelbe Umrandung zeigt das Ergebnis der Segmentation der ersten, die grüne Umrandung das der zweiten Sitzung. Am linken Rand sind die Dice-Scores der jeweiligen Zeile abgebildet.

In Abbildung 5 sind die berechneten Tumordurchmesser beider Untersucher gegeneinander aufgetragen. Auf der x-Achse sind die Tumordurchmesser der zweiten Segmentation abgebildet. Die y-Achse stellt die Durchmesser der ersten Sitzung dar. Für alle $n = 63$ zweifach segmentierten Lungentumore ergibt sich ein Korrelationskoeffizient r von 0,99.

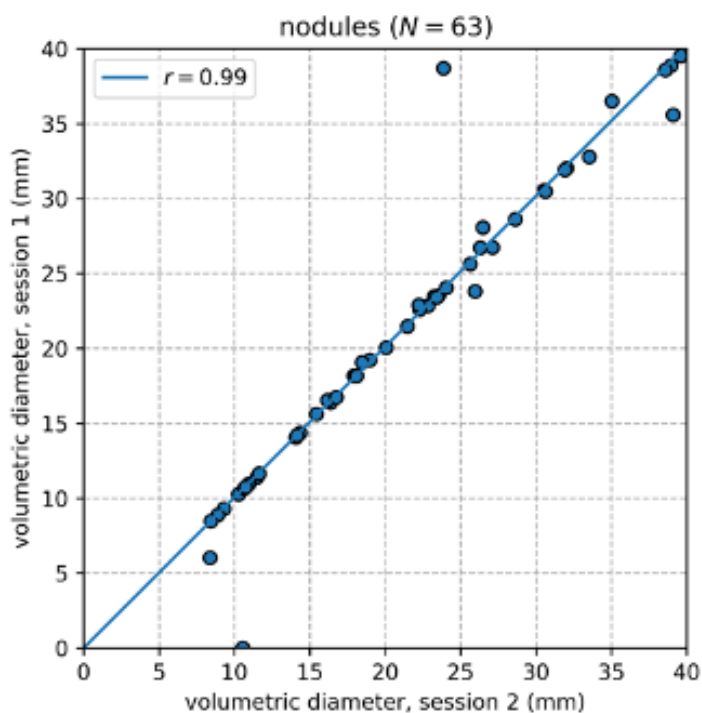


Abbildung 5: Vergleich der berechneten Tumordurchmesser nach Segmentation in zwei unterschiedlichen Sitzungen. Korrelationskoeffizient $r = 0,99$.

3.3 Pathologie

3.3.1 pathologischer Tumordurchmesser

Die pathologischen Untersuchungen fanden an chirurgischen Resektaten der Lungenkarzinome statt. Es ergab sich ein pathologisch ermittelter mediane Tumordurchmesser von 25 mm (IQR 17 – 43 mm). In einem weiteren Schritt wurden die Größe und lokale Ausbreitung untersucht und $n = 363$ Tumore entsprechend ihres T-Stadiums nach UICC klassifiziert. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Verteilung der jeweiligen Stadien. Das Tumorstadium 1b lag mit $n = 93$ Tumoren am häufigsten vor und machte knapp ein Viertel der untersuchten Resektate aus. Die nicht weiter klassifizierten Stadien 1 und 2 kamen mit je zwei Tumoren am seltensten vor und ergaben jeweils einen Anteil von 0,5 %.

Tabelle 5: Verteilung des pT-Stadiums nach UICC

pT-Stadium	Anzahl	Anteil (%)
1	2	0,5
1a	31	8,3
1b	93	24,9
1c	60	16,1
2	2	0,5
2a	46	12,3
2b	34	9,1
3	43	11,5
4	49	13,1
is	3	0,8
Fehlendes pT Stadium	10	2,7
Total	373	100

3.3.2 Vergleich des pathologischen und radiologischen Durchmessers

Die radiologisch und pathologisch gemessenen Tumordurchmesser wurden in Abbildung 6 gegeneinander aufgetragen. Jeder Punkt in der Abbildung steht für einen Lungentumor. Es zeigte sich eine gute Korrelation der beiden Messungen mit einem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten von $r = 0,76$ ($p < 0,001$). Die Differenz aus der pathologischen und radiologischen Messung wurde in Abbildung 7 gegenüber dem mittleren Tumordurchmesser aufgetragen. Die eingezeichnete Regressionsgerade weist einen y-Achsenabschnitt im positiven Bereich auf. Die radiologische Messung unterschätzt also durchschnittlich die den pathologisch ermittelten Tumordurchmesser.

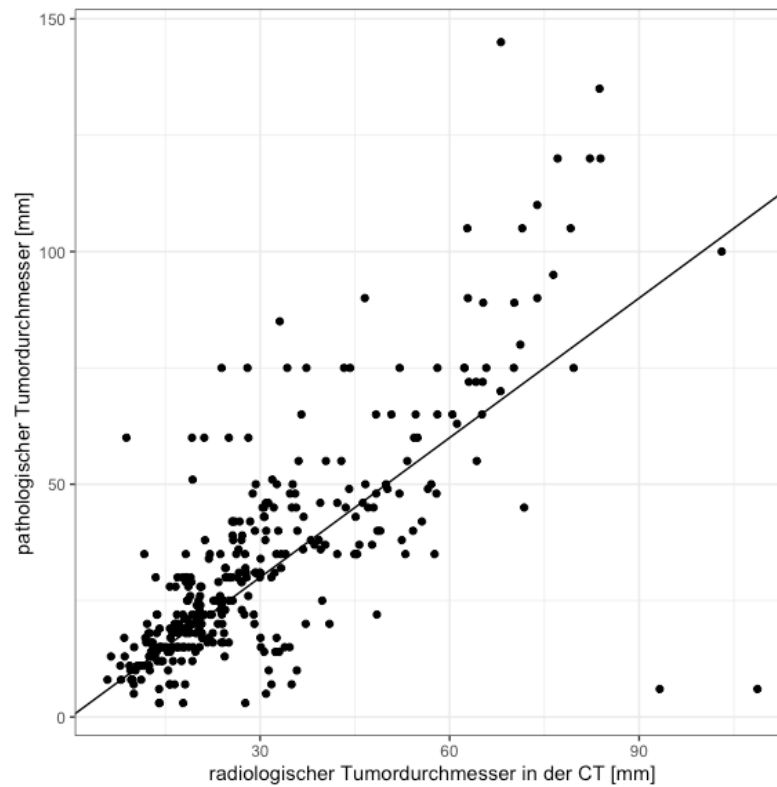


Abbildung 6: Korrelation zwischen radiologischem Tumordurchmesser in der CT und pathologischem Tumordurchmesser. Rangkorrelationskoeffizient $r=0.755$, $p<0.001$

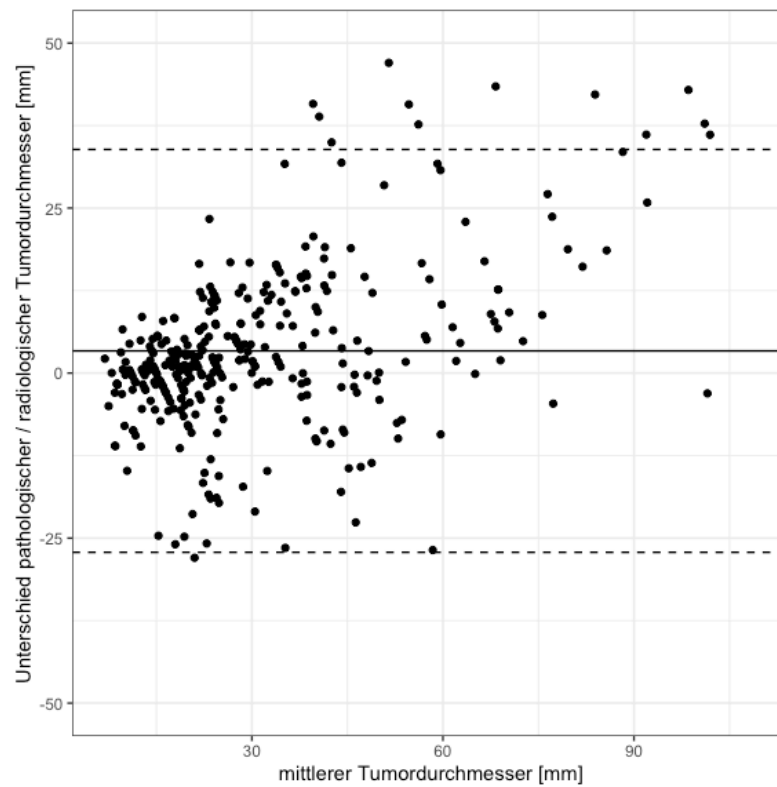


Abbildung 7: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich des pathologisch und radiologisch gemessenen Tumordurchmessers. Die horizontale Achse stellt den mittleren Tumordurchmesser, die y-Achse die Differenz zwischen pathologischem und radiologischem Durchmesser dar.

