

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Inneren Klinik (Tumorforschung)

Assoziation von klinischen und radiomischen Parametern mit dem Krankheitsverlauf
von Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasierten Aderhautmelanomen

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Melina Giousmas
aus Düsseldorf
(2022)

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Schuler
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. A. Stang

Tag der mündlichen Prüfung: 20. April 2023

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	7
1.1 Einführung	7
1.2 Epidemiologie und Anatomie	7
1.3 Histologie, Pathogenese und Risikofaktoren	8
1.3.1 Molekulare Veränderungen beim Aderhautmelanom	9
1.3.2 Metastasierung	10
1.4 Klinik und Diagnostik	11
1.5 Verlauf und Prognose	12
1.6 TNM-Klassifikation	13
1.7 Primärtherapie des Aderhautmelanoms	14
1.7.1 Chirurgische Exzision	15
1.7.2 Bestrahlung	16
1.7.3 Thermotherapie	17
1.8 Systemische Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms	17
1.8.1 Metastasenchirurgie	17
1.8.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	18
1.8.3 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	19
1.8.4 Transarterielle hepatische Chemoperfusion	19
1.8.5 Isolierte hepatische Perfusion (IHP)	20
1.8.6 Tebentafusp	21

2 FRAGESTELLUNGEN.....	22
3 METHODIK.....	23
3.1 Radiomics	23
3.1.1 Datenakquisition	24
3.1.2 Segmentierung	24
3.1.3 Radiomische Features und deren Auswahl (Feature selection).....	25
3.1.4 Modelltraining	25
3.1.5 Validierung	26
3.2 Vorgehen	26
3.2.1 Patienten	26
3.2.2 Methode	26
3.3 Parameter des Behandlungserfolges (Outcomes) für die vorliegende Fragestellung	28
3.4 Modellbildung: Eingangsdaten (Input) und zu erklärende Zielgrößen (Outcome) ...	28
3.4.1 Klinische Features	29
3.4.2 Radiomische Parameter („Radiomics Features“)	30
3.4.3 Morphologische Features	32
3.5 Statistische Analyse	32
3.5.1 Datenvorverarbeitung (Preprocessing)	33
3.5.2 Cox-Lasso Regression	33
3.5.3 Training	34
3.5.4 Metriken.....	35
3.5.5 Modellselektion	35
4 ERGEBNISSE.....	36

4.1	Patienten	36
4.1.1	Erste Therapielinie.....	37
4.1.2	Zweite Therapielinie	39
4.2	Modell-Training.....	40
4.2.1	Modell-Training: Kaplan-Meier-Kurven für Hochrisiko- und Geringrisikogruppen für die Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-treatment failure, TTF)	40
4.2.2	Training: Kaplan-Meier-Kurven für Hochrisiko- und Geringrisikogruppen für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).....	43
4.3	Interne Validierung auf dem Testdatensatz	47
4.3.1	Validierung der Modelle bezüglich des Ergebnismaßes TTF	47
4.3.2	Validierung der Modelle bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben (OS)	52
4.4	Ausgewählte Features	56
4.4.1	Ausgewählte Features für TTF	56
4.4.2	Ausgewählte Features für OS	58
5	DISKUSSION	60
5.1	Zusammenfassung der Ausgangshypothesen	60
5.2	Prüfung der Ausgangshypothesen durch die vorliegende Arbeit	61
5.3	Limitationen der vorliegenden Arbeit	65
5.4	Stärken der vorliegenden Arbeit.....	66
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	68
7	ABSTRACT	69

8 LITERATURVERZEICHNIS	70
9 ANHANG.....	76
9.1 Extrahierte Features	76
10TABELLARISCHER ANHANG	80
11ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	81
12ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	83
13DANKSAGUNG.....	85
14LEBENS LAUF	86

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Das Aderhautmelanom (AHMM) stellt eine bösartige Neubildung der Choroidea des Auges dar und gilt als häufigste maligne intraokuläre Neoplasie des Erwachsenen. (Bedikian, 2006) (Bechrakis et al., 2021)

Der Tumor entwickelt sich aus Melanozyten der Aderhaut und weist aufgrund dessen häufig eine Pigmentierung auf. In 50% der Fälle entwickeln die betroffenen Patienten innerhalb der ersten sechs bis 12 Monate eine hämatogene Metastasierung, die sich meist in der Leber manifestiert. (Krantz et al., 2017)

1.2 Epidemiologie und Anatomie

Insgesamt betrachtet stellt das AHMM jedoch eine eher selten auftretende Tumorentität des Menschen dar. Jährlich werden in Deutschland rund 500 neue Fälle, weltweit circa 7.000 neue Fälle, diagnostiziert. (Bechrakis et al., 2002) (Bornfeld et al., 2018)

Die Inzidenz beträgt 0,5:100.000 Neuerkrankungen pro Jahr, sodass das AHMM die Definition einer seltenen Erkrankung erfüllt. (Schuler-Thurner et al., 2015)

Vorwiegend erkrankt die ältere Bevölkerung ab dem 50. Lebensjahr an einem AHMM. Mit steigendem Lebensalter, steigt auch die Inzidenzrate der Erkrankung, wobei ein Häufigkeitsgipfel um das 70. Lebensjahr zu beobachten ist. Jünger als 20 Jahre sind nur rund ein Prozent der Patienten bei der Diagnosestellung des AHMM. (Wackernagel et al., 2009)

Entgegen der weltweiten Entwicklung der Zunahme an Neuerkrankungen an malignen Melanomen ist die Inzidenzrate des AHMMs in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben. (Mueller et al., 2010)

AHMM, die etwa 4% aller Melanome ausmachen, stellen eine Unterform des uvealen Melanoms dar. Anatomisch besteht die Uvea (die mittlere Augenhaut) aus drei Schichten; der Iris, dem Ziliarkörper und der Choroidea, welche auch Aderhaut genannt wird, wodurch je nach Lokalisation des Tumors auch dessen Terminologie zustande kommt.

Der Großteil der AHMM manifestiert sich im zentralen Bereich der Aderhaut, was per definitionem als 3mm Abstand zu Makula oder Sehnerv aufgefasst wird. Aufgrund dieser häufigen Lokalisation lassen sich auch damit einhergehende Symptome wie beispielsweise Gesichtsfeldausfälle oder Photopsien erklären. Uveale Melanome unterscheiden sich maßgeblich in puncto Pathogenese, Prognose, Therapie und Nachsorge von kutanen oder mukosalen Melanomen. (Lipski et al., 2013)

1.3 Histologie, Pathogenese und Risikofaktoren

Histologisch kann das AHMM in drei verschiedene Typen differenziert werden.

Man unterscheidet hierbei den Spindelzelltyp vom Epitheloidzelltyp und vom gemischtzelligen Typ. Der histologische Typ beeinflusst maßgeblich die Prognose des AHMMs, so weisen spindelzellige Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 80% auf, gemischtzellige Tumoren weisen eine geringere 5-Jahresüberlebensrate von ca. 65% auf. Darüber hinaus gehen epitheloidzellige Tumoren mit einer 5-Jahresüberlebensrate von lediglich ca. 40% mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. (Schranz et al., 1997)

Die Entwicklung eines AHMMs ist de novo aus Melanozyten, aber auch aus bestehenden Aderhautnävi oder aus Melanozytosen, möglich.

Faktoren wie eine Tumordicke über 2,0 mm, subretinale Flüssigkeit in Kombination mit einer serösen Ablatio retinae, Lipofuszinansammlungen auf der Tumoroberfläche, sogenannte „Orange Pigments“ sowie der Kontakt des posterioren Tumorrandes zur Papille gelten als Malignitätszeichen und weisen auf das Vorliegen eines malignen Aderhautmelanoms hin. (Rohrbach, 1998)

Während beim kutanen Melanom die Einwirkung von UV-Licht als zentraler Risikofaktor gewertet wird, ist dies beim uvealen Melanom nicht der Fall. (Shah et al., 2005)

Als gesicherter Risikofaktor für das AHMM gilt Hellhäutigkeit; diese steigert das Risiko an einem AHMM zu erkranken um den Faktor 200 im Gegensatz zu sehr dunkler Hautpigmentierung. Innerhalb Europas konnte ein geographisches Nord-Süd-Gefälle beobachtet werden, auch hier korrelierte eine geringere Inzidenz mit einer stärkeren Pigmentierung der Haut. Es wird vermutet, dass das durch Sonneneinstrahlung in der

Haut gebildete 1-,25-Dehydroxivitamin D₃ eine indirekt anti-onkogene Wirkung besitzt. Gesichert ist zudem, dass AHMM mit einer Monosomie des Chromosoms 3 ein signifikant gesteigertes Risiko für die Metastasierung, insbesondere in die Leber, aufweisen. In der Arbeit von Le Guin et al. konnte bei 45% aller AHMM eine Monosomie 3 festgestellt werden. (Le Guin et al., 2021)

Ein ähnlich erhöhtes Metastasierungsrisiko wurde auch bei Aberrationen der Chromosomen 6 und 8 beobachtet. Auch die Tumorgöße, das Ausmaß des infiltrierenden Wachstums und ein epitheloider Zelltyp haben einen deutlichen Einfluss auf das Metastasierungsrisiko und das Langzeitüberleben. Umstritten ist, ob elektromagnetische Strahlung im Zusammenhang mit dem Auftreten eines AHMMs steht. Eine familiäre Häufung kann nur in Ausnahmefällen beobachtet werden, auch eine Geschlechterpräferenz liegt nicht vor. Erst mit steigendem Lebensalter ist das männliche Geschlecht mit etwa 52% minimal häufiger betroffen. (Bornfeld et al., 1996) (Lipski et al., 2013) (Shields, 2008)

1.3.1 Molekulare Veränderungen beim Aderhautmelanom

Bereits im Jahre 1990 fand man heraus, dass AHMM eine Assoziation mit verschiedenen somatischen chromosomalen Aberrationen aufweisen. Zu den häufigsten Aberrationen gehören hier die Monosomie 3, das Isochromosom 6p, das Isochromosom 8q_{3,4} und die Trisomie 8. (Damato and Coupland, 2009)

Weniger häufig, jedoch auch präsent, scheint eine Aberration des Chromosom 16 zu sein, bei der es zum Verlust des langen Arms des Chromosom 16 kommt. Diese Konstellation wurde in einer Studie von Kilic et al. bei 16% der Fälle beschrieben. (Kilic et al., 2006) Genom- und Expressionsprofile von Tumoren können unter anderem mittels Mikroarrays analysiert werden; die Multiplex-ligationsabhängige Sondenverstärkung (MLPA) ermöglicht die genauere Analyse definierter chromosomaler Regionen. Als Grundlage der Entdeckung der Chromosomenaberrationen diene vor allem die Tumormasse aus enukleierten Augen von Patienten mit AHMM. (Couturier and Saule, 2012)

Man nimmt an, dass der Tumordurchmesser des AHMMs mit der Anzahl der Chromosomenaberrationen korreliert. Dies impliziert, dass ein größeres AHMM mit einer höheren Anzahl von Chromosomenanomalien einhergeht. (Kilic et al., 2006)

Auch gibt es Hinweise darauf, dass metastasierte AHMM eine höhere Anzahl an Copy-number-Variationen (dies sind strukturelle Veränderungen des Erbguts, die zu numerischen Veränderungen der Kopien bestimmter Genabschnitte führen) aufweisen, als nicht metastasierte AHMM. (Horsman et al., 1990)

Bornfeld und Prescher weisen in einem Artikel darauf hin, dass die Monosomie 3 als stärkster Prädiktor für die negative Prognose eines AHMM herangezogen werden kann. (Bornfeld et al., 1996)

Überdies scheint es möglich zu sein, dass der Verlust des Chromosom 3 prädisponierend für die Isochromosomenbildung 6p, 8q, 16p und weitere Aberrationen ist. (Horsman et al., 1990)

1.3.2 Metastasierung

Da physiologischerweise keine lymphatische Drainage der Aderhaut besteht, ist der Mechanismus der Metastasierung beim AHMM hämatogen.

Hierbei zeigt der Primärtumor einen ausgeprägten Tropismus zur Leber; in mehr als 90% der Fälle präsentiert sich die Leber als erste klinisch manifeste Lokalisation von Metastasen. (Group, 2001)

Es wird davon ausgegangen, dass bereits früh eine hämatogene Aussaat von Tumorzellen erfolgt. Ob diese jedoch unmittelbar in die Leber erfolgt oder ob sich zwischenzeitlich die Besiedlung in ein anderes Kompartiment ereignet und dann erst die Metastasierung in die Leber stattfindet, ist bislang unklar. (Schmittel et al., 2006)

Neben der Leber stellen Lunge, Knochen und Haut in absteigender Reihenfolge weitere Lokalisationen von AHMM-Metastasen dar. (Kath et al., 1993a)

Ist das AHMM metastasiert, ist die Prognose ungünstig. Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose der Metastasierung wird zwischen zwei und 15 Monaten angegeben. (Gragoudas et al., 1991) (Schmittel et al., 2006) (Kodjikian et al., 2005)

Hingegen weisen Patienten mit metastasierten AHMM ohne Leberbefall eine relativ günstigere mediane Überlebenszeit auf. (Kath et al., 1993a)

1.4 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose des AHMMs stellt häufig einen Zufallsbefund dar, da die Betroffenen über einen langen Zeitraum ohne Symptomatik bleiben können und somit oftmals erst im späteren Verlauf einen Arzt konsultieren.

Treten Symptome auf, sind diese häufig unspezifisch, beispielsweise kann bei einem zentral lokalisierten Tumor ein Flackern oder Flimmern im Gesichtsfeld auftreten, welches ein Zeichen einer begleitenden Netzhautablösung darstellt. Auch eine Sehverschlechterung oder ein sogenannter „Rußregen“ als Folge einer Glaskörpereinblutung können sich manifestieren.

Schwieriger gestaltet sich die Diagnose eines peripher lokalisierten Tumors, da dieser aufgrund der fehlenden Infiltration von zentralen Strukturen, die am Sehvorgang beteiligt sind, oft lange asymptomatisch bleibt.

Als unerlässlich für die Diagnose eines AHMM gilt die Funduskopie. (Girbardt et al., 2018)

AHMM zeigen sich in der funduskopischen Untersuchung als kuppelartige Konfiguration, wobei bei kleineren Tumoren eine intakte Bruch'sche Membran aufzufinden ist. Bei größeren Tumoren ist diese häufig rupturiert, dabei imponiert eine pathognomische Kragenknopfform.

Eine Sonderform stellt das diffuse Melanom dar, welches charakteristischerweise ein flaches Wachstum von weniger als 5 mm, aber eine flächige Ausbreitung von über einem Viertel der Choroidea aufweist.

Durch die Neigung zu extraskleralem Wachstum kann das diffuse Melanom bei Mitbeteiligung des vorderen Augenabschnittes zu einem sekundären Glaukom führen.

Ist der Einblick in das Auge aufgrund einer Medientrübung der Hornhaut, der Linse oder des Glaskörpers erschwert, so erlangt die sonographische Untersuchung der Aderhaut einen tragenden Stellenwert. Mit dem Ultraschallgerät können so charakteristische Gewebeeigenschaften des AHMM, wie z.B. eine niedrige Binnenreflektivität oder Vaskularisationszeichen, aber auch extraokuläres Wachstum dargestellt werden. Begrenzt ist diese Methode allerdings durch die Dicke des Tumors, die zur geeigneten Darstellung mindestens 2 mm betragen sollte. Schmalere Tumoren lassen sich nur schwierig sonografisch darstellen.

Darüber hinaus existieren additive Untersuchungsmethoden wie die Fluoreszenz- und die Indozyaningrün-Angiografie, mit Hilfe derer die Auswirkung des Tumors auf die Netzhaut-Aderhaut-Schranke beurteilt werden kann. Dies vermag entscheidende Hinweise auf eine potenzielle Metastasierung geben, wodurch zusätzlich Aussagen über das Mikrozirkulationsmuster getroffen werden können. (Mueller et al., 2010)

Allein mit nichtinvasiver Diagnostik und klinischen Parametern kann in über 99% der Fälle bei größeren Tumoren die richtige, später histopathologisch bestätigte Diagnose gestellt werden. Aufgrund dessen ist eine Biopsie intraokulärer Tumore nur selten zur Diagnosesicherung notwendig und sollte nur unter genauester Risikoabwägung (Verschleppung von Tumorzellen, Infektionen, Blutungen) erfolgen. (Seregard, 2009)

1.5 Verlauf und Prognose

Der häufigste Manifestationsort des metastasierten AHMMs stellt die Leber dar. In rund 90% der Fälle ist die Leber das erste Organ in welchem sich die Metastasierung präsentiert und klinisch relevant wird. (Schmittel et al., 2006) (Bechrakis et al., 2021)

Nachdem eine Metastase des AHMMs klinisch diagnostiziert werden konnte, ist die Prognose für das Überleben der Patienten extrem ungünstig. (Mooy and De Jong, 1996)

Die mediane 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit metastasiertem AHMM wird mit knapp 4% angegeben. (Lane et al., 2018)

Kath et al. beschreiben nach klinischer Diagnose einer Metastase des AHMMs ein medianes Überleben von circa neun Monaten.

Bei Patienten bei denen die Leber als initialer Metastasierungsort involviert war, betrug das mediane Überleben sogar nur sieben Monate. (Kath et al., 1993b)

Es wird vermutet, dass bereits bei der Erstdiagnose des AHMMs Mikrometastasen vorliegen, die nicht von der Therapie des Primarius berührt werden. (Bornfeld et al., 2018)

1.6 TNM-Klassifikation

Um die Therapie des metastasierten AHMMs besser verstehen zu können, ist es sinnvoll, die TNM-Klassifikation zu betrachten.

Das T klassifiziert hierbei den Primärtumor folgendermaßen vor allem nach seiner Größe:

Tx	Die Ausdehnung des Primärtumors kann nicht ermittelt werden
T0	Kein Primärtumor
T1	Größte Tumorbreite (Basis) ≤ 10 mm, Tumorprominenz ≤ 3 mm
T1a	Größte Tumorbreite (Basis) ≤ 7 mm oder Tumorprominenz ≤ 2 mm
T1b	Größte Tumorbreite (Basis) > 7 mm, aber ≤ 10 mm oder Tumorprominenz > 2 mm, aber ≤ 3 mm
T2	Größte Tumorbreite (Basis) > 10 mm, aber ≤ 15 mm, Tumorprominenz > 3 mm, aber ≤ 5 mm
T3	Größte Tumorbreite (Basis) > 15 mm, Tumorprominenz > 5 mm
T4	Tumor mit extraokulärer Ausbreitung

N gibt wie folgt Auskunft über den Befall regionaler Lymphknoten:

Nx	Der Befall der Lymphknoten kann nicht ermittelt werden
N0	Kein Befall regionaler Lymphknoten
N1	Nachgewiesener Befall regionaler Lymphknoten

M legt das Auftreten von Fernmetastasen dar:

Mx	Das Auftreten von Fernmetastasen kann nicht ermittelt werden
M0	Es liegt keine Fernmetastasierung vor
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

(Mellen et al., 2013)

Vor allem die lokalen Therapieverfahren spielen im klinischen Alltag für die Behandlung von Lebermetastasen eines AHMM eine wichtige Rolle.

Hier sind besonders die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und die isolierte hepatische Perfusion (IHP) zu nennen. (Au - Ben-Shabat et al., 2015)

Bevor jedoch eine solche Therapie eingeleitet wird, wird zuvor häufig eine Biopsie aus der Metastase gewonnen, um eine Zweittumorerkrankung oder das Vorhandensein einer anderen Tumorentität auszuschließen. Im selben Zuge kann auch eine biopsische Materialgewinnung aus der Metastase erfolgen, um das Gewebe auf molekulargenetischer Ebene zu analysieren. (Innere Klinik (Tumorforschung) Universitätsklinikum Essen, 2018)

Eine Studie von Xu et al. mit 73 Patienten zeigt, dass Patienten mit Lebermetastasen, die eine lokale Erstlinientherapie erhalten, die höchste Rate an progressionsfreiem Überleben und auch insgesamt das höchste Gesamtüberleben hatten, welches im Median 18,7 Monate betrug.

Patienten, die trotz vorliegender Lebermetastasierung keine Therapie erhielten, hatten ein medianes Gesamtüberleben von lediglich 4,9 Monaten. (Xu et al., 2019)

1.7 Primärtherapie des Aderhautmelanoms

Die optimale Primärtherapie ist abhängig von der Tumorgöße und der Lokalisation des Tumors.

Je nach Ausmaß des Tumors stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Mittlerweile ist bekannt, dass die Wahl der Primärtherapie das Metastasierungsrisiko nicht signifikant beeinflusst. So entsteht für den Patienten kein zusätzliches Risiko bezüglich der Metastasenentwicklung, wenn er durch Bestrahlung Bulbus-erhaltend therapiert wird.

Die große COMS Studie aus dem Jahre 2006 zeigt auf, dass es keine Differenz der Überlebenszeit zwischen Patienten, die primär mit der Enukleation des Auges behandelt wurden, und Patienten, welche eine Brachytherapie des Auges erhielten, gab. (The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28, 2006)

Heutzutage stehen neben der Enukleation die Bestrahlung, die Thermotheapie und eine chirurgische Entfernung des Tumors als Therapieoption zur Verfügung. (Anastassiou and Bornfeld, 2004) (Guthoff et al., 1992)

1.7.1 Chirurgische Exzision

Enukleation

Die Enukleation galt lange Zeit als Therapie der Wahl des AHMMs. Heutzutage präferiert man jedoch Methoden, die den Erhalt der Sehfähigkeit weitgehend ermöglichen. Jedoch existieren relative Indikationen zur Enukleation, dazu gehören:

- Tumordurchmesser von >17mm
- Tumorprominenz >6-7mm
- Sehnervinfiltration, Retinainfiltration

(Damato, 2004)

Transsklerale Exzision

Diese Operationsmethode eignet sich bei anterior gelegenen, größeren Tumoren. Hierbei wird der Tumor samt Skleralamelle in toto von der angrenzenden Netzhaut exzidiert. Präoperativ erfolgt eine Protonenstrahltherapie des Tumors. (Bechrakis et al., 2010)

Endoresektion

Liegt eine Tumorrhöhe von >7mm und keine Infiltration des Ziliarkörpers vor, so kann die Endoresektion in Betracht gezogen werden. Zunächst erfolgt neoadjuvant eine Protonenbestrahlung des Tumors, im Anschluss wird eine Pars-plana-Vitrektomie mit Endoresektion des Tumors durchgeführt. (Bechrakis et al., 2010)

Sowohl die Endoresektion als auch die transsklerale Exzision sind Bulbus-erhaltende Operationsmethoden.

1.7.2 Bestrahlung

Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine der häufigsten Therapieformen des AHMMs. Hierbei wird lokal ein Applikator von außen auf die Sklera aufgenäht, sodass die gesamte Tumorbasis durch diesen abgedeckt wird. Die Bestrahlung erfolgt im Anschluss mit $^{106}\text{Ruthenium}$ oder ^{125}Jod , die Wahl des Isotops ist abhängig von der Tumorgöße. (Anastassiou and Bornfeld, 2004)

Bestrahlung mit Protonen

Die Bestrahlung mittels Protonen stellt sowohl für kleinere als auch für große AHMM eine Therapieoption dar. Auch bei diesem Verfahren wird vor der Bestrahlung operativ ein metallischer Marker auf die Sklera aufgebracht und das Auge im Anschluss während der Bestrahlung per Video überwacht. Meist wird eine Strahlendosis bis zu 60 Gy appliziert. Bei der Therapie von kleinen und mittelgroßen Tumoren sind die Resultate der Brachytherapie und der Bestrahlung mit Protonen vergleichbar. (Anastassiou and Bornfeld, 2004)

Das Nebenwirkungsspektrum beider Bestrahlungsarten umfasst alle durch ionisierende Strahlung ausgelöste Krankheitsbilder, wozu unter anderem das Sekundärglaukom, Optikusneuropathie, Retinopathie, Makulopathie und die komplizierte Katarakt gezählt werden. (Gragoudas et al., 2002)

Bislang konnten mit der Protonenbestrahlung vergleichbare Ergebnisse wie mit anderen Bestrahlungsarten erlangt werden, die Tumorkontrolle ist mit >90% gleichauf mit der Brachytherapie, wobei der große Vorteil der Protonenbestrahlung in der Sehnerv-Schonung liegt. (Anastassiou and Bornfeld, 2004)

Zum aktuellen Zeitpunkt hat sich die Protonenbestrahlung in Zentren für Protonentherapie zur Goldstandard-Behandlung für okuläre Melanome etabliert. (Mishra and Daftari, 2016)

1.7.3 Thermotherapie

Die Thermotherapie bietet bei kleineren Tumoren (Basis bis 10mm, Dicke bis 3mm) eine Therapieoption.

Bei der transpupillären Thermotherapie (TTT) wird mit Hilfe eines auf die Augenoberfläche gesetzten Kontaktglases durch den behandelnden Arzt ein Laserstrahl genau auf den Tumor gerichtet. Mittels eines Infrarot-Dioden-Lasers kann im Idealfall eine Temperatur von bis zu 65°C innerhalb des Tumorgewebes erreicht werden, was dann zum Untergang des gelaserten Gewebes führt. (Anastassiou and Bornfeld, 2004)

1.8 Systemische Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms

Grundsätzlich sind die medikamentösen Therapieoptionen des metastasierten AHMMs sehr limitiert und wenig effektiv. Auch neuere Therapiestrategien wie Checkpointinhibitoren zeigen bisher im Gegensatz zur Situation bei kutanen Melanomen eine geringe Wirkungswahrscheinlichkeit. (Gerste, 2018) Kürzlich wurde ein rekombinantes Immunbiotherapeutikum, Tebentafusp, zur Behandlung von Patienten mit metastasierten AHMM zugelassen, bei denen der HLA-A*0201 Haplotyp nachgewiesen wurde. Obwohl das Medikament nur bei 9% der behandelten Patienten objektive Remissionen erreichte und keinen starken Effekt auf das progressionsfreie Überleben aufwies, fand sich eine deutliche Verbesserung (HR 0,51) des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Orloff et al., 2022)

1.8.1 Metastasen Chirurgie

Grundsätzlich können hepatische Metastasen bei entsprechender Eignung chirurgisch reseziert werden. Das postoperative Gesamtüberleben ist hierbei maßgeblich von der Vollständigkeit der chirurgischen Resektion abhängig (R0, R1 oder R2), aber auch von der Anzahl der resezierten Metastasen (<4). Limitationen für die Metastasen Chirurgie sind die Infiltration von Strukturen wie Gefäße, die Größe und Anzahl der hepatischen Metastasen als Parameter für das Ausmaß des postoperativen Verlusts von Lebergewebe. Die Arbeit von Mariani et al. zeigt, dass die Metastasen Chirurgie, sofern diese möglich

ist, die Überlebenszeit verlängern kann. (Mariani et al., 2009) Jedoch handelt sich aufgrund des Vorgenannten um ein streng selektiertes Patientengut.

1.8.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE macht man sich zu Nutze, dass die maligne hepatische Raumforderung im Gegensatz zum gesunden Lebergewebe stärker arteriell über die Arteria (A.) hepatica versorgt wird, wohingegen das gesunde Lebergewebe überwiegend über die Vena (V.) portae (Pfortader) versorgt wird. Dieser Umstand erlaubt eine relative Schonung des intakten Lebergewebes. (Kucuk et al., 2011)

Primär sollte zur Planung einer TACE eine Bildgebung (z.B. ein CT oder ein MRT) zur genauen Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung der Metastase durchgeführt werden.

Nachdem per Oberbauchangiographie sämtliche tumorversorgenden Arterien und potenzielle Kollateralen dargestellt wurden, werden diese unter Durchleuchtung selektiv sondiert. Der Zugang erfolgt in den meisten Fällen über die A. femoralis, alternativ kann auch die A. brachialis als Zugang genutzt werden. Der eingeführte Mikrokatheter wird über die A. hepatica communis bis zu den Gefäßen, die die Metastase versorgen, vorgeschoben. Anschließend können verschiedene Pharmaka über den Katheter appliziert werden. (Zangos et al., 2001)

Am gängigsten ist die Applikation von Chemotherapeutika wie Cisplatin, Mitomycin C, Epirubicin oder Irinotecan, deren toxisches Potential unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die lokale Wirkweise lässt sich über die Okklusion der tumorversorgenden Arterien aufgrund der Chemotherapeutika erklären, was eine Minderperfusion der Metastasen zur Folge hat und zu deren Untergang führen kann. (Vogl et al., 2011)

Eine TACE sollte nicht durchgeführt werden, wenn mehr als 75% der Leber durch Metastasen infiltriert sind, die Leberfunktion stark eingeschränkt ist (TPZ nach Quick <40%, PTT <45s, Albumin <2g/dl), der Patient einen schlechten Allgemeinzustand aufweist (Karnofsky-Index unter 50%) oder Aszites oder ein obstruktiver Ikterus vorliegen. (Zangos et al., 2001)

1.8.3 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT stellt ein minimalinvasives nuklearmedizinisch-radiologisches Verfahren dar und kann sowohl allein als auch in Kombination mit einer systemischen Therapie bei primären Lebertumoren, aber auch bei Lebermetastasen angewandt werden.

Analog zur TACE wird auch bei diesem Verfahren meist ein Zugang über die A. femoralis gewählt, um im Anschluss einen Mikrokatheter über die A. hepatica communis vorschieben zu können, welcher in den tumorversorgenden Arterien platziert wird. Dieses Procedere geschieht unter radiologischer Bildgebung. Im Gegensatz zur TACE werden über den Katheter keine Zytostatika appliziert, sondern es werden mit ⁹⁹Yttrium beladene Mikrosphären in die tumorversorgenden Arterien eingebracht. Das Radionuklid ⁹⁹Yttrium ist ein β -Strahler. Es weist eine Halbwertszeit von 64 Stunden und eine Reichweite von 5mm im Lebergewebe auf. Dadurch kann eine geringe Strahlenbelastung des gesunden hepatischen Gewebes erreicht und eine möglichst lokale Strahlenwirkung an der Metastase erzielt werden. (Duan and Hoffmann, 2015) (Kucuk et al., 2011)

1.8.4 Transarterielle hepatische Chemoperfusion

Die transarterielle hepatische Chemoperfusion erfolgt über die Punktion und Katheterisierung der rechten oder linken A. femoralis. Zuvor wird eine Oberbauchangiografie durchgeführt, um ungewünschte Perfusionen anderer Areale, wie beispielsweise den gastroduodenalen Kreislauf, zu vermeiden. Anschließend wird der Katheter im Truncus coeliacus lokalisiert, sodass ein möglichst großer Teil des Tumors chemoperfundiert werden kann. Meist werden zusätzlich Mikrokatheter über die rechte und linke Leberarterie koaxial vorgeschoben, um eine optimale Perfusion der Metastase(n) mit dem Chemotherapeutikum zu erreichen. Mitomycin, Fotemustin, Melphalan und Gemcitabin stellen hierbei die gängigen Chemotherapeutika dar; sie werden angepasst an die Körperoberfläche des Patienten dosiert.