3.3.3 PD-L1-Status

Bei allen eingeschlossenen $n = 237$ Patienten wurden die drei verschiedenen PD-L1-Scores TPS, CPS und IC pathologisch ermittelt, sodass für alle der $n = 373$ CT-Serien definierte Werte vorlagen. Für die weiteren Analysen wurde ausschließlich der TPS verwendet, für den sich ein medianer Wert von 0,1 % (IQR 0,1 – 4 %) ergab. Über die Hälfte der Tumore (57,9 %) wies mit einem TPS < 1 % keine PD-L1-Expression auf. Ein TPS ≥ 1 % wurde bei $n = 157$ Lungentumoren (42,1 %) ermittelt, von denen wiederum $n = 44$ Tumore mit einem TPS von ≥ 50 % vorlagen.

In Abbildung 8 sind die Häufigkeitsverteilungen aller drei Scores jeweils als Balkendiagramme dargestellt. Die Korrelationen untereinander sind in Form von Streudiagrammen mit eingezeichneter Regressionsgrade dargestellt und die entsprechenden Korrelationskoeffizienten ablesbar. Es ist zu erkennen, dass bei höheren Werten des TPS auch höhere Werte des CPS gemessen wurden. Hierfür ergab sich eine hohe Korrelation von $r = 0,89$. Für den TPS und IC-Score zeigte sich ein niedriger Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,17$. Bei steigenden Werten des TPS wurden kaum höhere IC-Scores ermittelt. Für den Zusammenhang zwischen CPS und IC-Score ließ sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,47$ feststellen.

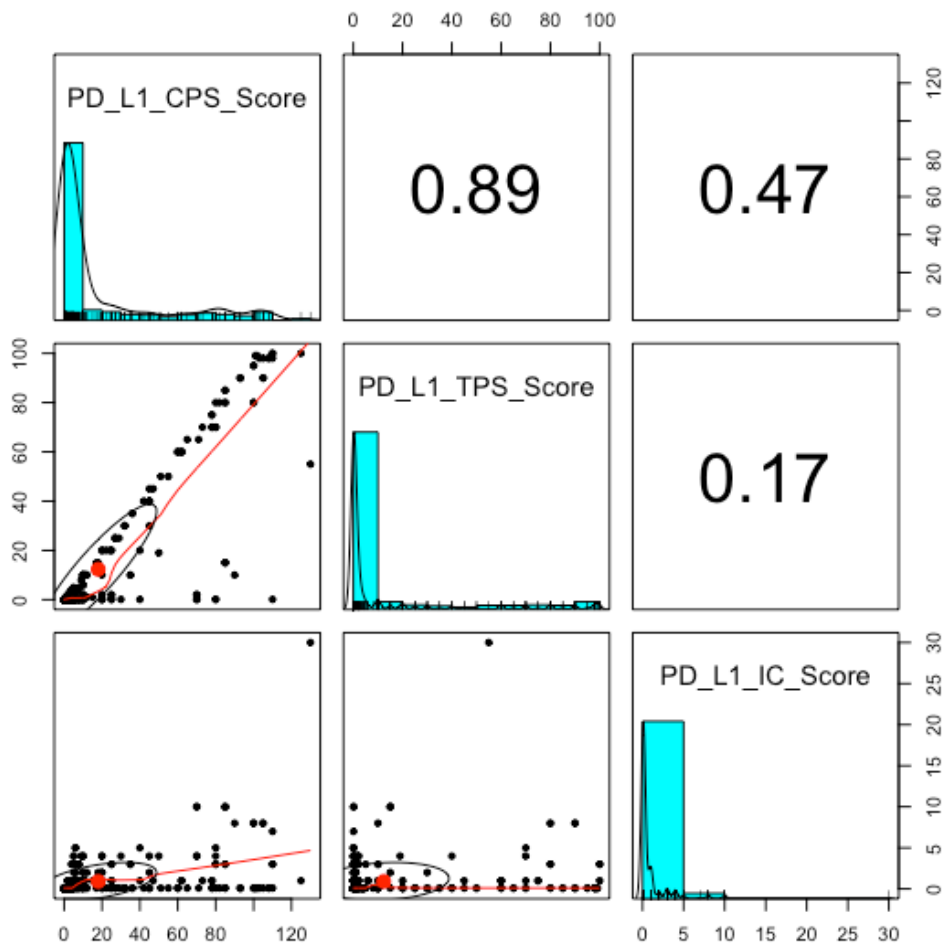


Abbildung 8: Verteilung und Korrelation der PD-L1-Scores.

3.3.4 Vergleich der PD-L1-Expression mit klinischen Merkmalen

Die segmentierten Lungentumore wurden entsprechend ihrer PD-L1-Expression in $n = 329$ Tumore mit einem TPS $< 50\%$ und $n = 44$ Tumore mit einem TPS $\geq 50\%$ aufgeteilt und mit verschiedenen Variablen, welche in Tabelle 6 abgebildet sind, verglichen.

Tabelle 6: Vergleich verschiedener Variablen mit der PD-L1-Expression bei TPS $<$ bzw. $\geq 50\%$

Parameter	level	total	TPS $< 50\%$	TPS $\geq 50\%$	p-Wert
n		373	329	44	
Geschlecht	m	213 (57,1 %)	185 (56,2 %)	28 (63,6 %)	0,42
	w	160 (42,9 %)	144 (43,8 %)	16 (36,4 %)	
Alter bei der Bildgebung [Jahre]	Mittelwert \pm SD	67 \pm 9	67 \pm 9	68 \pm 8	0,51
	Median (min; max)	68 (34; 86)	68 (34; 86)	66 (55; 86)	
radiologischer Tumordurch- messer [mm]	Mittelwert \pm SD	30 \pm 18	29 \pm 17	40 \pm 23	$<0,01$
	Median (min; max)	24 (5,8; 109)	68 (5,8; 103)	33 (12; 109)	
pT Stadium	1	186 (51,2 %)	172 (53,6 %)	14 (33,3 %)	0,04
	2	82 (22,6 %)	70 (21,8 %)	12 (28,6 %)	
	3	43 (11,8 %)	38 (11,8 %)	5 (11,9 %)	
	4	49 (13,5 %)	38 (11,8 %)	11 (26,2 %)	
	is	3 (0,8 %)	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)	

SD – Standardabweichung; min – kleinster Wert; max – größter Wert

3.4 Auswertung des Machine-Learning-Modells

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels KI-Verfahren ein Algorithmus mit dem Ziel entwickelt, den PD-L1-Status von pulmonalen Adenokarzinomen anhand der prätherapeutischen CT vorherzusagen (TPS in $< 1\%$ und $\geq 1\%$ bzw. $< 50\%$ und $\geq 50\%$). Die Leistung dieses ML-Modells wurde auf Richtigkeit hin überprüft und mittels ROC-Kurve und entsprechender Berechnung der AUC quantifiziert. In Abbildung 9 sind die ermittelten Werte der AUC als Balken dargestellt. Über alle zehn Durchläufe hinweg erreichte das Modell für die Klassifizierung in $< 1\%$ und $\geq 1\%$ AUC-Werte von $0,66 \pm 0,06$ für den Validierungsdatensatz und $0,58 \pm 0,09$ für den Testdatensatz. Die AUC-Werte

lagen bei $0,73 \pm 0,14$ für den Validierungs- und $0,72 \pm 0,16$ für den Testdatensatz bei der Einteilung der Lungentumore in einen TPS $< 50\%$ oder $\geq 50\%$.