Das Verabreichen der Chemotherapeutika erfolgt über eine Perfusor-Pumpe über circa eine Stunde, im Anschluss wird der Katheter entfernt und ein Druckverband angelegt. Die transarterielle Chemoperfusion erfolgt sequenziell im Abstand von circa sechs bis acht Wochen. (Zensen et al., 2022) (Heusner et al., 2011) (Lubienski et al., 2007) (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universität Frankfurt, 2020)

1.8.5 Isolierte hepatische Perfusion (IHP)

Die isolierte hepatische Perfusion stellt ein invasives Verfahren für nicht resezierbare Lebermetastasen dar. Die Leber wird bei der IHP chirurgisch temporär komplett devaskularisiert, indem die zu- und abfließenden Gefäße der Leber (A. hepatica und Vv. cavae) mittels einer temporären Ligatur von der Leber isoliert werden. Anschließend wird über ein Kathetersystem das aus der unteren V. cava stammende Blut mit dem Zytostatikum Melphalan hochdosiert angereichert, erwärmt und oxygeniert. Mit Hilfe eines Pumpsystems kann das Organ mit dem Melphalan-angereicherten Blut revaskularisiert werden, wodurch das Chemotherapeutikum seine Wirkung in der Leber entfalten kann. (Gruenberger, 2002)

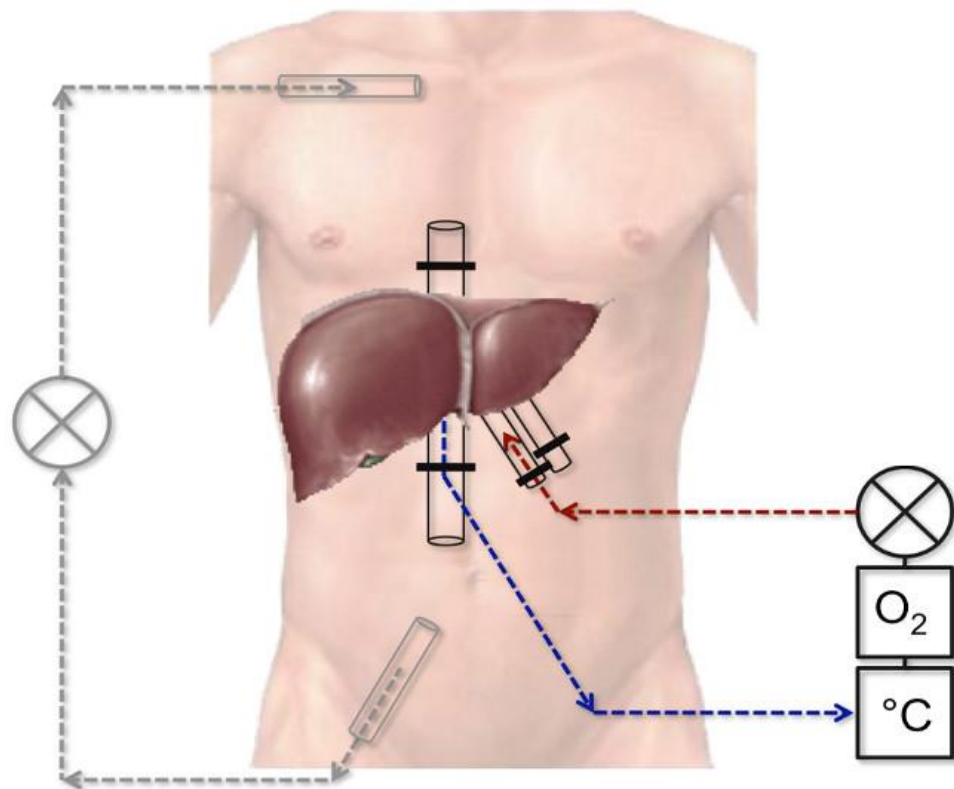


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Funktionsweise der IHP. (Au - Ben-Shabat et al., 2015)

In grau ist das veno-venöse Bypass-System dargestellt. Die rot gestrichelte Linie stellt den Katheter in der A. hepatica dar, die blau gestrichelte Linie stellt den Katheter in der V. cava inferior dar. Beide Katheter sind über ein Perfusionssystem miteinander

verbunden. Dieses System besteht aus je einer Oxygenierungs- (O₂) und Erwärmungseinheit (°C). Das Blut gelangt aus dem Katheter der V. cava inferior in das Perfusionssystem, wo es erwärmt und mit Sauerstoff angereichert wird. Danach gelangt es über ein Rollpumpensystem zurück in die A. hepatica. (Au - Ben-Shabat et al., 2015)

1.8.6 Tebentafusp

Tebentafusp ist ein erster bispezifischer gp100-Peptid-HLA-A*02:01-gerichteter T-Zell-Rezeptor, der für die Behandlung von malignen Melanomen und AHMM entwickelt wurde. Der TCR-Arm von Tebentafusp bindet an durch HLA-A*02:01 auf Aderhautmelanomzellen präsentiertes gp100-Peptid und aktiviert über CD3 polyklonale T-Zellen, die entzündliche Zytokine und zytolytische Proteine freisetzen, was zu einer direkten Lyse von Tumorzellen führt. Im Januar 2022 wurde Tebentafusp in den Vereinigten Staaten von Amerika für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom zugelassen. Die Zulassung innerhalb der EU erfolgte im April 2022. Tebentafusp ist Gegenstand der aktuellen Forschung; erste Studien zeigen, dass Tubentafusp das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Systemtherapie mit Dacarbazin das progressionsfreien Überleben (PFS) moderat (median 3,3 vs. 2,9 Monate), aber signifikant steigern kann. Eindrücklicher ist der Effekt auf die Überlebensraten nach 18 Monaten, die 62% bzw. 45% betragen. (Dhillon, 2022)

Auch die Publikation der Phase 3 Studie von Nathan et al. zeigt auf, dass die Gabe von Tebentafusp bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit hepatisch metastasiertem AHMM mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert ist als die vom Prüfarzt gewählte systemische Vergleichstherapie. Interessanterweise war die Rate des objektiven Therapieansprechens (gemäß den RECIST-Kriterien für die klassische CT-Bildgebung) auf Tebentafusp im Vergleich zum Überlebensvorteil relativ gering. (Nathan et al., 2021)

2 FRAGESTELLUNGEN

Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist der Versuch der Anwendung von radiomischer Analysen von Lebermetastasen des AHMMs und die Korrelation dieser radiomischen und klinischen Parameter mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Daraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Sind Methoden der quantitativen Bildgebungsanalyse, hier Radiomics, auch für die Tumorentität des AHMMs und dessen hepatische Metastasen anwendbar?
2. Finden sich in Radiomics-Daten Informationen, die mit dem klinischen Verlauf, d.h. dem späteren Krankheitsverlauf, korrelieren?
3. Korreliert die mögliche Vorhersagekraft radiologisch-morphologischen Daten mit der von klinisch-laborchemischen Parametern oder ergänzen sich diese in komplementärer Weise?
4. Welche Rolle kommt sogenannten übergeordneten morphologischen Features, wie z.B. Gesamtvolumen der metastatischen Läsionen, Anzahl der Läsionen, im Vergleich zu quantitativer Binnen-Analyse der Läsion(en) zu?

3 METHODIK

3.1 Radiomics

Radiomics bezeichnet das seit wenigen Jahren sich entwickelnde Feld der automatisierten Bildanalyse, welches quantitative Eigenschaften (sog. „Features“) der Bildgebung nutzt, um objektiv und quantitativ den Phänotypen eines Tumors zu beschreiben und hierin Information sucht. (Yip and Aerts, 2016)

Ziel ist die Gewinnung biologisch und klinisch relevanter Information aus Bilddaten.

Durch Extraktion und Analyse quantitativer Merkmale aus radiologischen Aufnahmen werden Beobachtungen über die phänotypischen Merkmale des Tumors gewonnen, welche in Relation mit genotypischen Eigenschaften des Tumors, aber auch mit klinischen Zielparametern wie z.B. dem Langzeitüberleben, gesetzt werden können. Die Verknüpfung zwischen den quantitativ extrahieren Bilddaten und den Zielparametern erfolgt mittels maschinellen Lernens sowie mittels statistischer Methoden. (Murray et al., 2020) (Demircioglu et al., 2019b)

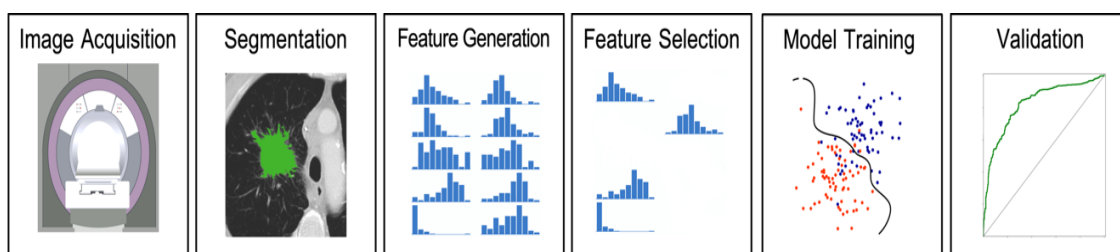


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Vorgehensweisen von Radiomics. (Demircioglu et al., 2019a)

Beim klassischen Radiomics-Vorgehen erfolgt zuerst die Bildakquisition, woraufhin häufig die Segmentierung, manuell oder automatisiert, des Bereichs von Interesse (Region of interest, ROI) der zuvor gewonnen radiologischen Bilder erfolgt. Im Anschluss werden aus dem relevanten Bildbereich diverse Features (Merkmale) erzeugt und selektiert. Nachfolgend wird ein statistisches Modell trainiert, welches in der Praxis meist einem „Machine Learning Model“ entspricht. Das Verfahren schließt mit einer

Validierung der Ergebnisse anhand unabhängiger Datensätze ab (Aerts et al., 2014) (Demircioglu et al., 2019b)

3.1.1 Datenakquisition

Da die Akquisition der Bilddaten die Basis des gesamten Prozesses darstellt, ist es elementar, Reproduzierbarkeit und Validität der Daten sicherzustellen. Dabei müssen besonders verschiedene Gerätehersteller sowie unterschiedliche Aufnahmeprotokolle berücksichtigt werden. Beispielsweise zeigen CT-Aufnahmen variierende Schichtdicken von 1 mm bis 5 mm. Um eine Homogenisierung der Daten gewährleisten zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich CT-Aufnahmen mit einer einheitlichen Schichtdicke von 5 mm ausgewählt.

3.1.2 Segmentierung

Die Segmentierung soll den Fokus der Analyse auf den relevanten Bildbereich lenken. In der vorliegenden Arbeit bedeutet dies, dass der Fokus auf die Metastasen und deren Biologie und nicht auf das umliegende Lebergewebe gerichtet wird. Jedoch sind Metastasen nicht immer klar abzugrenzen von ihrem umgebenden Gewebe, was eine sehr präzise Segmentierung erfordert. Eine Normierung der Bilddaten z.B. in Form von Kontrastadaptionen kann zudem zur Homogenisierung der Daten beitragen. So wurde in der vorliegenden Arbeit ein Hounsfield-Fenster von W150L160 gewählt.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass jede manuelle Segmentierung eine Verzerrung durch die Person, welche die Segmentierung anfertigt, beinhaltet. Diese Verzerrung wird auch als „Bias“ bezeichnet und kann zu systematischen Fehlern führen. Um eine Reduktion des Bias zu erlangen, wurde von semi-automatischen Segmentierungslogarithmen Gebrauch gemacht. Hierzu gehören aktive Konturen oder Thresholding. (Demircioglu et al., 2019a)

3.1.3 Radiomische Features und deren Auswahl (Feature selection)

Oft wird zwischen Features unterschieden, die auf Form oder Intensität basieren. Diese werden zu den Features erster Ordnung gezählt. Zudem gibt es noch höhere Features, zu welchen sogenannte Textur-Features gehören. Gleichsam dienen alle Features der Beschreibung der Bildmorphologie des analysierten Gewebes.

Intensitätsbasierte Features werden auf Basis des Histogramms berechnet. Formbasierte Features umfassen Parameter wie Volumen, Umfang, Durchmesser, Konvexität und Sphärizität.

Die anschließende Featureselektion dient dazu, belanglose oder redundante Features zu eliminieren, da durch die Feature Extraktion eine hohe Anzahl an Features entsteht, die aber gegebenenfalls unbrauchbar sind. (Demircioglu et al., 2019a)

3.1.4 Modelltraining

Ziel ist es, einen mathematischen Zusammenhang zwischen den anfangs erhobenen Daten und dem Endpunkt zu erlernen. Dafür wird ein statistisches Modell genutzt, auch „Machine Learning Model“ genannt. Dieses arbeitet gewollt datengetrieben und hypothesenfrei.

Beim Modelltraining sollten diverse Störfaktoren berücksichtigt werden, wie beispielweise das sogenannte „Underfitting“ (Das Problem kann nicht ausreichend gelöst werden, da zuvor eine Modellklasse gewählt wurde, die die Komplexität des Problems nicht berücksichtigt und somit komplexere Zusammenhänge nicht abgebildet werden können.)

Komplementär zum „Underfitting“ ist das sogenannte „Overfitting“ zu verstehen. Hier ist eine zu ideale Anpassung an den Trainingsdatensatz geschehen, woraus eine nahezu fehlerfreie Auswertung des Trainingsdatensatzes, aber eine hohe Fehleranfälligkeit bei der Analyse externer Datensätze resultiert. (Demircioglu et al., 2019a) Dies stellt zudem die größte natürliche Problematik der Methode dar, die sehr viele Inputparameter zur Erklärung weniger Outputparameter verwendet.

3.1.5 Validierung

Um die Generalisierbarkeit des Modells zu überprüfen und ein „Overfitting“ zu erkennen, muss das Modell auf neue, dem Modell unbekannte Datensätze angewandt werden. Dieser Prozess wird Validierung genannt. Die Validierung wird jedoch nur dann erfolgreich sein, wenn die neuen Datensätze sich den bereits bekannten Datensätzen in ihrem Verteilungsmuster ähneln. (Demircioglu et al., 2019a)

3.2 Vorgehen

Die Arbeit wurde mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (H-7395-Bo) unter Wahrung des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht durchgeführt.

3.2.1 Patienten

Die Analyse erfolgte anhand einer Patientenkohorte, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2015 am Universitätsklinikum Essen behandelt worden war.

Einschlusskriterien umfassten das Vorliegen eines histologisch gesicherten, malignen AHMMs, manifeste Metastasierung in die Leber (CT, MRT, ggf. histologische Sicherung) sowie das Vorliegen von mindestens einem CT-Befund mit Nachweis von Lebermetastasen. Das Datum der ersten CT-Untersuchung mit Nachweis einer Lebermetastase wurde hierbei als Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung gewertet.

3.2.2 Methode

Anhand gezielter Stichworte wie beispielsweise „Aderhautmelanom hepatisch metastasiert“, „uveales Melanom“ und „Choroidea-Melanom“ wurde im elektronischen Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikum Essen nach Patienten, die alle prädefinierten Einschlusskriterien erfüllten, gesucht. Die Schlagwortsuche erfolgte über die „Centricky“-Plattform, welche eine Suche in allen verfügbaren CT-Befunden des Universitätsklinikums Essen ermöglichte. Eine Kontrolle der Güte des Auswahlprozesses stellte der Vergleich mit der Untergruppe der Patienten dar, die im Rahmen der

abgeschlossenen Studie STREAM (Sorafenib zur Behandlung von Patienten mit hepatisch metastasierten AHMM) am Universitätsklinikum Essen behandelt worden waren (Scheulen et al., 2017). Alle diese Studienpatienten waren durch unseren Algorithmus identifiziert worden und fanden sich somit in unserem Patientenkollektiv. Unser Auswahlprozess für das Patientenkollektiv erfasst somit mit hoher Wahrscheinlichkeit weitestgehend alle konsekutiv am Zentrum behandelten Patienten mit hepatisch metastasiertem AHMM.

Die Schlagwortsuche ergab 427 Treffer, die alphabetisch nach Nachnamen sortiert wurden. Um ein überschaubareres Patientenkollektiv zu kreieren, wurde unsere Trefferliste chronologisch aufsteigend nach Kriterium des Behandlungsbeginns (Behandlungszeitraum zwischen 2009 und 2015) auf circa die Hälfte gekürzt und enthielt somit 240 Patienten.

Nachdem alle Patienten, die fälschlicherweise mit unseren Schlagworten markiert wurden, beispielsweise gar kein AHMM als Primarius vorlag oder ein nicht metastasiertes AHMM vorhanden war, manuell aussortiert wurden und die Patienten, die außerhalb des definierten Zeitraums diagnostiziert wurden, verblieben 103 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Diese 103 Patienten mit geeigneten CT-Bildern stellten unser Studienkohorte dar. Hierbei wurden CTs mit einer Schichtdicke von 5mm ausgewählt. Ebenso wurde darauf geachtet, dass alle ausgewählten CT-Bilder mit Kontrastmittelgabe durchgeführt sowie mit einem Weichteilkernel (30-40f) aufgenommen wurden.

Standen CT-Bilder desselben Patienten zu mehreren Zeitpunkten zur Verfügung, wurde stets das CT-Bild gewählt, auf dem erstmalig eine Lebermetastase beschrieben wurde. Im Anschluss erfolgte die algorithmisch unterstützte manuelle Segmentierung der CT-Bilder mit Hilfe der Software 3D Slicer (Version 4.8.1, BSD-style license), die zur Analyse und Visualisierung medizinischer Bilder geeignet ist. (Siehe Abbildung 3)

Nach der Segmentierung erfolgte das Überspielen der Bilddatei inklusive Segmentierung auf einen Forschungs-ICOM-Server ("Orthanc", siehe Abbildung 4), sodass durch Radiologen und Ärzte mit Expertise ein sogenanntes „feature measurement“ erfolgen konnte.

3.3 Parameter des Behandlungserfolges (Outcomes) für die vorliegende Fragestellung

Als Time-to-treatment-failure (TTF) wird in der vorliegenden Arbeit der Zeitraum vom Zeitpunkt des Therapiestarts nach Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung bis zum Endzeitpunkt der letzten erhaltenen Therapielinie (Progress, Therapieabbruch, Versterben) bezeichnet. Das TTF dient als Indikator für das Ansprechen der Metastasen auf die jeweilige Therapieform.

Als lebermetastasenspezifisches Gesamtüberleben (OSmet), im weiteren Verlauf auch Overall Survival (OS) genannt, wird in der vorliegenden Arbeit der Zeitraum von der CT-radiologischen Erstdiagnose der Lebermetastasierung des AHMMs (hier wurde als Referenz das erste CT-Bild mit beschriebener Lebermetastasierung gewertet) bis zum Todeszeitpunkt des Patienten beschrieben. Wenn das Datum des Todes nicht bekannt war, wurde das Datum, an dem die letzte Dokumentation bezüglich des Patienten bei uns in den medizinischen Dokumentationsprogrammen vorlag, verwendet und der Patient an diesem Tag im Sinne der Überlebensanalyse zensiert. Das OS stellt somit einen globalen Endpunkt über alle verabreichten Therapielinien dar.

Die „restricted mean survival time“ (RMST), in der Kaplan-Meier-Kurve die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC), wird auch als eingeschränkter Mittelwert bezeichnet. Dieser gibt die durchschnittliche Überlebensdauer einer Kohorte von einem Zeitpunkt 0 bis zu einem bestimmten Endpunkt an. (Royston and Parmar, 2013) Die Differenz der RMST zweier Gruppen, also die Fläche zwischen zwei Kaplan-Meier-Kurven (KM-Kurven), ist ein direktes, intuitiv verständliches Maß für den mittleren Gewinn an Lebenszeit im Vergleich der Gruppen.

3.4 Modellbildung: Eingangsdaten (Input) und zu erklärende Zielgrößen (Outcome)

Das Erfassen verschiedener Patientendaten wie z.B. das Todesdatum und die Art und Dauer der erhaltenen Therapie erfolgte ebenfalls manuell aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem medico (Fa. CompuGroup Medical, Koblenz, Deutschland) des Universitätsklinikum Essen anhand von Arztbriefen, dem Steuerungs- und Qualitätssicherungsprogramm für infusionale Tumorthérapien „CATO“ und der ärztlichen Verlaufsdokumentation.

3.4.1 Klinische Features

Für die Analyse wurden folgende, in medico dokumentierte Laborparameter berücksichtigt: CRP [mg/dl], LDH [U/l], Bilirubin [mg/dl], GOT [U/l], Hämoglobinkonzentration [g/dl], Thrombozyten [/nl], Neutrophile [/nl], Lymphozyten [/nl], Tumormarker S100 [$\mu\text{g/l}$]. Hier wurden als Referenz stets die Ergebnisse der letzten Messung vor Diagnose der Lebermetastasierung gewählt.

Alle erhobenen Daten wurden in einer elektronischen Tabelle zusammengeführt. Fehlende Werte wurden durch den Durchschnittwert des entsprechenden Parameters über alle Patienten imputiert. Fehlende Werte mussten insgesamt 27-mal durch den Durchschnittwert imputiert werden; der Tumormarker S100 insgesamt neunmal, die Lymphozyten und Neutrophilen jeweils sechsmal, der Bilirubinwert viermal und die GOT sowie LDH jeweils einmal.

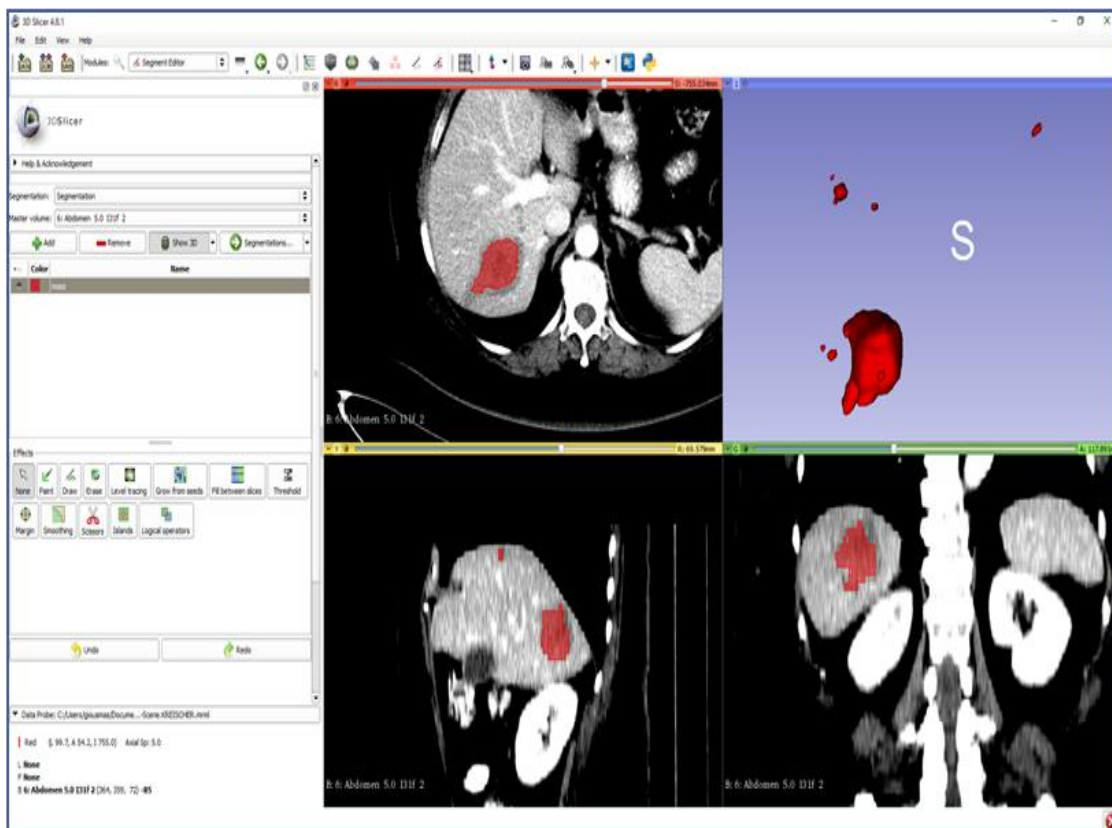


Abbildung 3: Bildschirmfoto einer manuellen Segmentierung im verwendeten Programm „3D Slicer“.

Auf der rechten Seite des Bildschirmfotos ist das Endprodukt einer manuellen Segmentierung sichtbar. So wird die Metastase einmal in der Transversalebene (oben links), in der Sagittalebene (unten links) und in der Frontalebene (unten rechts) dargestellt. Oben rechts wird ein 3D-Modell der Metastasen dargestellt.

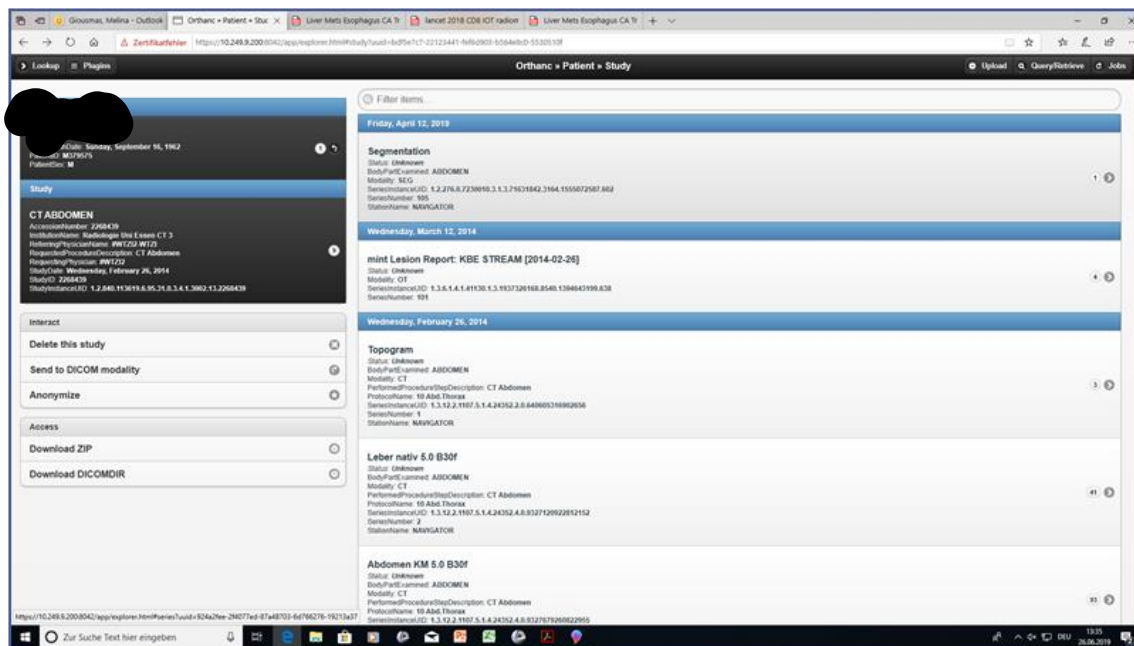


Abbildung 4: Bildschirmfoto des DICOM-Servers „Orthanc“, auf welchem die segmentierten CT-Bilder hochgeladen wurden.

Links in der Leiste sind die Patientendaten einsehbar, sowie eine Vorschau der verfügbaren Bildgebung. In der rechten Bildhälfte sind untereinander die Segmentierung, sowie die nativen CT-Bilder aufgeführt.

3.4.2 Radiomische Parameter („Radiomics Features“)

Da auch Patienten mit multiplen Lebermetastasen in die Auswertung einfließen sollten, wurden zur Standardisierung für jeden Patienten die drei größten Läsionen in die Analyse einbezogen. Dadurch ergaben sich bei 103 Patienten insgesamt 280 Läsionen, die für die Radiomics-Analyse verwendet wurden.

Für die Berechnung der Radiomics-Features wurden zunächst alle CT-Aufnahmen bezüglich ihrer Auflösung homogenisiert. Dafür wurden sie bikubisch auf einen Pixelabstand von 1 mm^3 normalisiert. Eine Normalisierung der Intensitäten fand nicht

statt, da die Dichtewerte von CT-Aufnahmen in Hounsfield Einheiten (HU) gemessen werden und diese daher zwischen verschiedenen Aufnahmen vergleichbar sind. Anschließend wurden die Bilder mit verschiedenen Filtern vorverarbeitet und mit einer festen Binbreite von 30 HU quantisiert. Aus diesen wurden folgende Feature-Matrizen berechnet, um daraus Textur-Features (das heißt Features 2. Ordnung) zu extrahieren: Grey-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM), Grey-Level Dependence Matrix (GLDM), Grey-Level Run-length Matrix (GLRLM), Grey-Level Size Zone Matrix (GLSZM) sowie die Neighboring Grey-Tone Difference Matrix (NGTDM). Zusätzlich wurden Form-Features (z.B. Sphärizität) und Features erster Ordnung (z.B. durchschnittliche Intensität und Standard-Abweichung) berechnet. Insgesamt wurden somit zu jeder Läsion 1.874 Features berechnet.

Die komplette Liste der Features findet sich im Anhang.

Für die Feature-Extrahierung wurde Python 3.7 unter Benutzung der Bibliothek Pyradiomics 2.2 verwendet (van Griethuysen et al., 2017).

Exponential	Original
Gradient	Logarithm
Lbp-2D	Squareroot
Lbp-3Dk	Square
Lbp-3D-m1	Wavelet-LLL
Lbp-3D-m2	Wavelet-HHH
log-sigma-0-1-mm-3D	Wavelet-HHL
log-sigma-1-0-mm-3D	Wavelet-HLH
Wavelet-LHL	Wavelet-HLL
Wavelet-LLH	Wavelet-LHH

Tabelle 1: Angewandte Filter.

3.4.3 Morphologische Features

Da durch verschiedene Studien (z.B. (Hosny et al., 2019)) bereits bekannt ist, dass die Anzahl der Metastasen sowie deren Gesamtgröße eine entscheidende Rolle beim Overall Survival bzw. Time-to-treatment-failure spielen, wurden drei weitere Parameter ausgewählt:

- 1.) Das Gesamtvolumen der Metastasen
- 2.) Die Gesamtanzahl der Metastasen
- 3.) Das mittlere Volumen der Metastasen

Das mittlere Volumen der Metastasen wurde berechnet, indem das Gesamtvolumen der Metastasen durch die Gesamtanzahl der Metastasen dividiert wurde.

Diese Parameter sind nicht die einzigen morphologischen Parameter, da sie z.B. die Sphärizität der Läsionen nicht enthalten. Umgekehrt stellen die Radiomics-Parameter nicht ausschließlich nicht-morphologische Parameter dar.

3.5 Statistische Analyse¹

Da die Validierung ein wesentlicher Bestandteil der Radiomics-Analyse ist, da nur dadurch die Generalisierbarkeit der Modelle gemessen werden kann, wurde in dieser Arbeit das Patientenkollektiv anhand des Datums der CT-Untersuchung in zwei Gruppen (A 50 Patienten, B 53 Patienten) aufgeteilt. Patienten, die vor dem 01.07.2013 eine CT-Untersuchung erhalten haben, wurden zum Training des Modells verwendet; diese Gruppe umfasst 50 Patienten. Patienten mit einem CT-Untersuchungsdatum nach dem 01.07.2013 bildeten das interne Validierungskollektiv, auf dem das final trainierte Modell ausgewertet wurde; dieses umfasste 53 Patienten.

Die statistische Modellierung erfolgte mittels eines Ensembles von Cox-Lasso Modellen. Ein Ensemble wurde ausgewählt, da aufgrund der relativ kleinen Stichprobenzahl ein einzelnes Modell oftmals nicht robust ist. Die Modellierung erfolgte getrennt für jedes der drei verschiedenen Arten von Features, d.h. jeweils ein Modell wurde für die

¹ Die folgende Darstellung orientiert sich an der Arbeit von Aydin Demircioglu, UKE-Radiologie/Machine-Learning

klinischen Features, für die Radiomics sowie für die morphologischen Features berechnet. Dieser Ansatz wurde gewählt, da unter der Vielzahl von redundanten und nicht-relevanten Radiomics-Features wichtige klinische Features untergehen könnten. Durch das Trainieren getrennter Modelle wird vermieden, dass dies geschieht. Die getrennten Modelle wurden anschließend in einem nachgeschalteten Schritt fusioniert, indem man die vorhergesagten Risiken pro Patienten mittelt. Beispielsweise kann so ein kombiniertes Modell basierend auf den klinischen und radiomischen Merkmalen berechnet werden.