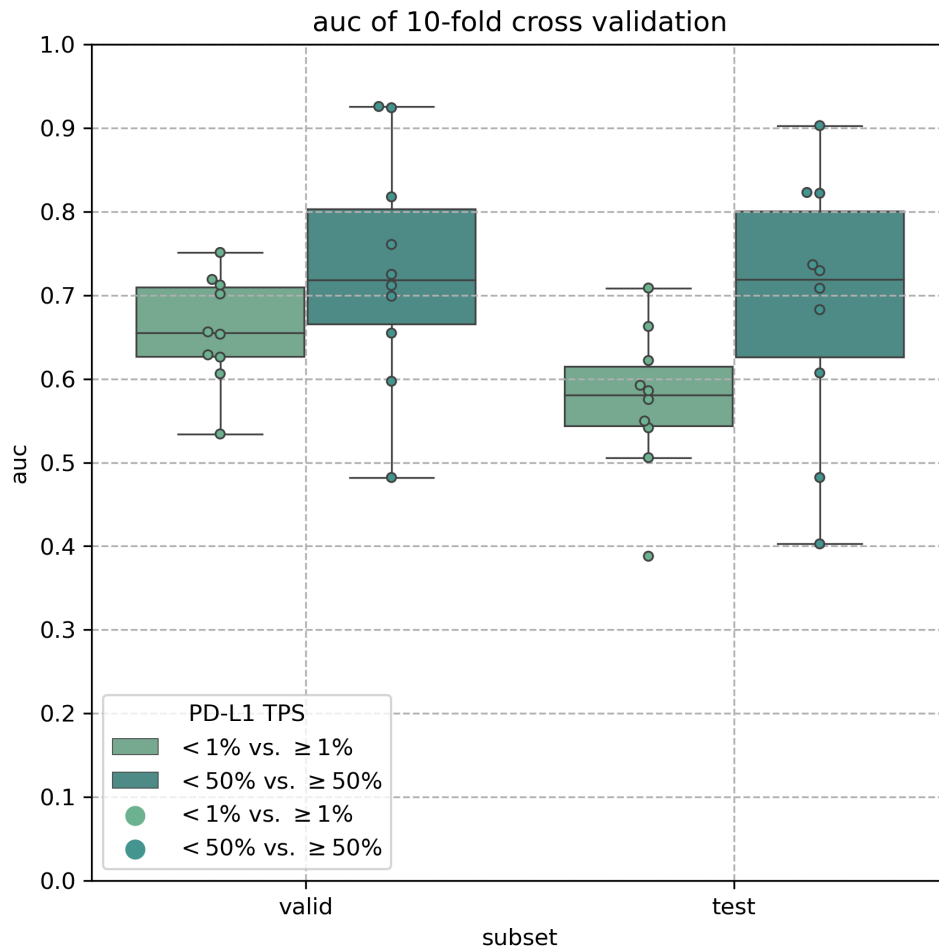


Abbildung 9: Leistung des Machine-Learning-Modells beim Validierungs- und Testdatensatz. Die Höhe der Balken und Fehlerbalken repräsentieren die AUC der ROCs für die Vorhersage des PD-L1-Status nach 10-facher Kreuzvalidierung. Jeder Punkt zeigt die AUC der ROCs für einen Durchlauf an.

4 Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eine effektive und vergleichsweise nebenwirkungsarme Therapieoption für Lungentumore, für deren Einsatz bisher aufwändige immunhistochemische Untersuchungen des PD-L1-Rezeptorstatus notwendig sind. Die Gewebeproben müssen entweder bioptisch oder chirurgisch gewonnen werden, wodurch sich potenzielle Risiken für die Patienten ergeben. Die CT als radiologische Schnittbildgebung ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik und Planung konventioneller Therapiemethoden von Lungentumoren. Vorhersagen über therapeutisch relevante Rezeptorexpressionen für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren lassen sich aktuell jedoch noch nicht durch die alleinige Auswertung einer CT-Bildgebung treffen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden prätherapeutische CT-Aufnahmen von pulmonalen Adenokarzinomen segmentiert und radiomische Daten extrahiert. Durch Korrelation der radiologischen Daten und der pathologisch ermittelten PD-L1-Expression auf den Tumorzellen wurde ein KI-Verfahren trainiert mit dem Ziel, die molekulargenetische Tumorexpression des PD-L1-Rezeptors bereits anhand von prätherapeutischen CT-Aufnahmen zu klassifizieren.

4.1 Patientenkollektiv

Das mediane Alter des eingeschlossenen Patientenkollektivs betrug 67,9 Jahre. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Daten des Krebsregisters des Robert Koch-Instituts (2023) für alle malignen Neuerkrankungen der Lunge aus dem Jahr 2020: das mediane Erkrankungsalter der Frauen lag bei 69 Jahren, bei 70 Jahren das der Männer. Für den Subtyp Adenokarzinom der Lunge ließen sich keine spezifischen demographischen Daten in der Literatur finden.

Auch in Bezug auf die Geschlechterverteilung existieren nur Daten, die alle pulmonalen Karzinome in ihrer Gesamtheit bewerten. Aus den Daten des Krebsregisters des RKI (2023) geht hervor, dass Frauen einen Anteil von 39,8 % und Männer einen größeren Anteil von 60,2 % an allen Lungenkarzinomen ausmachen. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt einen verglichen mit den Krebsregisterdaten höheren Anteil an Frauen (43,9 %) und einen leicht niedrigeren Anteil der Männer (56,1 %). Begründet werden kann diese Differenz dadurch, dass Adenokarzinome als Subtyp bei Frauen einen höheren Anteil (46,1 %) an allen malignen Lungentumoren ausmachen als bei den Männern, für die der Anteil bei 36,6 % liegt (Kraywinkel und Schönfeld 2018).

4.2 Radiologische Bildgebung

In die Auswertung wurden alle CT-Bildgebungen von pulmonalen Adenokarzinomen zwischen Januar 2000 und Oktober 2021 eingeschlossen, die vor der chirurgischen Resektion

stattgefunden haben. Einschränkungen hinsichtlich verwendeter Scanner, des Einsatzes von Kontrastmittel und rekonstruierter Schichtdicke gab es keine, sodass insgesamt ein sehr heterogener Datensatz resultierte, der repräsentativ für eine größere Patientenkohorte sein dürfte.

4.2.1 Anwendbarkeit der semi-automatischen Tumorsegmentation

Die semi-automatische Segmentierung der Lungentumore wurde mittels der Software „Syngo.Via“ von Siemens Healthineers durchgeführt, für die unter anderem Pera et al. (2023) gute Ergebnisse feststellte. Für die Kontrolle der Segmentierung wurden durch einen zweiten Untersucher die Lungentumore von insgesamt $n = 63$ CT-Aufnahmen unabhängig erneut segmentiert und die Masken beider Sitzungen verglichen. Die Überschneidung beider Masken wurde als Dice-Score angegeben. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 0,38 und gibt einen geringen Grad an Überschneidung an. Der errechnete Korrelationskoeffizient r von 0,99 (Abbildung 5) bedeutet, dass über die 63 zweifach durchgeführten Segmentierungen hinweg ein insgesamt hoher Zusammenhang zwischen den gemessenen Tumordurchmessern besteht. Es lässt sich ableiten, dass der gewählte semi-automatische Segmentationsansatz mittels „Syngo.Via“ reproduzierbar ist und somit durch verschiedene Anwender gut durchgeführt werden kann.

4.3 Pathologische Daten

4.3.1 Verteilung der pT-Stadien

Durch das Institut für Pathologie der UMG wurden die T-Stadien der resezierten Tumore ermittelt und in Tabelle 5 zusammengefasst. Es fällt auf, dass kleinere Tumore bis 3 cm Größe, welche als pT1 a-c definiert sind, mit knapp 50 % am häufigsten vorkamen. Die weiter fortgeschrittenen pT3 und pT4 Tumore wurden mit 11,5 % bzw. 13,1 % deutlich seltener diagnostiziert. Die Auswertung von Kraywinkel und Schönfeld 2018 umfasst die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose pulmonaler Adenokarzinome zwischen dem Jahr 2013 und 2014 mit dem Ergebnis, dass über 70 % der Tumore bereits in fortgeschrittenen Stadien vorliegen. Das UICC-Stadium IA, bei dem der Tumor bis maximal 3 cm groß ist, machte hingegen nur einen Anteil von 10 % aus (Kraywinkel und Schönfeld 2018). Da in die Stadieneinteilung nach UICC neben der T- auch die N- und M-Klassifikation einfließen, lassen sich die beiden Ergebnisse schlecht miteinander vergleichen. Doch es konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Metastase mit zunehmender Tumorgöße ansteigt (Kuzucuoglu et al. 2020). Die retrospektive Analyse von Yang et al. (2010) postuliert, dass die Tumorgöße einen Effekt auf die Stadienverteilung der NSCLC hat und kleinere Tumore eher frühere Stadien repräsentieren. Somit lässt sich doch der Trend festhalten, dass sich die Ergebnisse dieser Arbeit zugunsten früherer Tumorstadien von den Auswertungen von Kraywinkel und Schönfeld (2018) unterscheiden. Eine mögliche Erklärung dieser

Diskrepanz liegt in den Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit begründet: durch die Fokussierung auf chirurgisch resezierte Tumore in dieser Arbeit wurden insbesondere frühere Tumorstadien eingeschlossen, was sich in der Literatur widerspiegelt (Duma et al. 2019).

4.3.2 Messung des Tumordurchmessers

Der Durchmesser jeden Lungenherds wurde sowohl radiologisch als auch nach Resektion pathologisch ermittelt. Für beide Messungen ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation nach Spearman ($r = 0,76$, $p < 0,001$). Aus Abbildung 7, die den Unterschied zwischen pathologischem und radiologischen Tumordurchmesser bezogen auf den mittleren Tumordurchmesser darstellt, lässt sich schlussfolgern, dass die radiologische Messung die pathologische im Durchschnitt unterschätzt.