3.5.1 Datenvorverarbeitung (Preprocessing)

Da Features mit einer geringen Varianz die Modellierung aufgrund von Instabilitäten im Trainingsprozess erschweren, wurden solche Features aus dem Feature-Set entfernt, die eine Varianz < 0.01 aufwiesen. Dieses betraf nur die Radiomics-Features. Von den 1.874 extrahierten Features wurden auf diese Weise 365 Features entfernt. Da zudem Features, die wenig Varianz aufweisen, wenn man sie auf die Untergruppe der Patienten einschränkt, die entweder kein Event oder ein Event hatten, zur Instabilität des Trainings beitragen, wurden solche Features ebenfalls entfernt, wenn sie analog eine auf die Untergruppe beschränkte Varianz von < 0.01 aufwiesen. Dies führte dazu, dass beim Endpunkt OS 115 Features, beim Endpunkt TTF hingegen 33 Features entfernt wurden. Die Varianz wurde in allen Fällen strikt auf der Trainingsmenge gemessen, um ein Bias hin zu besseren Features zu vermeiden. Da Events Teil des Outcomes sind wäre ansonsten die Unabhängigkeit der Testmenge nicht mehr garantiert.

3.5.2 Cox-Lasso Regression

Die Cox-Regression kann als Standard-Methode bei der Analyse von Survival Problemen angesehen werden (Breslow, 1975). Eine direkte Anwendung der Cox-Regression ist aber aufgrund der Hochdimensionalität des gegenständlichen Problems nicht angebracht, da dies zu Interferenz während des Trainings führen würde. Daher wurde in der Literatur das Cox-Lasso Verfahren eingeführt, bei dem die Optimierung durch einen zusätzlichen Regularisierungsterm erweitert wird, der die Verwendung vieler Features bestraft. Dies führt dazu, dass während der Optimierung ein Kompromiss zwischen der Verwendung

eines Features und ihrem Nutzen gefunden wird, welches einer Feature Selection entspricht. Denn konkret bewirkt der zusätzliche Regularisierungsterm, dass ein Feature, dem nur ein geringes Gewicht im Modell gegeben wird und das daher wenig Einfluss auf die Vorhersage hat, vollständig aus der Lösung entfernt wird. Dadurch werden nur die wichtigsten Features für das finale Modell ausgewählt, was einer Feature Selection entspricht. Allerdings handelt es sich nicht um eine explizite, sondern um eine implizite Feature Selection.

3.5.3 Training

Die Modellbildung selbst erfolgte durch ein Ensemble von 100 Cox-Lasso Modellen. Für jedes Modell wurden dafür zufällig 20% der Trainingsdaten (Out-of-sample Menge) ausgewählt und als Testdatensatz beiseitegelegt. Mit den restlichen 80% der Trainingsdaten wurde ein Cox-Lasso Modell trainiert und auf den Testdaten ausgewertet. Diese Vorhersagen entsprechen Risikoscores und wurden dann anhand des Medians in eine Niedrig- und Hochrisiko-Gruppenzugehörigkeit konvergiert, d.h. jedem der Läsionen im Testdatensatz wurde dadurch entweder der Wert 0 (Niedrigrisiko) oder 1 (Hochrisiko) zugewiesen. Aus diesen Vorhersagen wurde ein simples Ensemble Modell erstellt, indem man alle Vorhersagen für jede Läsion mittelt.

Um eine Aussage zu dem Überleben eines Patienten zu treffen, wurden die Risikoscores aller Läsionen des Patienten berechnet und anschließend gemittelt. Die Einteilung des Patientenkollektivs in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe erfolgte über den Median als Threshold.

Da jedes der Cox-Lasso-Modelle implizit eine Feature Selection durchführt, wurden zudem die ausgewählten Features betrachtet und in einem Plot dargestellt.

Für die Entwicklung des Modells wurde Python 3.7 und die Pakete scikit-survival (Pölsterl, 2020) und Lifelines (Davidson-Pilon, 2019) benutzt.

3.5.4 Metriken

Anhand der Vorhersagen wurden für jede der beiden Niedrig- und Hochrisikogruppen eine Kaplan-Meier Kurve generiert. Um die Qualität dieser Aufspaltung zu messen, wurden die folgenden beiden Metriken benutzt: der Concordance Index (C-Index) sowie der Logrank-Score.

Der C-Index ist ein Maß für die Trennschärfe eines prädiktiven Modells und entspricht der Fläche unterhalb der ROC-Kurve. Er gibt also Auskunft über die Konkordanz zwischen modellbasierter Risikoschätzung und einem beobachteten Ereignis. Er kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei 1 einem perfekten Wert (perfekte Konkordanz) und 0,5 einem Wert, der nicht präziser als der reine Zufall ist (zufällige Konkordanz), entspricht. (Westreich et al., 2011)

Der Log-Rank Test vergleicht die Überlebenszeiten zweier oder mehrerer Gruppen. Dieser Vergleich bezieht sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum, als Ausgangspunkt dienen hier die sog. Kaplan-Meier-Kurven. (Zwiener et al., 2011)

Ferner wurden folgende Maße berechnet, um eine Bewertung der klinischen Relevanz zu ermöglichen: RMST/AUC, Median, 12 Monate Survival Probability.

Die Restricted mean survival time (RMST) lässt sich als die mittlere Überlebenszeit der Probanden einer Studienpopulation bis zu einem bestimmten Zeitpunkt t definieren und kann grafisch als die Fläche unterhalb der Überlebenskurve bis zum Zeitpunkt t verstanden werden. Aus der Differenz der RMST können Informationen für die Bewertung zweier Gruppen in einem Äquivalenzrahmen gezogen werden und quantifiziert den Unterschied zwischen zwei Gruppen auf einer Zeitskala. (Zhao et al., 2016)

3.5.5 Modellselektion

Um zu entscheiden, welches der Modelle am besten generalisiert, wurde auf der jeweiligen Out-of-sample Menge (jeweils 20% des Trainingsets) das OS bzw. TTF vorhergesagt. Das Modell mit dem besten C-Index wurde als bestes Modell betrachtet und als finales Modell für die weiteren Analysen ausgewählt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

Insgesamt konnten 103 Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden, von denen 42 weiblich und 61 männlich waren.

Der Median des Patientenalters bei der Erstdiagnose des AHMMs lag bei 59,0 Jahren (Spanne 20-79 Jahre).

Der Median des Alters der Patientenkohorte belief sich bei Aufnahme des ersten CTs mit Lebermetastasierung auf 63,0 Jahre (Spanne 24-83 Jahre).

Die mittlere Zeit zwischen der Erstdiagnose eines AHMMs und der CT-radiologischen Dokumentation einer Lebermetastasierung betrug 4,0 Jahre (Spanne 0-17 Jahre).

Im Median erhielten die Patienten zwei Therapielinien. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) betrug 350 Tage (Spanne 0-1.930 Tage). Das TTF beschreibt hier die Zeit von Therapiestart nach Erstdiagnose der Metastasierung bis Ende der letzten erhaltenen Therapie oder Tod des Patienten. Es wurden maximal vier Therapielinien berücksichtigt. Es handelt sich also um ein globales TTF über mehrere Therapielinien. Das mediane Gesamtüberleben der Patientenkohorte betrug 275 Tage (Spanne 12-42.026 Tage).

Die Einteilung in Trainings- und Testgruppe erfolgte chronologisch anhand des Datums, an dem das erste CT mit Nachweis hepatischer Metastasierung aufgenommen wurde. So wurde der 01.07.2013 als Stichtag gewählt, sodass alle Patienten, deren CT vor diesem Tage aufgenommen wurde, als Trainingsgruppe deklariert wurden. Dies entspricht circa 50% der gesamten Kohorte. Als Testgruppe wurden alle Patienten deklariert, deren CT nach dem 01.07.2013 aufgenommen wurde.

Merkmal	Anzahl	Training n= 50	Test n= 53	Gesamt n=103
<u>Geschlecht</u>				
Männlich	61 (59 %)	34	27	
Weiblich	42 (41 %)	16	26	
Gesamt	103	50	53	
<u>Alter bei Erstdiagnose AHMM</u>				
Median (Jahre)		60	57	59
Range (Jahre)		20-76	29-79	20-79
<u>Alter bei Erstdiagnose per CT der Lebermetastasierung</u>				
Median (Jahre)		67	61	63
Range (Jahre)		24-83	29-83	24-83
Zeitraum Erstdiagnose AHMM bis Metastasierung				
Median (Jahre)		3	3	3
Spanne (Jahre)		0-15	0-17	0-17

Tabelle 2: Charakteristika des Patientenkollektivs.

Die angegebenen Werte sind auf ganze Zahlen gerundet.

Es wurden die TTF für die ersten beiden Therapielinien (TTF1 und TTF2) und die gesamte TTF errechnet. Für die erste Therapielinie ergab sich ein mittleres TTF1 von 155 Tagen (arithmetisches Mittel).

Für die totale TTF (tTTF) wurden maximal vier Therapielinien berücksichtigt. Das mittlere tTTF lag bei 350 Tagen, das mediane tTTF bei 291 Tagen.

4.1.1 Erste Therapielinie

Die erste Therapielinie umfasste 13 verschiedene, regionale und systemische Therapiemodalitäten. Enthalten waren eine Systemtherapie mit Sorafenib, einem oralen Proteinkinaseinhibitor, meist im Rahmen der klinischen Studie STREAM, die intraarterielle Chemotherapie mit Melphalan, einem Alkylans, und weitere medikamentöse Therapieformen, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

Die intrahepatische Applikation von Melphalan als regionales medikamentöse Therapie zu verstehen. Divergent dazu stehen systemische Therapieformen wie die intravenöse Applikation von Gemcitabin/Treosulfan, Dacarbazin, Ipilimumab, Nivolumab, BI1247.1 oder die orale Gabe von Sorafenib, CGM097, MEK162, letztere im Rahmen wissenschaftlich kontrollierter, klinischer Studien.

Auch wurden Therapieoptionen wie die chirurgische Metastasenresektion sowie das Unterlassen einer Erstlinientherapie (Keine) berücksichtigt.

Eine Therapie mit Sorafenib war bei 60,2% der Patienten als Erstlinientherapie durchgeführt worden, gefolgt von intraarteriellem Melphalan bei 17,5% der Patienten. Systemische Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Treosulfan und Dacarbazin erhielten je 4,9% der Patienten und stellen somit die dritthäufigste Erstlinientherapie dar. Insgesamt wurden alle 103 Patienten berücksichtigt.

N=103		
Art der Therapie (Erstlinie)	Absoluter Wert	Prozentualer Anteil (gerundet)
Sorafenib p.o.	62	60,2%
Melphalan i.h.a.	18	17,5%
Gemcitabin/Treosulfan i.v.	5	4,9%
Dacarbazin i.v.	5	4,9%
Keine	5	4,9%
Ipilimumab i.v.	2	1,9%
CGM097 p.o.	1	1%
BI1247.1 i.v.	1	1%
TACE	1	1%
Tumorresektion(Metastase)Hemihepatektomie	1	1%
Nivolumab i.v.	1	1%
MEK162 p.o.	1	1%

Tabelle 3: Verabreichte Erstlinientherapien bei hepatischer Metastasierung.

i.h.a. – intraarteriell A. hepatica, i.v. – intravenös systemisch, p.o. – peroral

4.1.2 Zweite Therapielinie

Die zweite Therapielinie umfasste insgesamt neun verschiedene Therapieformen. Auch hier wurden wieder verschiedene medikamentöse Therapieoptionen sowie auch das Nichttherapieren der Metastasen (Keine) berücksichtigt.

Mit 37,9% stellt die Therapie mit Melphalan die häufigste Therapieform der Zweitlinientherapie dar. 34,0% erhielten keine Zweitlinientherapie und 10,7% wurden mit einer Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan therapiert.

Auch in der zweiten Therapielinie wurden alle 103 Patienten aus der Kohorte berücksichtigt.

N= 103		
Art der Therapie (Zweitlinie)	Absoluter Wert	Prozentualer Anteil (gerundet)
Melphalan i.h.a	39	37,9%
Keine	35	34,0%
Gemcitabin/Treosulfan i.v.	11	10,7%
Fotemustin i.v.	5	4,9%
Sorafenib p.o.	4	3,9%
Ipilimumab i.v.	4	3,9%
Nivolumab i.v.	2	1,9%
MEK162 p.o.	2	1,9%
BI12471 i.v.	1	1,0%

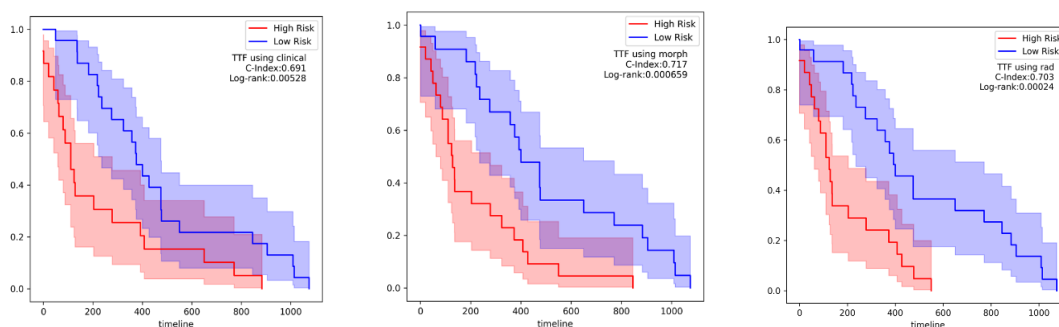
Tabelle 4: Verabreichte Zweitlinientherapien.

i.h.a. – intraarteriell A. hepatica, i.v. – intravenös systemisch, p.o. – peroral

4.2 Modell-Training

4.2.1 Modell-Training: Kaplan-Meier-Kurven für Hochrisiko- und Geringrisikogruppen für die Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-treatment failure, TTF)

Zunächst sind die einzelnen Domänen, also das klinische, das morphologische und das radiomische Modell separat aufgeführt. Das Ziel besteht darin, eine möglichst gute Auftrennung der Hoch- und Niedrigrisikogruppen zu erzielen. Die Niedrigrisikogruppen korrelieren per constructionem mit einer längeren Zeitspanne bis zum Erreichen des Therapieversagens. In Bezug auf die einzelnen Domänen schien das klinische Modell mit einer RMST-Differenz von 137,8 Tagen die größte Auftrennung zwischen den Gruppen zu zeigen (Abbildung 5).



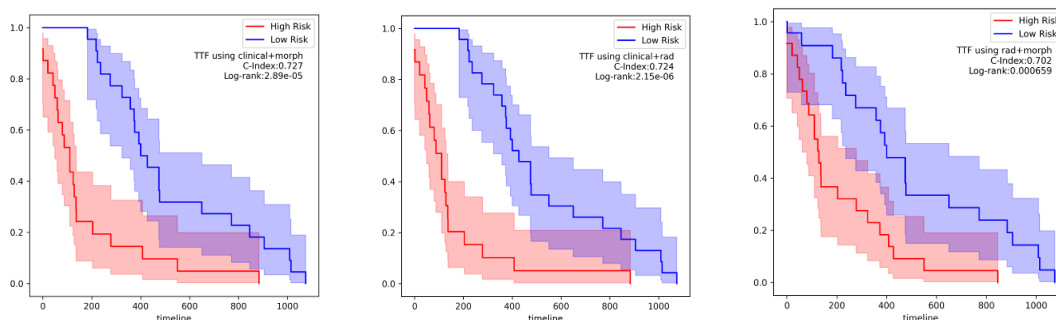
Abbildungen 5, 6 und 7, Überlebenskurven dreier Modelle für die TTF: Auf der X-Achse ist jeweils die TTF in Tagen aufgetragen (0-1.000 Tage), auf der Y-Achse wird der Anteil den TTF-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Links: Abbildung 5: Trainingsdaten für das TTF für die klinische Domäne. Die mediane TTF der Niedrigrisikogruppe liegt bei 376 Tagen, der Hochrisikogruppe beträgt 110 Tage. Die RMST-Differenz beträgt 137,8 Tage.

Mitte: Abbildung 6: Trainingsdaten für das TTF für die morphologische Domäne. Die mediane TTF der Niedrigrisikogruppe betrug 400 Tage, der Hochrisikogruppe 128 Tage. Es ergab sich eine RMST-Differenz von 128,7 Tagen.

Rechts: Abbildung 7: Trainingsdaten für das TTF für die radiomische Domäne. Die Niedrigrisikogruppe wies eine mediane TTF von 400 Tagen, die Hochrisikogruppe von 124 Tagen auf. Für die Die RMST-Differenz betrug 136,6 Tage.

Des Weiteren sind die Trainingsdaten für die Kombination zweier Domänen in einem Modell in Bezug auf das TTF aufgeführt. Die Kombination von klinischen Parametern und der radiomischen Domäne erzielte den höchsten Median (TTF) mit 427 Tagen in der Niedrigrisikogruppe. In der Hochrisikogruppe erreichte die Kombination des radiomischen und morphologischen Modells den höchsten medianen Zeitraum mit 128 Tagen.



Abbildungen 8, 9 und 10: Überlebenskurven der Kombination jeweils zweier Modelle für die TTF: Auf der X-Achse ist jeweils die TTF in Tagen aufgetragen (0-1.000 Tage), auf der Y-Achse wird der Anteil den TTF-Endpunkt erreichten Patienten angezeigt. Die kombinierten Trainingsdaten zweier Domänen sind hier dargestellt.

Links: Abbildung 8: TTF Trainingsdaten für klinische und morphologische Parameter. Die mediane TTF der Niedrigrisikogruppe betrug 400 Tage, der Hochrisikogruppe betrug 111 Tage. Es ergab sich eine RMST-Differenz von 196,9 Tagen.

Mitte: Abbildung 9: TTF Trainingsdaten für klinische und radiomische Parameter. Für die Niedrigrisikogruppe ergab sich eine mediane TTF von 427 Tagen, für die Hochrisikogruppe 111 Tage. Die RMST-Differenz belief sich auf 209,4 Tage.

Rechts: Abbildung 10: TTF Trainingsdaten für radiomische und morphologische Parameter. Die mediane TTF der Niedrigrisikogruppe betrug 400 Tage, die der Hochrisikogruppe 128 Tage. Es ergab sich eine RMST-Differenz von 128,7 Tagen.

Abschließend erfolgte für den Trainingsdatensatz die Kombination aller drei Domänen, also insgesamt die Kombination des klinischen, radiomischen und des morphologischen Modells.

Dabei fand sich, dass die Kombination aller drei Domänen keine Verbesserung der Trennung der Kaplan-Meier-Kurven für die Niedrig- und Hochrisikogruppe gemessen am medianen TTF erbrachte. Diese Beobachtung kann ebenfalls durch den RMST-Wert gestützt werden. Der Δ -RMST-Wert für die Kombination aller drei Domänen lag bei 168, für das Modell, welches radiomische und klinische Parameter kombiniert, allerdings bei 210. Letzteres weist damit eine bessere Auftrennung auf. (Siehe Tabelle 5)

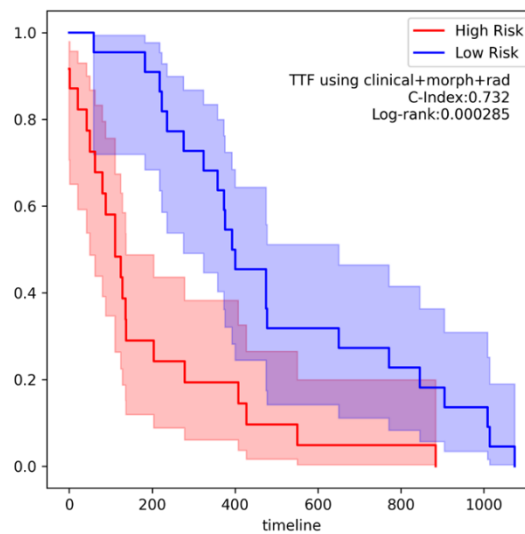


Abbildung 11: Kombination aller drei Domänen für den Trainingsdatensatz für das TTF. Dieses Modell weist im Training eine mediane TTF von 393 Tagen für die Niedrigrisikogruppe sowie eine mediane TTF von 111 Tagen für die Hochrisikogruppe auf; die RMST-Differenz betrug 168 Tage.

TTF	C-Index	Median low	Median high	Δ Median	RMST low (12 Mon.)	RMST high (12 Mon.)	Δ RMST (12 Mon.)	Surv. high (12 Mon.)	Surv. low (12 Mon.)	Δ Surv. (12 Mon.)
Rad	0,70	400	124	276	299	163	136	0,24	0,59	0,35
Clin	0,69	376	111	265	297	159	138	0,26	0,57	0,31
Morph	0,72	400	128	272	298	169	129	0,47	0,83	0,36
Rad+Clin	0,72	427	111	316	330	120	210	0,1	0,7	0,6
Rad+Morph	0,70	400	128	272	298	169	129	0,23	0,62	0,39
Morph+Clin	0,73	400	111	316	328	131	197	0,15	0,68	0,53
Clin+Rad+Morph	0,73	393	111	282	314	146	168	0,19	0,64	0,45

Tabelle 5: TTF-Daten für den Trainingsdatensatz

Rad= Radiomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter

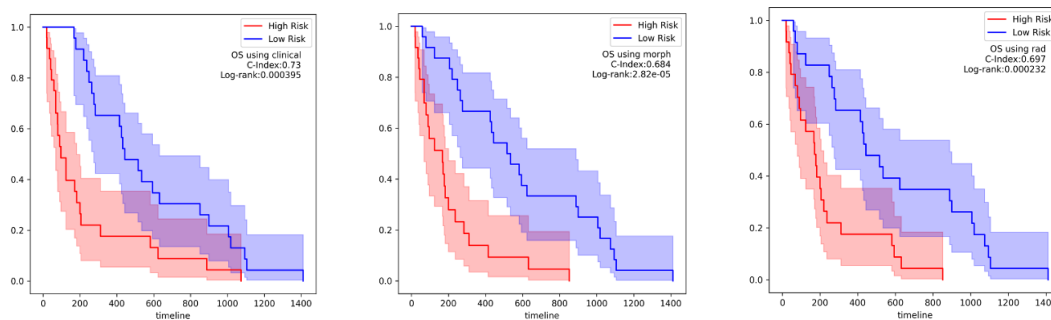
4.2.2 Training: Kaplan-Meier-Kurven für Hochrisiko- und Geringrisikogruppen für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Im Folgenden sind jeweils die Trainingsdaten für den Endpunkt Overall Survival (OS) dargestellt.

Trainingsdaten Overall Survival

Zunächst sind die Modelle für einzelne Domänen separat aufgeführt. Für jedes Modell lassen sich zwei Patientenkohorten definieren, die Niedrigrisikogruppe, die durch ein durchweg längeres Overall Survival definiert ist und die Hochrisikogruppe, die durch ein kürzeres Overall Survival charakterisiert ist.

In Bezug auf die einzelnen Modelle schien das klinische Modell mit einer RMST-Differenz von 164 Tagen die größte Auftrennung zwischen den Gruppen zu zeigen (Abbildung 12).



Abbildungen 12, 13 und 14: Überlebenskurven dreier Modelle für das OS: Auf der X-Achse ist jeweils die Überlebenszeit in Tagen aufgetragen (0-1.400 Tage), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten aufgetragen.

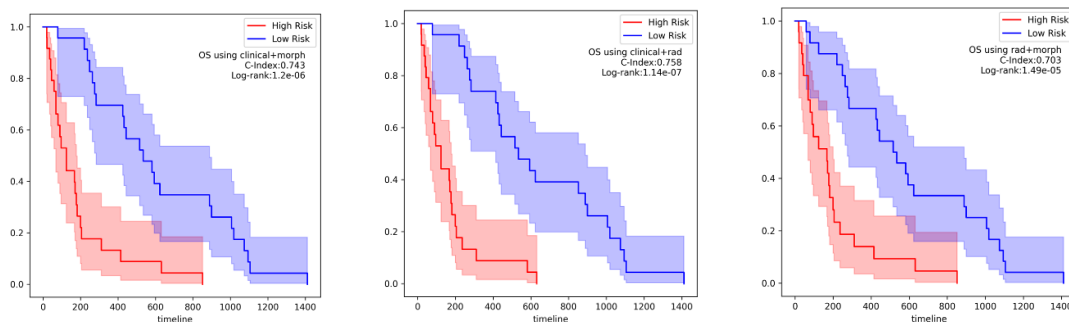
Links: Abbildung 12: Trainingsdaten für das OS für die klinische Domäne. Das mediane OS der Niedrigrisikogruppe liegt bei 443 Tagen, der Hochrisikogruppe beträgt 96 Tage. Die RMST-Differenz belief sich auf 164, 1 Tage.

Mitte: Abbildung 13: Trainingsdaten für das OS für die morphologische Domäne. Die OS der Niedrigrisikogruppe betrug 516 Tage, der Hochrisikogruppe 168 Tage. Die RMST-Differenz betrug 139,3 Tage.

Rechts: Abbildung 14: Trainingsdaten für das OS für die radionomische Domäne. Das mediane OS der Niedrigrisikogruppe wies ein medianes OS von 443 Tagen, die Hochrisikogruppe von 171 Tagen auf.

Die RMST-Differenz konnte mit 123,6 Tagen festgestellt werden.

Nachfolgend sind die Trainingsdaten für die Kombination jeweils zweier Domänen angegeben. Hierbei boten die Kombination von klinischen Parametern und Morphologie sowie die Kombination von klinischen Parametern und radionomischen Parametern mit jeweils einem Δ -Median von 411 Tagen und einer Δ -RMST von 183 (Rad+ Clin.) bzw. 172 Tagen (Morph+Clin.) die beste Auftrennung der Kurven.



Abbildungen 15,16 und 17: Überlebenskurven der Kombination jeweils zweier Modelle für das OS: Auf der X-Achse ist jeweils die Überlebenszeit in Tagen aufgetragen (0-1.400 Tage), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten aufgetragen.

Links: Abbildung 15: OS-Trainingsdaten für die klinische und morphologische Domäne. Für die Niedrigrisikogruppe ergab sich ein medianer Zeitraum von 535 Tagen, für die Hochrisikogruppe 124 Tage. Die RMST-Differenz betrug 172,2 Tage.

Mitte: Abbildung 16: OS-Trainingsdaten für die klinische und radiomische Domäne. Ein medianer Zeitraum von 535 Tagen ergab sich für die Niedrigrisikogruppe, für die Hochrisikogruppe 124 Tage. Eine RMST-Differenz von 183,1 Tagen konnte errechnet werden.

Rechts: Abbildung 17: OS-Trainingsdaten für die Kombination radiomische und morphologische Domäne. Für die Niedrigrisikogruppe ergab sich ein medianer Zeitraum von 516 Tagen, für die einer von Hochrisikogruppe 168 Tagen. Es resultierte eine RMST-Differenz von 146,1 Tagen.

Anschließend ist die Kombination aller drei Domänen (klinische Parameter, Morphologie sowie Radiomics) für die Trainingsgruppe dargestellt.

Bei der Kombination aller drei Domänen ergab sich für die Niedrigrisikogruppe ein medianes OS von 516 Tagen und für die Hochrisikogruppe von 168 Tagen. Der Δ -Median lag bei 348 Tagen, der Δ -RMST-Wert bei 146 Tagen und zeigte somit keine bessere Auftrennung der Kurven als die Kombination von radiomischen und klinischen Parameters bzw. als die Kombination von morphologischen und klinischen Parametern. (Siehe Tabelle 6)

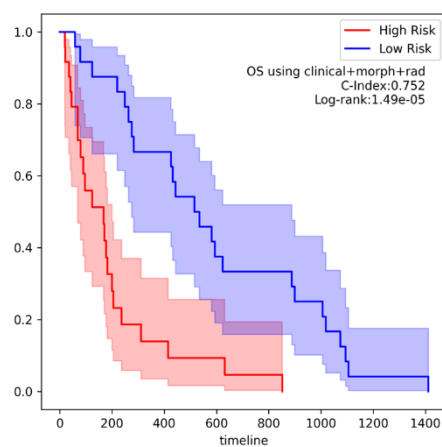


Abbildung 18: Überlebenskurven der Kombination aller drei Domänen für den Endpunkt OS.

Auf der X-Achse ist jeweils die Überlebenszeit in Tagen aufgetragen (0-1.400 Tage), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten aufgetragen. Das mediane OS der Niedrigrisikogruppe betrug 516 Tage, der Hochrisikogruppe bei 168 Tage. Hieraus resultierte ein Δ -Median von 348 Tagen, die RMST-Differenz betrug 146,1 Tage.

OS	C-Index	Median low	Median high	Δ Median	RMST low (12 Mon.)	RMST high (12 Mon.)	Δ RMST (12 Mon.)	Surv. high (12 Mon.)	Surv. low (12 Mon.)	Δ Surv. (12 Mon.)
Rad	0.70	443.0	171.0	272	296.1	172.5	123	0.18	0.65	0.47
Clin	0.73	443	96	347	316	152	164	0.18	0.65	0.47
Morph	0.68	516	168	348	301	162	139	0.14	0.67	0.53
Rad+Clin	0,76	535	124	411	326	143	183	0.09	0.74	0.65
Rad+Morph	0,70	516	168	348	305	159	146	0.14	0.67	0.53
Morph+Clin	0,74	535	124	411	320	148	172	0.13	0.89	0.76
Rad+Clin+Morph	0,75	516	168	348	305	159	146	0.14	0.67	0.53

Tabelle 6: OS Daten für den Trainingsdatensatz

Rad = Radionomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter.

4.3 Interne Validierung auf dem Testdatensatz

Als interne Validierung wird eine Validierung auf bisher unbenutzten Daten der monozytrischen Grundmenge bezeichnet, im Gegensatz zu streng externer Validierung auf Basis von Daten anderer Institutionen. (Kleppe et al. 2021)

4.3.1 Validierung der Modelle bezüglich des Ergebnismaßes TTF

Zur Validierung des auf Basis der Trainingsgruppe generierten Modells dient der Datensatz der oben beschriebenen Testgruppe.

Jedes einzelne Modell isoliert für sich, also das klinische Modell, das morphologische Modell sowie das radiomische Modell, als auch die verschiedenen Kombinationen der einzelnen Domänen zu einem Modell, die auf der Trainingsgruppe entwickelt wurden, wurden bei der Validierung auf einen neuen, dem Modell unbekanntem Datensatz angewandt.

Der Datensatz der Testkohorte wurde ebenfalls, wie der Trainingsdatensatz, in eine Niedrig- und in eine Hochrisikogruppe unterteilt und nach Anwendung der Modell-Scores in gleich große Niedrig- und Hochrisikogruppen sortiert.

Im Allgemeinen ließ sich feststellen, dass die RMST-Differenzen der Testgruppen niedriger ausfielen als die RMST-Differenzen der Trainingsgruppen, d.h., dass der Zugewinn von Überlebenszeit in Tagen im Gruppenvergleich in der Testkohorte geringer ausfiel als in der Trainingskohorte.