In der retrospektiven Studie von Nagano et al. (2023) wurde der radiologisch und pathologisch ermittelte Durchmesser von resezierten NSCLC miteinander verglichen und beschrieben, dass für Nicht-Adenokarzinome durch die radiologische Bewertung ein tendenziell ein höherer Wert gemessen wurde als durch die pathologische. Dies wird einerseits durch eine Größenzunahme des Tumors durch Inhalation während der CT-Untersuchung begründet, andererseits durch eine Formalin-bedingte Abnahme der Tumorgröße während der pathologischen Aufarbeitung (ebd.). Die Studie stellte allerdings auch fest, dass Adenokarzinome durch eine radiologische Messung kleiner bewertet wurden als durch eine pathologische Untersuchung. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Ahn et al. (2021), dass invasive Tumoranteile auf CT-Aufnahmen unterschätzt werden. Ein niedriger Rekonstruktionskernel für die Befundung von CT-Bildern, wie er in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, verstärkt zusätzlich, dass invasive Tumoranteile nicht identifiziert werden und somit nicht in die Messung des Durchmessers einfließen. Ahn et al. (2018) berichten zudem, dass die Größe der Tumore auf axialen CT-Aufnahmen niedriger ausfällt als nach der Bewertung multiplanarer CT-Rekonstruktionen. Zu dem Ergebnis kam auch die Untersuchung von Ridge et al. (2013), wonach sich ein höheres T-Stadium nach multiplanarer Beurteilung öfter ergab als nach axialer Betrachtung allein. Neben diesen Einflüssen spielt möglicherweise auch der zeitliche Abstand zwischen prätherapeutischer Bildgebung und Resektion, der in dieser Arbeit bei über einem Monat (Median = 35 Tage) lag, eine Rolle in der Differenz zwischen radiologischer und pathologischer Messung.

4.3.3 PD-L1-Expression

In dieser Arbeit zeigten über die Hälfte (57,9 %) der pathologisch adressierten Tumore eine negative PD-L1-Expression mit einem TPS < 1 %. Eine hohe Expression des Rezeptors mit einem TPS ≥ 50 % wiesen hingegen nur 11,8 % der Tumore auf. Schildhaus (2018) gibt nach Auswertungen von klinischen Zulassungsstudien eine Übersicht über die zu erwartenden

Positivitätsraten der PD-L1-Ausprägungen für NSCLC an: Demnach machen Tumore mit einer negativen PD-L1-Expression einen Anteil von 35 – 40 % und Tumore mit einem TPS ≥ 50 % einen etwas geringeren Anteil von 23 – 30 % aus. Im Vergleich dazu zeigten die in diese Arbeit eingeschlossenen Lungentumore also eine tendenziell niedrigere Rezeptorexpression. Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen der PD-L1-Ausprägungen lassen sich durch Schwankungen zwischen verschiedenen Testpopulationen und durch den Einsatz verschiedener Nachweismethoden erklären (Teixidó et al. 2018).

Neben dem TPS wurden auch der CPS und der IC-Score für jeden Lungentumor ermittelt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Es fiel auf, dass der TPS und CPS eine hohe Korrelation von $r = 0,89$ aufweisen. Eine ähnlich starke Übereinstimmung der beiden Scores konnte auch in einer Studie von De Marchi et al. (2021), bei der die PD-L1-Expression anhand des TPS und CPS bewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen wurden, gezeigt werden. Auch aus einer retrospektiven Arbeit von Ulas et al. (2023) lässt sich eine lineare Korrelation beider Scores herleiten. Der Vergleich des TPS bzw. CPS mit dem IC-Score ließ bei niedrigen Korrelationskoeffizienten auf keinen Zusammenhang schließen. In der Literatur fanden sich hierzu keine Daten für die NSCLC.

4.3.4 Korrelation des PD-L1-Scores mit Tumorvariablen und Demographie

Der Tumor Proportion Score gilt aktuell als klinischer Standard in der Quantifizierung der PD-L1-Expression, da er gut mit dem Ansprechen auf eine ICI-Therapie und dem klinischen Outcome korreliert (De Marchi et al. 2021). Auch in dieser Arbeit wurde daher die PD-L1-Expression als Tumor Proportion Score angegeben, eine Einteilung in < 50 % bzw. ≥ 50 % vorgenommen und mit weiteren klinischen Variablen verglichen (Tabelle 6). In unserer Arbeit korrelierte weder die Geschlechterverteilung noch das Patientenalter statistisch signifikant mit einer PD-L1-Expression der Lungentumore ($p > 0,05$). Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Boothman et al. (2019) nach Vergleich dieser Merkmale in Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC. Zudem ergab eine systematische Literaturrecherche durch r keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht bzw. dem Patientenalter und der Höhe der PD-L1-Expression.

In der Literatur ließen sich weitere Studien finden, die keine Korrelation dieser zwei Variablen mit der Höhe der Rezeptorexpression feststellen konnten, allerdings aber einen Zusammenhang mit weiteren klinischen Parametern wie Differenzierungsgrad und Tumorstadium (Zhang et al. 2017). Weniger differenzierte Tumore zeigten demnach eine stärkere PD-L1-Expression als Tumore mit gut differenzierten Tumorzellen. Pulmonale Adenokarzinome ≥ 2 cm Größe und Tumorstadium III/IV wiesen eine statistisch signifikant höhere Expression des Rezeptors auf als kleinere und frühere Tumore (Jin et al. 2019). Diese Zusammenhänge fanden sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wieder: Tumoren mit größeren radiologisch gemessenen Durchmessern bzw. höheren pT-Stadien zeigten eine statistisch signifikant höhere Rezeptorexpression mit einem TPS ≥ 50 % ($p < 0,01$ bzw. $p =$

0,04). Doch insgesamt wird die Korrelation der PD-L1-Expression mit klinischen und pathologischen Merkmalen in der Literatur kontrovers diskutiert. So erkannte die Studie von Scheel et al. (2016) weder für den Vergleich zwischen Geschlecht und Alter mit der PD-L1-Expression noch für das Tumorstadium einen signifikanten Zusammenhang in NSCLC. Auch die Auswertungen von Karatrasoglou et al. (2020) ergaben keinen signifikante Assoziation zwischen Tumorstadium bzw. Differenzierung und der Expression des Rezeptors.

4.4 Prädiktive Leistung des KI-Modells

Für die Entwicklung des ML-Modells und die Klassifikation pulmonalen Adenokarzinome anhand ihrer PD-L1-Expression wurde in dieser Arbeit ein LightGBM-Algorithmus eingesetzt. Dies ist ein Algorithmus mit einer Gradientenverstärkungs-Methode, welcher auf dem Verfahren der Entscheidungsbäume basiert. LightGBM optimiert konventionelle Gradientenverstärkungs-Algorithmen durch den Einsatz der Techniken *Exclusive Feature Bundling* und *Gradient-based one side sampling* (Park und Hwang 2021). Hierdurch konnten eine höhere Genauigkeit und Effektivität verglichen mit anderen Machine-Learning-Methoden wie Convolutional Neural Network und konventionellen Algorithmen festgestellt werden (Lin et al. 2022). LightGBM reduziert die Trainingsdauer ohne Verluste in der Genauigkeit der Klassifikation und stellt einen effektiven Algorithmus im Umgang mit großen Datenmengen dar (Ke et al. 2017). Ein möglicher Nachteil von LightGBM liegt in der Komplexität des Algorithmus und der damit einhergehenden Undurchsichtigkeit. Es handelt sich zwar um ein überwachtetes Lernen, bei dem die eingegebenen Variablen bekannt sind, doch entsteht während des Trainings und der inhärenten Anpassung des Modells an die Zielvariable ein dynamischer, schwer zu erfassender Prozess. Hyperparameter werden mittels Zufallssuche optimiert und an jedem Knotenpunkt wird ein unbekannter Parameter gewählt, der das bestmögliche Ergebnis erreicht, ohne, dass eine externe Kontrolle und Überwachung möglich sind.

Für die zusammengefasste Leistungsbewertung des ML-Modells wurde der AUC-Wert der ROC-Kurve für jeden Durchlauf berechnet. Sowohl die Einteilung der Lungentumore in einen TPS $< 1\%$ und $\geq 1\%$ als auch in einen TPS $< 50\%$ und $\geq 50\%$ wurden in dieser Arbeit bewertet und die AUC-Werte als Balkendiagramm (Abbildung 9) dargestellt. Zusammengefasst ergeben sich für den Validierungsdatensatz der Wert 0,66 und für den Testdatensatz ein AUC-Wert von 0,58 für die Klassifikation TPS $< 1\%$ und $\geq 1\%$. Die Einteilung in einen TPS $< 50\%$ und $\geq 50\%$ zeigt etwas höhere Werte von 0,73 für den Validierungsdatensatz bzw. 0,72 für den Testdatensatz. Die in dieser Arbeit implementierten Modelle differenzieren somit besser als der Zufall, zeigen dennoch nur eine moderate diagnostische Genauigkeit für die Prädiktion der PD-L1-Expression anhand radiologischer CT-Bildgebung. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass in der CT-Bildgebung pulmonaler Adenokarzinome bildmorphologische Muster erkennbar sind, die

mit der Expression von PD-L1 korrelieren. Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Shiinoki et al. (2022), die mit ähnlichem Studiendesign wie diese Arbeit untersuchte, inwieweit die PD-L1-Rezeptorexpression in NSCLC anhand radiomischer Merkmale auf CT-Aufnahmen vorhergesagt werden kann. Es wurden 161 Patienten mit einem NSCLC, die eine Biopsie oder chirurgische Resektion, aber keine vorangegangene Therapie erhalten haben, eingeschlossen. Für die Einteilung der Testkohorte in einen TPS $< 50\%$ und $\geq 50\%$ ergab sich ein höherer AUC-Wert von $0,74 \pm 0,08$ als für die Einteilung in $< 1\%$ und $\geq 1\%$ mit einem AUC-Wert von $0,64 \pm 0,09$, was auch in der hier vorliegenden Arbeit festgestellt wurde. Die Autoren beschreiben weiterhin eine Verbesserung der Klassifikation des ML-Modells durch Kombination der radiomischen Daten aus der Tumorregion mit denen der 5 mm peritumoralen Region: Die AUC lag für die Klassifikation in $\geq 1\%$ bei $0,74 \pm 0,02$ und für die Einteilung in $\geq 50\%$ bei $0,83 \pm 0,06$ (Shiinoki et al. 2022).