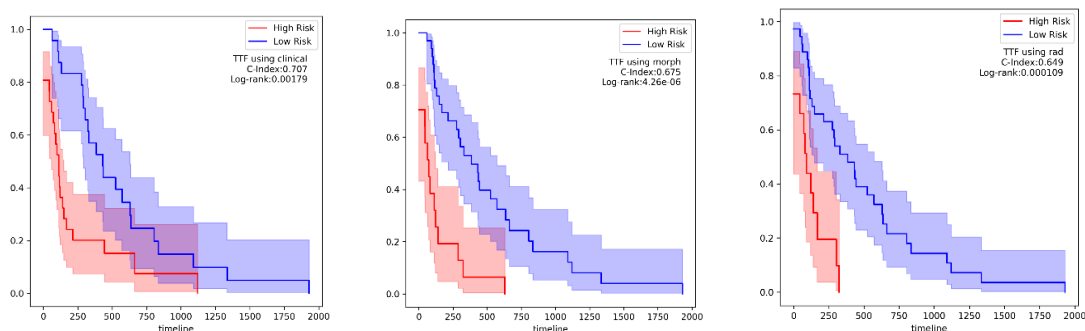


Abbildung 19, 20 und 21: Überlebenskurven der jeweiligen Domänen für die TTF: Auf der X-Achse ist jeweils die TTF in Tagen aufgetragen (0-2.000), auf der Y-Achse wird der Anteil den TTF-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Links: Abbildung 19: TTF für den Testdatensatz unter Verwendung der klinischen Domäne. Der Median der Niedrigrisikogruppe betrug 432 Tage, für die Hochrisikogruppe 112 Tage. Die RMST-Differenz beläuft sich auf 250 Tage.

Mitte: Abbildung 20: TTF für den Testdatensatz unter Verwendung des morphologischen Modells. Der Median der Niedrigrisikogruppe betrug 385 Tage, bei der Hochrisikogruppe 72 Tage. Die RMST-Differenz beträgt 283 Tage.

Rechts: Abbildung 21: TTF für den Testdatensatz bei Anwendung des radiomischen Modells. Betrachtet man den Median der Niedrigrisikogruppe, so beläuft sich dieser auf 385 Tage, für die Hochrisikogruppe auf 90 Tage. 268 Tage beträgt die RMST-Differenz.

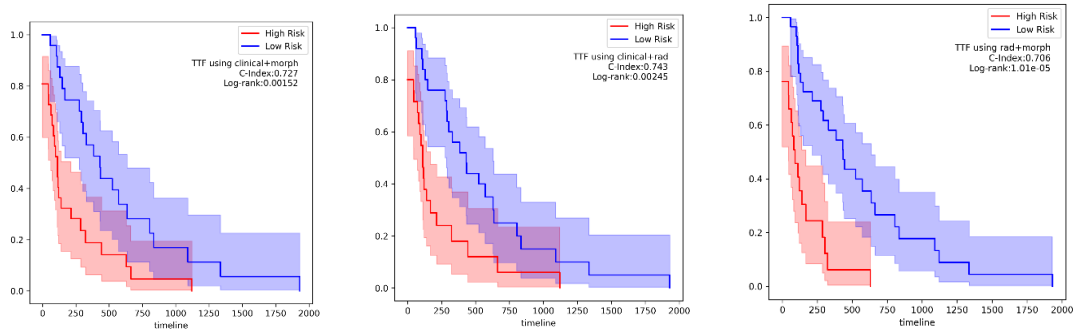


Abbildung 22, 23 und 24: Überlebenskurven der Kombination jeweils zweier Domänen für die TTF: Auf der X-Achse ist jeweils die TTF in Tagen aufgetragen (0-2.000), auf der Y-Achse wird der Anteil den TTF-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Links: Abbildung 22: TTF für den Testdatensatz für die Kombination der klinischen und morphologischen Domäne. Der Median der Niedrigrisikogruppe betrug 432 Tage, 112 Tage für die Hochrisikogruppe. Die RMST-Differenz beläuft sich auf 235 Tage.

Mitte: Abbildung 23: TTF für den Testdatensatz unter Verwendung der Kombination aus klinischem und radiomischen Modell. Auch hier beträgt der Median der Niedrigrisikogruppe 432 Tage und für die Hochrisikogruppe 112 Tage. Die RMST-Differenz beträgt hier 236 Tage.

Rechts: Abbildung 24: TTF für den Testdatensatz für die Kombination von radiomischer und morphologischer Domäne. Der Median der Niedrigrisikogruppe betrug 434 Tage und 90 Tage für die Hochrisikogruppe. Die RMST-Differenz betrug 282 Tage.

Im Folgenden ist die Anwendung des Testdatensatzes auf das Kombinationsmodell aus klinischen, morphologischen und radiomischen Parametern bezüglich des TTFs dargestellt.

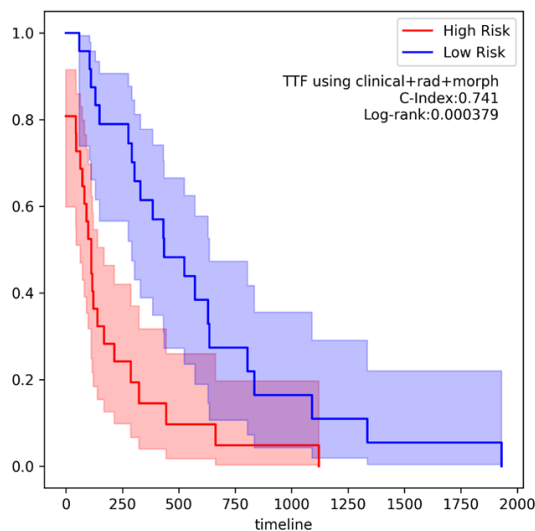


Abbildung 25: Überlebenskurven der Kombination aller drei Domänen für die TTF (Testdatensatz): Auf der X-Achse ist jeweils die TTF in Tagen aufgetragen (0-2.000), auf der Y-Achse wird der Anteil den TTF-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt. Die kombinierten Testdaten dreier Domänen sind hier dargestellt.

Der Median für die Niedrigrisikogruppe lag bei 434 Tagen, für die Hochrisikogruppe bei 112 Tagen. Die RMST-Differenz belief sich auf 155,6 Tage.

Entsprechend den Ergebnissen der verschiedenen Modelle wurde das Modell, welches die Kombination aus allen Featuresets benutzt, als finales (d.h. am besten diskriminierendes) Modell ausgewählt und auf der internen Validierungsmenge (Testdatensatz) ausgewertet. Die Auftrennung zeigt einen ähnliche hohen C-Index von 0.741 (vs. 0.732) und einen leicht schlechteren LogRank Wert von 0.000379 (vs. 0.000285). Die mediane Überlebenszeiten der Hochrisikogruppe betrug 112 Tage, die der Niedrigrisikogruppe betrug 434 Tage. Nach 12 Monaten leben 15% (95% CI: 0.04-0.32) der Patienten in der Hochrisikogruppe, während noch 61% (95% CI: 0.39-0.78) der Patienten der Niedrigrisikogruppe lebten.

Das RMST für 12 Monate nach Diagnosestellung lag bei der Hochrisikogruppe bei 141,5 Tagen, für die Niedrigrisikogruppe bei 297,1 Tagen.

Die Differenz aus beiden RMST-Werten kann demnach als Zugewinn der Überlebensdauer in Tagen gewertet werden.

TTF	Harrells C-Index	Median „low risk“ [Tage]	Median „high risk“ [Tage]	Δ Median [Tage]	RMST $_{24m}$ „low risk“, [Tage]	RMST $_{24m}$ „high risk“, [Tage]	Δ RMST $_{24m}$ [Tage]	12m-Survival „high risk“ [%]	12m-Survival „low risk“ [%]	Δ 12m-Survival [%]
Rad	0,65	385	90	295	385 (CI 285, 485)	118 (CI 18, 218)	267 (CI 127, 407)	0,0 (0.0-0.0)	0,51 (0.33-0.66)	0,51 (CI 0.30, 0.72)
Clin	0,71	432	112	320	443 (CI 343, 543)	193 (CI 93, 293)	250 (CI 110, 360)	0,2 (0.07-0.37)	0,57 (0.35-0.74)	0,55 (CI 0.34, 0.76)
Morph	0,68	385	72	313	406 (CI 306, 506)	123 (CI 23, 223)	283 (CI 143, 423)	0,06 (0.0-0.25)	0,53 (0.34-0.69)	0,47 (CI 0.26, 0.68)
Rad + Clin	0,74	432	112	320	427 (CI 327, 527)	191 (CI 91, 291)	236 (CI 96, 376)	0,18 (0.05-0.37)	0,56 (0.35-0.73)	0,38 (CI 0.17, 0.59)
Rad + Morph	0,71	434	90	344	426 (CI 326, 526)	143 (CI 43, 243)	283 (CI 143, 423)	0,06 (0.0-0.24)	0,58 (0.38-0.74)	0,52 (CI 0.31, 0.73)
Clin + Morph	0,73	432	112	320	432 (CI 332, 532)	197 (CI 97, 297)	235 (CI 95, 375)	0,19 (0.06-0.37)	0,57 (0.35-0.74)	0,38 (CI 0.17, 0.59),
Clin + Rad + Morph	0,74	434	112	322	452 (CI 352, 552)	112 (CI 12, 212)	340 (CI 200, 480)	0,15 (0.04-0.32)	0,61 (0.39-0.78)	0,46 (CI 0.25, 0.67)

Tabelle 7: TTF-Daten der Testgruppe.

Rad= Radiomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter

4.3.2 Validierung der Modelle bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben (OS)

Auch die interne Validierung des Modells des Gesamtüberlebens erfolgte anhand unseres Testdatensatzes.

Im Weiteren sind hier die Testdatensätze unterteilt in Hoch- und Niedrigrisikogruppe grafisch dargestellt, wobei jedes einzelne Modell und die Kombination der Domänen berücksichtigt wurde. Es handelt sich hierbei um die Anwendung der im Training entwickelten Modelle auf den Testdatensatz.

Jeweils sind hier für beide Gruppen der Median der Überlebensdauer in Tagen aufgeführt sowie die RMST-Differenz, die sich auch hier aus der Differenz der Hoch- und Niedrigrisikogruppe ergibt.

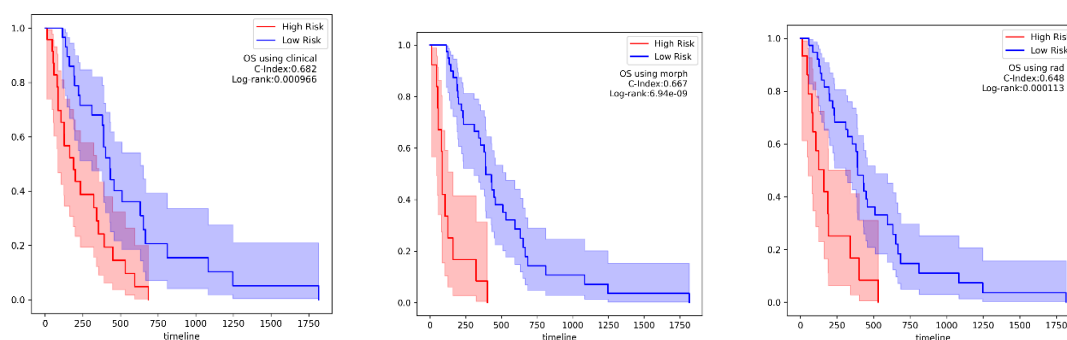


Abbildung 26, 27 und 28: Überlebenskurven der jeweiligen Domänen für das OS: Auf der X-Achse ist jeweils das OS in Tagen aufgetragen (0-1.750), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Links: Abbildung 26: Testdaten für das OS für das klinische Modell. Das mediane OS der Niedrigrisikogruppe betrug 320 Tage, der Hochrisiko 188 Tage. Die RMST-Differenz belief sich auf 199 Tage.

Mitte: Abbildung 27: Testdaten für das OS für das morphologische Modell. Das mediane Überleben der Hochrisikogruppe betrug 85 Tage, für die Niedrigrisikogruppe 392 Tage. Die RMST-Differenz belief sich auf 299 Tage.

Rechts: Abbildung 28: Testdaten für das OS für das radiomische Modell. 161 Tage betrug das mediane Überleben der Hochrisikogruppe, 392 Tage bei der Niedrigrisikogruppe. Die RMST-Differenz betrug hier 229 Tage.

Im Anschluss sind die Testdaten für die Kombination je zweier Domänen angegeben.

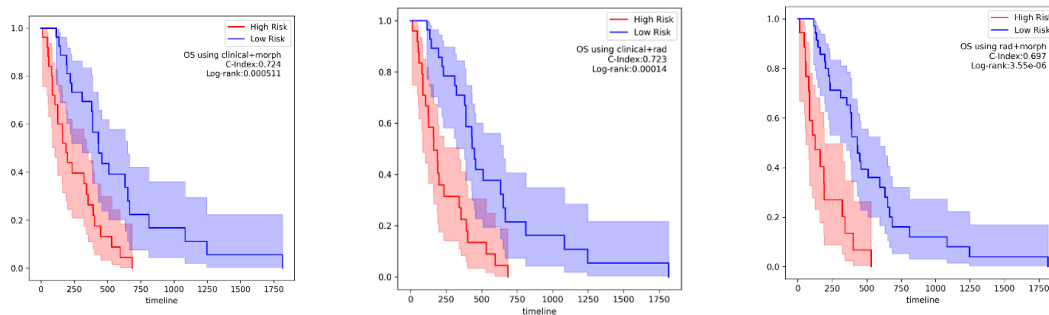


Abbildung 29, 30 und 31: Überlebenskurven der Kombination jeweils zweier Domänen für das OS: Auf der X-Achse ist jeweils das OS in Tagen aufgetragen (0-1.750), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Links: Abbildung 29: Overall Survival für den Testdatensatz für die Kombination des klinischen und morphologischen Modells. Das mediane OS betrug 434 Tage für die Niedrigrisikogruppe bzw. 188 Tage für die Hochrisikogruppe. Die RMST-Differenz belief sich auf 210 Tage.

Mitte: Abbildung 30: Overall Survival für den Testdatensatz für die Kombination des klinischen und radiomischen Modells. Das mediane OS für die Niedrigrisikogruppe beträgt 449,0 Tage, für die Hochrisikogruppe 163,0 Tage. Der RMST-Differenz betrug 209 Tage.

Rechts: Abbildung 31: Overall Survival für den Testdatensatz für die Kombination von radiomischen und morphologischen Modell. Der Median für das OS der Hochrisikogruppe beträgt 125 Tage, für die Niedrigrisikogruppe 430 Tage. 257 Tage beträgt die RMST-Differenz.

Zuletzt wurde die interne Validierung für die Kombination aller drei Domänen, sprich Morphologie, klinische Parameter und Radiomics durchgeführt.

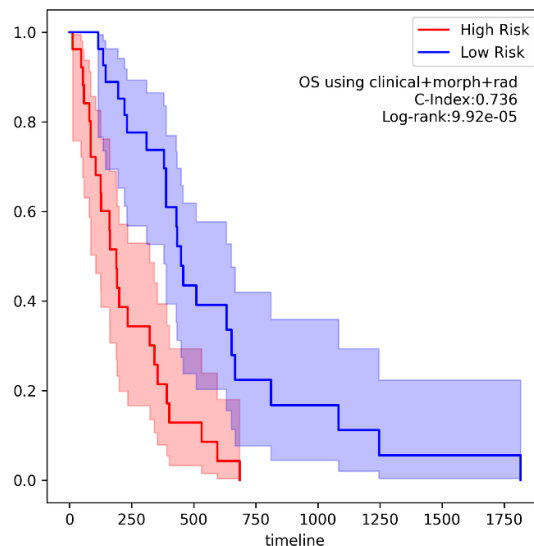


Abbildung 32: Überlebenskurven der Kombination dreier Domänen für das OS: Auf der X-Achse ist jeweils das OS in Tagen aufgetragen (0-1.750), auf der Y-Achse wird der Anteil den OS-Endpunkt erreichten Patienten dargestellt.