4.5 Limitationen

4.5.1 Einschränkung der Studienkohorte

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, unizentrische Studie. Regionale Unterschiede in Bezug auf Patientencharakteristika und die PD-L1-Expression wurden somit nicht berücksichtigt, sodass das ML-Modell möglicherweise nicht generalisierbar ist. Durch die Auswahlkriterien, wonach ausschließlich Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen, die eine chirurgische Resektion und immunhistochemische Aufarbeitung erhalten haben, eingeschlossen wurden, wird das Patientenkollektiv weiter limitiert. Zwar machen Adenokarzinome den Großteil pulmonaler Tumore aus, doch chirurgische Resektionen werden insbesondere in früheren Tumorstadien durchgeführt. Da viele Tumore allerdings erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, fällt somit ein großer Teil potenziell auswertbarer Tumore aus dieser Studie. Es resultiert eine kleinere Studienkohorte, wodurch die Genauigkeit des ML-Modells, das von großen Datenmengen profitiert, sinkt. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer möglichen statistischen Überanpassung des Algorithmus, bei dem sich das Modell zu stark an die Gruppe und Daten dieser Arbeit anpasst und nicht auf neue Daten übertragbar ist (Handelman et al. 2018). Um das Risiko zu minimieren und die Generalisierbarkeit des Ergebnisses zu verbessern, wurde eine 10-fache Kreuzvalidierung durchgeführt und Hyperparameter mittels Zufallssuche optimiert. Dennoch ist es notwendig, das implementierte Modell anhand weiterer und unabhängiger Patientenkollektive und externer Daten anzupassen und zu validieren.

4.5.2 Qualität der radiomischen Daten

Die Qualität der radiomischen Merkmale in den Lungentumoren, und somit die Grundlage des ML-Modells, liegt neben einer korrekten Segmentation auch in der Bildqualität der CT-Aufnahmen. Bezüglich der Bildqualität ergeben sich in diesem Studiendesign Unterschiede:

zum einen aufgrund des Einschlusszeitraums von über 20 Jahren, in denen sich die Aufnahmen durch technischen Fortschritt verbessert haben, und zum anderen durch die Verwendung verschiedener CT-Scanner. Auch die Rekonstruktion der Aufnahmen beeinflusst die Qualität der radiomischen Daten. Es konnte gezeigt werden, dass CT-Bilder in dünnen Schichten, ohne die Verwendung von Kontrastmittel und die mit einem niedrigen Kernel rekonstruiert wurden, zu einem besseren Informationsgewinn führen (He et al. 2016). Die Verwendung von Kontrastmittel wurde in dieser Arbeit nicht als Ausschlusskriterium definiert, sodass CT-Aufnahmen in verschiedenen Kontrastmittelphasen eingeschlossen wurden. Insgesamt resultiert ein sehr heterogener Datensatz als Grundlage für das ML-Modell. Dies führt einerseits zu zunehmender Komplexität des ML-Modells mit der Gefahr einer zu präzisen Anpassung an den vorgegebenen Datensatz. Durch diese sogenannte Überanpassung erreicht das ML-Modell zwar gute Ergebnisse für den Testdatensatz, die Erkenntnisse lassen sich allerdings nur schlecht auf neue Szenarien übertragen (Kernbach und Staartjes 2022). Andererseits wird durch die Heterogenität der Daten die Vielfalt klinischer Untersuchung berücksichtigt, sodass das Modell besser auf neue, auch heterogene Datensätze übertragen werden kann. Neben der als positiv zu betrachtenden steigenden Generalisierbarkeit können diese Unterschiede sogenannte verrauschte Daten (*noisy data*) enthalten. Diese können insbesondere bei kleinen Datensätzen das Modell verzerren und die Leistung der Klassifikation reduzieren (Handelman et al. 2018). Somit sollte auch hier eine Optimierung des Modells durch Training mittels weiterer Patientendaten erfolgen.

Eine weitere Limitation liegt in der Durchführung der Tumorsegmentationen. Denn ein Nachteil von Entscheidungsbaum-basierten ML-Modellen stellt die Notwendigkeit der vorangehenden Extraktion radiomischer Daten anhand von Segmentationsmasken dar. Es ist daher wichtig, das Tumoreal bestmöglich zu definieren, um eine korrekte Maske zu erstellen. In dieser Arbeit zeigte sich zwar eine hohe Übereinstimmung der doppelt durchgeführten Segmentationsmasken, doch dieses Ergebnis wurde lediglich anhand eines kleinen Anteils aller CT-Aufnahmen festgestellt. Zusätzlich fiel auf, dass die radiologischen Messungen des Tumordurchmessers tendenziell kleiner als die pathologischen Messungen ausfielen. Die korrekte Segmentation stellt somit aufgrund möglicher invasiver Tumoranteile eine Schwierigkeit dar. In der bereits genannten Studie von Shiinoki et al. (2022) ließen sich mit Einschluss der 5 mm peritumoralen Region bessere Ergebnisse für die Klassifikation des PD-L1-Status erzielen. Die Vermutung liegt nahe, dass dieser Bereich weitere Tumorzellen mit exprimierten PD-L1 und daher radiomische Merkmale enthält, die den Entscheidungsprozess des ML-Modells beeinflussen. Für die Optimierung des KI-Verfahrens kann daher zukünftig überlegt werden, auch die peritumorale Region in die Segmentation einzuschließen. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Vorhersage ist die Implementation eines Deep Learning Ansatzes als Alternative zu einem Entscheidungsbaum-basierten Algorithmus. Deep Learning Modelle basieren auf künstlichen neuronalen Netzwerken und sind in der Lage, radiologische Bilder ohne vorangehende Segmentation automatisch zu analysieren und Klassifikationen anhand der

zugrunde liegenden radiomischen Daten zu lernen (Erickson et al. 2017). Allerdings sind größere Datenmengen und ein hoher Datenverbrauch notwendig, um gute Ergebnisse des Modells zu erzielen, was sich in dieser Arbeit nicht realisieren ließ (Treboux et al. 2018).

4.6 Ausblick

Für die Therapie von NSCLC sind Immuncheckpoint-Inhibitoren in allen Krankheitsstadien relevant. Neben bereits etablierten Einsätzen der ICI in fortgeschrittenen Tumorstadien, werden Zulassungen dieser Therapien auch auf früheren Stadien ausgeweitet (Reck et al. 2022). Hieraus ergibt sich die steigende Notwendigkeit der Ermittlung des PD-L1-Rezeptorstatus anhand pathologischer und immunhistochemischer Untersuchungen. Darüber hinaus zeigt das Ergebnis dieser Arbeit, dass radiomische Muster in den Segmentationen pulmonaler Adenokarzinome erkennbar sind, die mit der Expression von PD-L1 korrelieren. Aktuell reicht diese Korrelation allerdings nicht aus, um anhand der Vorhersagen des ML-Modells klinische Entscheidungen abzuleiten, sodass weiterhin die Histologie der Standard in der Beurteilung der Rezeptorexpression bleibt. Weiterführend stellt sich die Frage, ob sich der ML-Ansatz weiter verbessern lässt oder mehr Patienten zum Lernen benötigt werden, sodass möglicherweise zukünftig das Vorhandensein molekularer Biomarker wie PD-L1 auch anhand von CT-Aufnahmen durch ML-Modelle erkannt werden kann. Ein Vorteil dieses Ansatzes im Vergleich zur konventionellen pathologischen Diagnostik, die nur den biopsierten Bereich untersucht, wäre, dass keine Probenentnahme des Tumors notwendig ist und intratumorale Heterogenitäten durch radiomische Auswertungen der CT-Daten besser erfasst werden können (Bouhamama et al. 2023). Weiterhin zählt die Durchführung einer CT zur Standarddiagnostik von Lungentumoren, sodass sich dieser Ansatz gut in den klinischen Kontext integrieren ließe. Fraglich bleibt dennoch, inwieweit die Durchführung der Segmentationen im klinischen Alltag realisierbar ist oder ob sich zukünftig Deep Learning Modelle als Klassifikationstools durchsetzen. Deep Learning Ansätze analysieren multidimensionale Daten automatisch und fanden bereits Anwendung in der Vorhersage von Tumorprognosen (Sun et al. 2019). Insgesamt stellt der Einsatz von KI-Verfahren eine Ergänzung der konventionellen radiologischen Diagnostik und eine Schnittstelle zwischen Radiologie und Pathologie dar. Durch weiterwachsende Datenmengen und Komplexität der klinischen Diagnostik und Therapie wird die Relevanz von KI-Verfahren und der Einsatz von wie in dieser Arbeit implementierten ML-Modelle gegeben.

5 Zusammenfassung

Lungenkarzinome und hierunter insbesondere das Adenokarzinom als häufigster histologischer Subtyp sind eine der häufigsten Krebserkrankung und weisen eine steigende Inzidenz und hohe Mortalität auf. Fortschritte in der NSCLC-Therapie wurden in den letzten Jahren durch die Einführung sogenannter Immuncheckpoint-Inhibitoren als zielgerichtete Tumorthherapie erreicht. Für pulmonale Adenokarzinome sind hierunter insbesondere PD-L1-Inhibitoren therapeutisch relevant. Deren Einsatz ist allerdings von der tumoralen PD-L1-Expression abhängig, welche derzeit durch immunhistochemische Untersuchungen an bioptisch oder chirurgisch gewonnenem Tumormaterial ermittelt werden muss. Die CT gehört zur Standarddiagnostik bei Lungenkarzinomen. Molekulargenetische Merkmale wie die therapeutisch relevante PD-L1-Expression lassen sich basierend auf radiologischen Bildern aktuell jedoch nicht abschätzen. In dieser Arbeit wurden daher morphologische Aspekte pulmonaler Adenokarzinome in CT-Bilddaten mit der pathologisch ermittelten tumoralen PD-L1-Expression korreliert und ein KI-Verfahren zur Vorhersage der PD-L1-Expression trainiert.

In diese retrospektive Studie wurden 373 CT-Aufnahmen von 237 Patienten mit der Erstdiagnose eines pulmonalen Adenokarzinoms eingeschlossen, die eine chirurgische Resektion und immunhistochemische Aufarbeitung mit Angabe der PD-L1-Expression erhalten hatten. Nach semi-automatischer Segmentation der Lungentumore erfolgte die Extraktion radiomischer Daten mit dem Programm PyRadiomics. Durch einen LightGBM-Machine-Learning-Algorithmus wurden die extrahierten radiomischen Merkmale mit den pathologisch ermittelten PD-L1-Expressionen korreliert. Das ML-Modell wurde für die Klassifikation $TPS < 1\%$ und $\geq 1\%$ bzw. $TPS < 50\%$ und $\geq 50\%$ anhand prätherapeutischer CT-Aufnahmen mittels 10-facher Kreuzvalidierung trainiert und kontrolliert. Anhand der AUC wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit des Modells bewertet.

Das mediane Alter lag bei 67,9 Jahren (IQR 60,6 – 74 Jahre) und 56,1 % der Patienten waren Männer. Die CT-Bildgebung fand im Median 35 Tage (IQR 20 – 57 Tage) vor der chirurgischen Resektion der Lungentumore statt. Eine Kontroll-Segmentation durch einen unabhängigen Radiologen wurde bei 63 Lungentumoren durchgeführt und zeigte einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,99$. Nach pathologischer Untersuchung ergab sich ein medianer Tumordurchmesser von 25 mm (IQR 17 – 43 mm). Hierbei zeigte sich, dass die radiologische die pathologische Messung des Durchmessers durchschnittlich unterschätzt. Bezüglich der PD-L1-Expression ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Tumordurchmesser ($p < 0,01$) und dem T-Stadium ($p = 0,04$). Das ML-Modell erreichte für die Klassifizierung in $TPS < 1\%$ und $\geq 1\%$ AUC-Werte von $0,66 \pm 0,06$ für den Validierungsdatensatz und $0,58 \pm 0,09$ für den Testdatensatz. Die AUC-Werte lagen bei $0,73 \pm 0,14$ für den Validierungs- und $0,72 \pm 0,16$ für den Testdatensatz bei der Einteilung der Lungentumore in einen $TPS < 50\%$ oder $\geq 50\%$.

Hinsichtlich semi-automatischer Tumorsegmentation lässt sich aufgrund der hohen Korrelation zweier unabhängiger Radiologen eine insgesamt gute Durchführbarkeit vermuten. Verglichen mit der Literatur zeigt sich eine zugunsten niedrigerer pT-Stadien verschobene Verteilung der Lungentumore, was auf den Einschluss ausschließlich chirurgischer Resektionen in diese Arbeit zurückzuführen ist. Das implementierte ML-Modell zeigt eine moderate diagnostische Genauigkeit für die Prädiktion der PD-L1-Expression anhand radiologischer CT-Bildgebung. Allerdings lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass in der CT-Bildgebung pulmonaler Adenokarzinome bildmorphologische Muster erkennbar sind, die mit der Expression von PD-L1 korrelieren. Dieses Erkenntnis sollte zukünftig durch größere, prospektive Patientenkohorten verifiziert werden. Möglicherweise kann auch der Einschluss peritumoraler Regionen die diagnostische Genauigkeit weiter optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- Ahn H, Lee KW, Lee KH, Kim J, Kim K, Chung J-H, Lee C-T (2018): Effect of computed tomography window settings and reconstruction plane on 8th edition T-stage classification in patients with lung adenocarcinoma manifesting as a subsolid nodule. *Eur J Radiol* 98, 130–135
- Ahn Y, Lee SM, Noh HN, Kim W, Choe J, Do K-H, Seo JB (2021): Use of a Commercially Available Deep Learning Algorithm to Measure the Solid Portions of Lung Cancer Manifesting as Subsolid Lesions at CT: Comparisons with Radiologists and Invasive Component Size at Pathologic Examination. *Radiology* 299, 202–210
- Akhtar N, Bansal JG (2017): Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer* 41, 328–339
- Aldossary SA (2019): Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomed Pharmacol J* 12, 7–15
- Alexander M, Kim SY, Cheng H (2020): Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* 198, 897–907
- Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, Rubello D, Fanti S (2012): PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. *Eur J Radiol* 81, 988–1001
- Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK (2019): Overview of artificial intelligence in medicine. *J Fam Med Prim Care* 8, 2328–2331
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, et al. (2018): Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379, 2342–2350
- Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor G (2020): Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol* 196, 879–887
- Azhari H, Kennedy JA, Weiss N, Volokh L: *From Signals to Image: A Basic Course on Medical Imaging for Engineers*. Springer, Cham 2020
- Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP (2019): Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 85, 8
- Batouty NM, Saleh GA, Sharafeldeen A, Kandil H, Mahmoud A, Shalaby A, Yaghi M, Khelifi A, Ghazal M, El-Baz A (2022): State of the Art: Lung Cancer Staging Using Updated Imaging Modalities. *Bioengineering* 9, 493
- Bergstra J, Bengio Y (2012): Random Search for Hyper-Parameter Optimization. *J Mach Learn Res* 13, 281–305
- Boothman A-M, Scott M, Ratcliffe M, Whiteley J, Dennis PA, Wadsworth C, Sharpe A, Rizvi NA, Garassino MC, Walker J (2019): Impact of Patient Characteristics, Prior Therapy, and Sample Type on Tumor Cell Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Patients with Advanced NSCLC Screened for the ATLANTIC Study. *J Thorac Oncol* 14, 1390–1399

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373, 1627–1639
- Bouhamama A, Leporq B, Faraz K, Foy J-P, Boussageon M, Pérol M, Ortiz-Cuaran S, Ghiringhelli F, Saintigny P, Beuf O, Pilleul F (2023): Radiomics combined with transcriptomics to predict response to immunotherapy from patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC. *Front Radiol* 3
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, et al. (2012): Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med* 366, 2455–2465
- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I (2021): The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 127, 3029–3030
- Brüning R, Küttner A, Flohr T: *Protocols for Multislice CT*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2006
- Chan SWS, Smith E (2020): Next Generation of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Therapy: Targeted and Immuno-Therapies. *Int J Med Stud* 8, 26–32
- Chen Y, Xue Y, Jin Y, Ji H (2021): Lung stem cells in regeneration and tumorigenesis. *J Genet Genomics* 48, 268–276
- Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP (2020): Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol* 9, 14
- Chu Z, Zhang Y, Li W, Li Q, Zheng Y, Lv F (2019): Primary solid lung cancerous nodules with different sizes: computed tomography features and their variations. *BMC Cancer* 19, 1060
- Cizkova K, Foltynkova T, Gachechiladze M, Tauber Z (2021): Comparative Analysis of Immunohistochemical Staining Intensity Determined by Light Microscopy, ImageJ and QuPath in Placental Hofbauer Cells. *ACTA Histochem Cytochem* 54, 21–29
- Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE (2007): Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 75, 56–63
- Currie GM (2019): Pharmacology, Part 5: CT and MRI Contrast Media. *J Nucl Med Technol* 47, 189–202
- De Marchi P, Leal LF, Duval Da Silva V, Da Silva ECA, Cordeiro De Lima VC, Reis RM (2021): PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol* 74, 735–740
- DenOtter TD, Schubert J: Hounsfield Unit. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2023
- de Sousa VML, Carvalho L (2018): Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology* 85, 96–107
- Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, Melero I, Schalper KA, Herbst RS (2019): Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 25, 4592–4602
- Dubin S, Griffin D (2020): Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med* 117, 375–379

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR (2019): Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 94, 1623–1640
- Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL (2017): Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics* 37, 505–515
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, et al. (2022): Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 20, 497–530
- Fabian KP, Kowalczyk JT, Reynolds ST, Hodge JW (2022): Dying of Stress: Chemotherapy, Radiotherapy, and Small-Molecule Inhibitors in Immunogenic Cell Death and Immunogenic Modulation. *Cells* 11, 3826
- Fawad R, Qaiser M, Tanwani AK, Sheikh AK, Javed S (2019): Limited Immunohistochemistry Panel in Subclassification of Poorly Differentiated Non-Small Cell Lung Carcinoma in a Scarce Resource Setup. *Int J Pathol* 17, 50–56
- Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, et al. (2021): Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398, 1344–1357
- Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R (2003): Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol* 13, 2378–2383
- Frost N, Griesinger F, Hoffmann H, Länger F, Nestle U, Schütte W, Wolf J, Reck M (2022): Lung Cancer in Germany. *J Thorac Oncol* 17, 742–750
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, et al. (2018): Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378, 2078–2092
- Gharraf HS, Mehana SM, ElNagar MA (2020): Role of CT in differentiation between subtypes of lung cancer; is it possible? *Egypt J Bronchol* 14, 28
- Glassman LR, Hyman K (2013): Pancoast tumor: a modern perspective on an old problem. *Curr Opin Pulm Med* 19, 340–343
- Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, Petrella F, Spaggiari L, Rosell R (2015): Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15009
- Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Merlet P, Querellou S (2016): FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging* 27, 1003–1017
- Ha SY, Roh MS (2013): The New 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Clinicopathologic Relevance and Emerging Issues. *Korean J Pathol* 47, 316–325

- Halder A, Dey D, Sadhu AK (2020): Lung Nodule Detection from Feature Engineering to Deep Learning in Thoracic CT Images: a Comprehensive Review. *J Digit Imaging* 33, 655–677
- Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H (2018): eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med* 284, 603–619
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J (2008): Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 246, 697–722
- Harders SW, Balyasnikowa S, Fischer BM (2014): Functional imaging in lung cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 34, 340–355
- He L, Huang Y, Ma Z, Liang Cuishan, Liang Changhong, Liu Z (2016): Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep* 6, 34921
- Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. (2020): Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 383, 1328–1339
- Hoang-Thi T-N, Vakalopoulou M, Christodoulidis S, Paragios N, Revel M-P, Chassagnon G (2021): Deep learning for lung disease segmentation on CT: Which reconstruction kernel should be used? *Diagn Interv Imaging* 102, 691–695
- Hoffman RM, Sanchez R (2017): Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am* 101, 769–785
- Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP (2019): Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 40, 255–264
- Jin Y, Shen X, Pan Y, Zheng Q, Chen H, Hu H, Li Y (2019): Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort. *J Thorac Dis* 11, 4591–4601
- Kagimoto A, Tsutani Y, Kambara T, Handa Y, Kumada T, Mimae T, Kushitani K, Miyata Y, Takeshima Y, Okada M (2020): Utility of Newly Proposed Grading System From International Association for the Study of Lung Cancer for Invasive Lung Adenocarcinoma. *JTO Clin Res Rep* 2, 100126
- Kartrasoglou EA, Chatziandreu I, Sakellariou S, Stamopoulos K, Kavantzias N, Lazaris AC, Korkolopoulou P, Saetta AA (2020): Association between PD-L1 expression and driver gene mutations in non-small cell lung cancer patients: correlation with clinical data. *Virchows Arch* 477, 207–217
- Kaul V, Enslin S, Gross SA (2020): History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc* 92, 807–812
- Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, Ye Q, Liu T-Y (2017): LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. *Adv Neural Inf Process Syst* 30, 3149–3157
- Kennedy A, Dowling J, Greer PB, Ebert MA (2018): Estimation of Hounsfield unit conversion parameters for pelvic CT images. *Australas Phys Eng Sci Med* 41, 739–745

- Kernbach JM, Staartjes VE (2022): Foundations of Machine Learning-Based Clinical Prediction Modeling: Part II-Generalization and Overfitting. *Acta Neurochir Suppl* 134, 15–21
- Khalil A, Majlath M, Gounant V, Hess A, Laissy JP, Debray MP (2016): Contribution of magnetic resonance imaging in lung cancer imaging. *Diagn Interv Imaging* 27, 991–1002
- Knuth T (2021): Lernende Entscheidungsbäume. *Inform Spektrum* 44, 364–369
- Kraywinkel K, Schönfeld I (2018): Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkol* 24, 946–951
- Kuzucuoglu M, Gokyer A, Kula O, Yekdes A, Sunal B, Karamustafaoglu Y, Yoruk Y, Cicin I (2020): Relationship between the Size and Location of the Mass and Hilar and Mediastinal Lymph Node Metastasis in Early and Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak* 30, 172–176
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, Zegers CML, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJWL (2012): Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 48, 441–446
- Lang-Lazdunski L (2013): Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 22, 382–404
- Larentzakis A, Lygeros N (2021): Artificial intelligence (AI) in medicine as a strategic valuable tool. *Pan Afr Med J* 38, 184
- Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P (2015): Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1856, 189–210
- Liam C-K, Mallawathantri S, Fong KM (2020): Is tissue still the issue in detecting molecular alterations in lung cancer? *Respirology* 25, 933–943
- Lim Z-F, Ma PC (2019): Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol* 12, 134
- Lin L, Zhang J, Zhang N, Shi J, Chen C (2022): Optimized LightGBM Power Fingerprint Identification Based on Entropy Features. *Entropy* 24, 1558
- Liu Y, Xu Y, Cheng X, Lin Y, Jiang S, Yu H, Zhang Z, Lu L, Zhang X (2022): Research Trends and Most Influential Clinical Studies on Anti-PD1/PDL1 Immunotherapy for Cancers: A Bibliometric Analysis. *Front Immunol* 13, 862084
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2095–2128
- Ludwig V, Seifert M, Hauke C, Hellbach K, Horn F, Pelzer G, Radicke M, Rieger J, Sutter S-M, Michel T, Anton G (2019): Exploration of different x-ray Talbot–Lau setups for dark-field lung imaging examined in a porcine lung. *Phys Med Biol* 64, 065013
- Mairinger T (2019): Histologie, Zytologie und Molekular Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Pathologie* 40, 649–661

- Marletta S, Fusco N, Munari E, Luchini C, Cimadamore A, Brunelli M, Querzoli G, Martini M, Vigliar E, Colombari R, et al. (2022): Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med* 12, 1073
- Matsumura Y, Hishida T, Shimada Y, Ishii G, Aokage K, Yoshida J, Nagai K (2014): Impact of Extratumoral Lymphatic Permeation on Postoperative Survival of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol* 9, 337–344
- McDougall IR (1979): Skeletal scintigraphy. *West J Med* 130, 503–514
- Mintz Y, Brodie R (2019): Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 28, 73–81
- Montezuma D, Azevedo R, Lopes P, Vieira R, Cunha AL, Henrique R (2013): A panel of four immunohistochemical markers (CK7, CK20, TTF-1, and p63) allows accurate diagnosis of primary and metastatic lung carcinoma on biopsy specimens. *Virchows Arch* 463, 749–754
- Muñoz A (2012): Machine Learning and Optimization. Courant Inst Math Sci
- Nagano T, Takamori S, Hashinokuchi A, Matsydo K, Kohno M, Miura N, Takenaka T, Kamitani T, Shimokawa M, Ishigami K, et al. (2023): Comparison of radiological and pathological tumor sizes in resected non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 71, 708–714
- Naylor EC, Desani JK, Chung PK (2016): Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 25, 601–609
- Nooreldeen R, Bach H (2021): Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* 22, 8661
- Oguz I, Carass A, Pham DL, Roy S, Subbana N, Calabresi PA, Yushkevich PA, Shinohara RT, Prince JL (2018): Dice Overlap Measures for Objects of Unknown Number: Application to Lesion Segmentation. *Brainlesion* 10670, 3–14
- Okamoto T, Miyawaki M, Toyokawa G, Karashima T, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Osoegawa A, Tagawa T, Takeuchi H, et al. (2021): Clinical significance of part-solid lung cancer in the eighth edition TNM staging system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 34, 219–226
- Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK (2018): Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 52, 103–109
- Panunzio A, Sartori P (2020): Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm* 13, 238–242
- Park J, Hwang E (2021): A Two-Stage Multistep-Ahead Electricity Load Forecasting Scheme Based on LightGBM and Attention-BiLSTM. *Sensors* 21, 7697
- Pascoe HM, Knipe HC, Pascoe D, Heinze SB (2018): The many faces of lung adenocarcinoma: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol* 62, 654–661
- Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho BC, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Hui R, et al. (2020): Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in

- unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol* **31**, 798–806
- Pelosi G, Sonzogni A, Viale G (2010): The Classification of Lung Carcinoma: Time to Change the Morphology-Based Approach? *Int J Surg Pathol* **18**, 161–172
- Penha D, Pinto E, Marchiori E, Taborda-Barata L, Irion K (2020): Pulmonary diseases that cause abnormal lung parenchymal density: is this a problem in lung cancer screening? *J Bras Pneumol* **48**, e20220002
- Pera Ó, Martínez Á, Möhler C, Hamans B, Vega F, Barral F, Becerra N, Jimenez R, Fernandez-Velilla E, Quera J, Algara M (2023): Clinical Validation of Siemens' Syngo.via Automatic Contouring System. *Adv Radiat Oncol* **8**, 101177
- Piotrowski A, Siegel F (2021): Was können die Maschinen? *J Urol Urogynäkologie* **28**, 124–129
- Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II (2021): Pathology and Classification of SCLC. *Cancers* **13**, 820
- Razi T, Niknami M, Alavi Ghazani F (2014): Relationship between Hounsfield Unit in CT Scan and Gray Scale in CBCT. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* **8**, 107–110
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. (2016): Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **375**, 1823–1833
- Reck M, Remon J, Hellmann MD (2022): First-Line Immunotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **40**, 586–597
- Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M (2018): Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie* **72**, 138–154
- Ridge CA, Huang J, Cardoza S, Zabor EC, Moskowitz CS, Zakowski MF, Ginsberg MS (2013): Comparison of Multiplanar Reformatted CT Lung Tumor Measurements to Axial Tumor Measurement Alone: Impact on Maximal Tumor Dimension and T Stage. *AJR Am J Roentgenol* **201**, 959–963
- Riemer A: Computertomografie für MTRA/RT (Edition Radiopraxis). 3. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2022
- Rittmeyer A, Schiwitza A, Sahovic L, Eul B, Andreas S (2021): Update on recent key publications in lung oncology: picking up speed. *Eur Respir Rev* **30**
- Ruppert A-M, Amrioui F, Fallet V (2020): Risk factors and prevention of lung cancer. *Rev Prat* **70**, 852–856
- Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM (2009): Lung cancer in never smokers: Clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* **15**, 5626–5645
- Schabath MB, Cote ML (2019): Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **28**, 1563–1579

- Scheel AH, Ansén S, Schultheis AM, Scheffler M, Fischer RN, Michels S, Hellmich M, George J, Zander T, Brockmann M, et al. (2016): PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology* 5, e1131379
- Schildhaus H-U (2018): Der prädiktive Wert der PD-L1-Diagnostik. *Pathologe* 39, 498–519
- Schildhaus H-U (2020): Immunohistochemiebasierte prädiktive Biomarker bei Lungenkarzinomen. *Pathologe* 41, 21–31
- Schwitza A, Schildhaus H-U, Zwerger B, Rüschoff J, Reinhardt C, Leha A, Andreas S, Rittmeyer A (2019): Monitoring efficacy of checkpoint inhibitor therapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 11, 769–782
- Schwartz AG, Cote ML: Epidemiology of Lung Cancer. In: Ahmad A, Gadgeel S (Hrsg.): *Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies (Advances in Experimental Medicine and Biology)*. Springer International Publishing, Cham 2016, 21–41
- Seeram E (2018): Computed Tomography: A Technical Review. *Radiol Technol* 89, 279CT-302CT
- Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Hunt DC, Latifi K, Ullah G, Gillies RJ, Moros EG (2018): Accounting for reconstruction kernel-induced variability in CT radiomic features using noise power spectra. *J Med Imaging* 5, 011013
- Shiinoki T, Fujimoto K, Kawazoe Y, Yuasa Y, Kajima M, Manabe Y, Ono T, Hirano T, Matsunaga K, Tanaka H (2022): Predicting programmed death-ligand 1 expression level in non-small cell lung cancer using a combination of peritumoral and intratumoral radiomic features on computed tomography. *Biomed Phys Eng Express* 8, 025008
- Shim J, Brindle L, Simon M, George S (2014): A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Fam Pract* 31, 137–148
- Succony L, Rassl DM, Barker AP, McCaughan FM, Rintoul RC (2021): Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 99
- Sun D, Wang M, Li A (2019): A Multimodal Deep Neural Network for Human Breast Cancer Prognosis Prediction by Integrating Multi-Dimensional Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 16, 841–850
- Sun J, Wu S, Jin Z, Ren S, Cho WC, Zhu C, Shen J (2022): Lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother* 149, 112817
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021): Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209–249
- Tchounwou PB, Dasari S, Noubissi FK, Ray P, Kumar S (2021): Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. *J Exp Pharmacol* 13, 303–328
- Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N (2018): PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 10, 1758835918763493

- Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS (2021): Lung cancer. *The Lancet* 398, 535–554
- Thakur SK, Singh DP, Choudhary J (2020): Lung cancer identification: a review on detection and classification. *Cancer Metastasis Rev* 39, 989–998
- Thandra KC, Barsouk Adam, Saginala K, Aluru JS, Barsouk Alexander (2021): Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 25, 45–52
- Tomasik B, Skrzypski M, Bieńkowski M, Dziadziuszko R, Jassem J (2023): Current and future applications of liquid biopsy in non-small-cell lung cancer—a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 12, 594–614
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LucianR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, et al. (2015): The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10, 1243–1260
- Treboux J, Genoud D, Ingold R: Decision Tree Ensemble Vs. N.N. Deep Learning: Efficiency Comparison For A Small Image Dataset. In: International Workshop on Big Data and Information Security (IWBIS 2018). Jakarta 2018, 25–30
- Trendelenburg F (Hrsg.): Tumoren der Atmungsorgane und des Mediastinums A: Allgemeiner Teil. 5. Auflage; Springer, Berlin 2013
- Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA (2019): Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak* 19, 281
- Ulas EB, Hashemi SMS, Houda I, Kaynak A, Veltman JD, Fransen MF, Radonic T, Bahce I (2023): Predictive Value of Combined Positive Score and Tumor Proportion Score for Immunotherapy Response in Advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 4, 100532
- Utada M, Yonehara S, Ozasa K (2019): Historical Changes in Histological Diagnosis of Lung Cancer. *J Epidemiol* 29, 238–240
- Valladares BT, Crespo PC, Herranz UA, Caamaño AG (2021): Adjuvant treatment in lung cancer. *J Clin Transl Res* 7, 175–184
- van Griethuysen JJ, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, Beets-Tan RG, Fillion-Robin J-C, Pieper S, Aerts HJ (2017): Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 77, e104–e107
- Vergalasova I, McKenna M, Yue NJ, Reyhan M (2020): Impact of computed tomography (CT) reconstruction kernels on radiotherapy dose calculation. *J Appl Clin Med Phys* 21, 178–186
- Vicidomini G, Cascone R, Carlucci A, Fiorelli A, Di Domenico M, Santini M (2020): Diagnostic and prognostic role of liquid biopsy in non-small cell lung cancer: evaluation of circulating biomarkers. *Explor Target Anti-Tumor Ther* 1, 343–354
- Vinod SK, Hau E (2020): Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology* 25, 61–71

- Wagner BJ, Buettner R (2020): Immunohistochemische und molekularpathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen. *Pathologe* 41, 3–13
- Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA (2019): Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc* 94, 1599–1622
- Wang WZ, Shulman A, Amann JM, Carbone DP, Tsihchlis PN (2022): Small cell lung cancer: Subtypes and therapeutic implications. *Semin Cancer Biol* 86, 543–554
- Watanabe S (2014): Lymph node dissection for lung cancer: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 62, 407–414
- Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, Whetton AD (2014): The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 40, 558–566
- Wu W, Parmar C, Grossmann P, Quackenbush J, Lambin P, Bussink J, Mak R, Aerts HJWL (2016): Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol* 6, 71
- Xie S, Wu Z, Qi Y, Wu B, Zhu X (2021): The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges. *Biomed Pharmacother* 138, 111450
- Yan Jun, Xu Y, Cheng Q, Jiang S, Wang Q, Xiao Y, Ma C, Yan Jianbing, Wang X (2021): LightGBM: accelerated genomically designed crop breeding through ensemble learning. *Genome Biol* 22, 271
- Yang F, Chen H, Xiang J, Zhang Y, Zhou J, Hu H, Zhang J, Luo X (2010): Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 10, 474
- Yin X, Li Y, Wang H, Jia T, Wang E, Luo Y, Wei Y, Qin Z, Ma X (2022): Small cell lung cancer transformation: From pathogenesis to treatment. *Semin Cancer Biol* 86, 595–606
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten), GEKID (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut, Berlin 2021
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten), GEKID (Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.) (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut, Berlin 2023
- Zhang M, Li G, Wang Yanbo, Wang Yan, Zhao S, Haihong P, Zhao H, Wang Yan (2017): PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep* 7, 10255
- Zheng M (2016): Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 25, 447–468

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Johannes Uhlig für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende Betreuung, seine ständige Unterstützung und kritische Durchsicht während der Umsetzung dieser Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Achim Rittmeyer für seine Ratschläge, das Bereitstellen von Fachliteratur und seine mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Auch bei Siemens Healthineers und insbesondere Arnaud Arindra Adiyoso Setio bedanke ich mich für die Unterstützung in der Durchführung der Auswertungen und Bereitstellung der Daten.