Das mediane OS für die Niedrigrisikogruppe beträgt 449 Tage, für die Hochrisikogruppe 188 Tage. Die RMST-Differenz beträgt 235 Tage.

Entsprechend den Ergebnissen der verschiedenen Modelle wurde das Modell, welches die Kombination aus allen Featuresets benutzt, als finales Modell ausgewählt und auf der internen Validierungsmenge ausgewertet. Die Aufspaltung zeigt einen leicht geringeren C-Index von 0.723 (vs. 0.758) und einen deutlich geringeren LogRank Wert von 0.00014 (vs. $1.14 \cdot 10^{-7}$). Der Median der Überlebenszeiten beträgt für die Hochrisikogruppe 163 Tage, für die Niedrigrisikogruppe hingegen beträgt er 449 Tage. Nach 12 Monaten leben durchschnittlich 22% (95% CI: 0.08-0.41) der Patienten in der Hochrisikogruppe, während hingegen noch 71% (95% CI: 0.50-0.84) in der Niedrigrisikogruppe leben.

OS Test	Harrell's C-Index	Median „low risk“ [Tage]	Median „high risk“ [Tage]	ΔMedian [Tage]	RMST Low (24 Mon.) [Tage]	RMST high (24 Mon.) [Tage]	ΔRMST (24 Mon.) [Tage]	12m-Survival „high risk“ [%]	12m-Survival „low risk“ [%]	Δ12m-Survival [%]
Rad	0,65	392	161	231	417 (CI 317, 517)	188 (CI 88, 288)	229 (CI 89, 369)	0,17 (CI 0,03-0,41)	0,6 (CI 0,43-0,74)	0,43 (CI 0,18, 0,68)
Clin	0,63	430	188	242	446 (CI 346, 546)	247 (CI 147, 347)	199 (CI 59, 339)	0,24 (CI 0,09-0,43)	0,68 (CI 0,48-0,82)	0,44 (CI 0,19, 0,69)
Morph	0,67	392	85	307	427 (CI 327, 527)	129 (CI 29, 229)	298 (CI 158, 438)	0,08 (CI 0,01-0,31)	0,61 (CI 0,44-0,75)	0,53 (CI 0,28, 0,78)
Rad + Clin.	0,72	449	163	286	465 (CI 365, 565)	232 (CI 132, 332)	233 (CI 93, 373)	0,22 (CI 0,08-0,41)	0,71 (CI 0,5-0,84)	0,49 (CI 0,24, 0,74)
Rad + Morph	0,69	430	125	305	440 (CI 340, 540)	183 (CI 83, 283)	257 (CI 117, 397)	0,13 (CI 0,02-0,35)	0,65 (CI 0,47-0,79)	0,52 (CI 0,27, 0,77)
Clin + Morph	0,72	434	188	246	459 (CI 359, 559)	250 (CI 150, 350)	209 (CI 69, 349)	0,26 (CI 0,11-0,45)	0,69 (CI 0,48-0,83)	0,43 (CI 0,18, 0,68)
Rad + Clin + Morph	0,74	449	188	261	470 (CI 370, 570)	236 (CI 136, 336)	234 (CI 94, 374)	0,21 (CI 0,08-0,39)	0,74 (CI 0,53-0,87)	0,53 (CI 0,28, 0,78)

Tabelle 8: Overall Survival Daten der Testgruppe.

Tabelle 8 fasst die Maße der Validierung bezüglich des OS zusammen. Alle Werte wurden bis auf die zweite Nachkommastelle bzw. auf ganze Zahlen gerundet. Rad= Radiomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter

4.4 Ausgewählte Features

4.4.1 Ausgewählte Features für TTF

Um eine Vorhersage über das TTF zu treffen, wurden in der Cox-Lasso Regression mit den oben beschriebenen Auswahlkriterien multiple klinische Faktoren herangezogen (siehe Abbildung 21).

Hierbei wird ersichtlich, dass es sich um eine Vielzahl breit gefächerter Features handelt. Die algorithmische Auswahl der morphologischen Features ergab eine Beschränkung auf zwei der drei angebotenen Faktoren, die in einem ähnlichen Ausmaß angewendet worden. Auch die Anzahl der Features, die bei der radiomischen Domäne ausgewählt wurden, beläuft sich auf lediglich zwei Features, dies aber aus der sehr großen Zahl an Features, die dem modellbildenden Algorithmus angeboten wurden.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass in die klinische Domäne eine höhere Diversität an Information eingeflossen ist als in die Domänen der radiomischen und morphologischen Sektion.

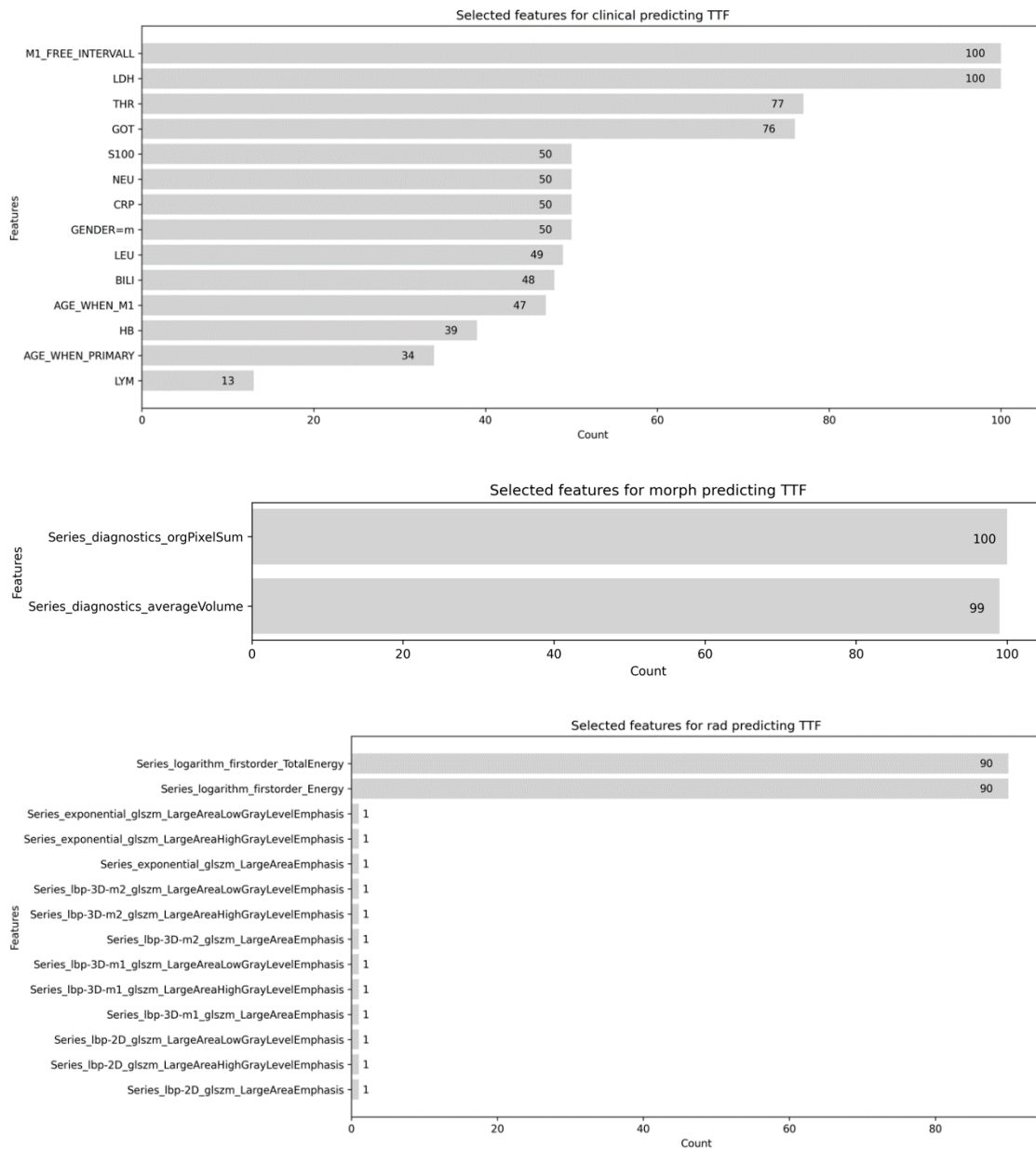


Abbildung 33: Übersicht der durch die Cox-Lasso Regression ausgewählten Features, die zur Vorhersage des TTFs genutzt wurden.

Oben sind die klinischen Parameter ersichtlich, mittig ist zu sehen, welche morphologischen Merkmale genutzt wurden (zu je fast 100% wurden das durchschnittliche Volumen sowie die Pixel-Summe zur Vorhersage des TTF genutzt). Unten ist dargestellt, welche radiomischen Features in welcher Häufigkeit zur Vorhersage des TTFs genutzt wurden. Der auf der X-Achse aufgetragene Count (Anzahl) korreliert mit dem Gewicht der Features in der jeweiligen Modellbildung.

4.4.2 Ausgewählte Features für OS

Auch zur Vorhersage des OS wurden diverse klinische Faktoren herangezogen, siehe Abbildung 22. Ähnlich wie beim TTF wurden in allen Fällen das M1-freie Intervall sowie der Laborparameter LDH berücksichtigt.

Vergleichbar häufig, nämlich in 98% der Fälle, wurde die Thrombozytenzahl im Blut berücksichtigt, in 88% der Fälle zusätzlich die Aktivität der GOT im Serum.

In knapp der Hälfte der Fälle wurde das Alter bei Diagnose des Primarius berücksichtigt, in etwa 25% der Fälle das Alter bei der Diagnose der ersten Metastase.

Die Lymphozytenzahl, die Hämoglobinkonzentration sowie die CRP-Konzentration im peripheren Blut und das Geschlecht wurden in nur 3% der Fälle als prognostischer Parameter für das OS genutzt.

Mit 2% wurden die Leukozyten, die Neutrophilen und die Bilirubinkonzentration am seltensten berücksichtigt.

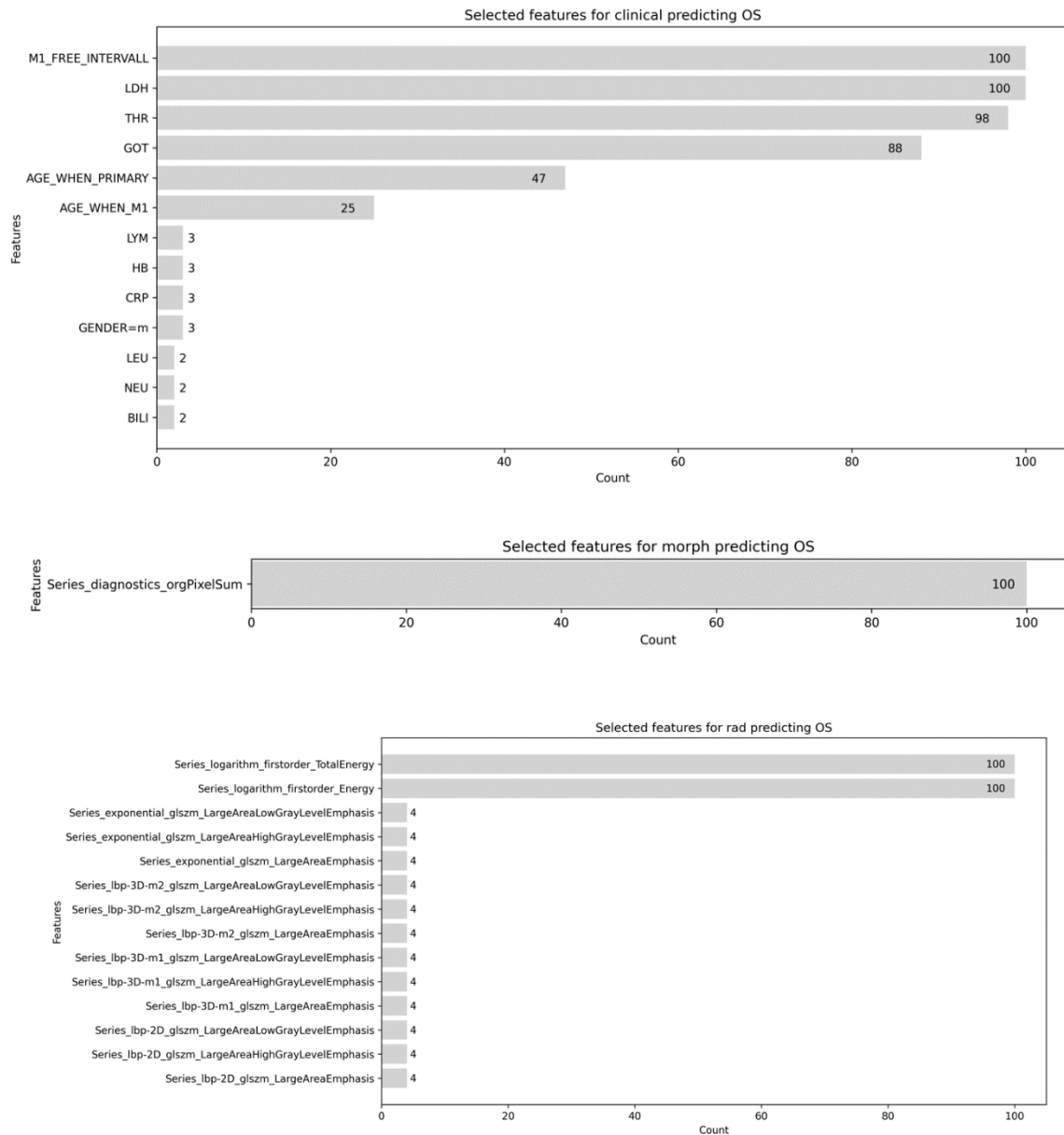


Abbildung 34: Übersicht der durch Cox-Lasso Regression ausgewählten Features, die Vorhersage des OS genutzt wurden.

Analog zu Abbildung 21 sind oben die klinischen Parameter angezeigt, mittig das morphologische Feature und unten ist dargestellt, welche radionomischen Features in welcher Häufigkeit zur Vorhersage des OS genutzt wurden. Der auf der X-Achse aufgetragene Count (Anzahl) korreliert mit dem Gewicht der Features in der jeweiligen Modellbildung.

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ausgangshypothesen

Die Ausgangshypothesen lauteten wie folgt:

1. Klinische Parameter bei der Diagnose von Lebermetastasen und bildgebende Verfahren, wie z.B. die Computertomographie bei Diagnose von Lebermetastasen jeweils vor Therapieeinleitung, korrelieren möglicherweise mit relevanten Endpunkten, insbesondere der TTF und dem OS, und enthalten somit möglicherweise prädiktive und prognostische Informationen für den weiteren Krankheitsverlauf der betroffenen Patienten. Das Ziel war es, solche Korrelationen zu detektieren und zu quantifizieren.
2. Die Domäne der Bildgebung in Form von CTs der Leber mit neu diagnostizierten Metastasen des AHMMs sollte mit radiomischen Techniken auf prädiktiven und prognostischen Informationsgehalt untersucht werden. Komplementär wurde der radiomischen Untersuchung, die in unserer Implementation nur die Binnenstruktur der drei größten Leberläsionen radiomisch behandelt, ein einfaches radiologisches Maßsystem ("Morphologie") zu Seite gestellt, welches pro Patient drei Daten beinhaltet, nämlich das Gesamtvolumen der Leberläsionen, deren Anzahl und den Quotienten hieraus, also das Volumen pro Läsion.
3. Betrachtet werden sollte ebenfalls die relative Mächtigkeit und die mögliche Redundanz oder Komplementarität der beiden auf Bildgebung beruhenden Maße (Radiomics und Morphologie) sowie der Domäne der klinischen Parameter.

5.2 Prüfung der Ausgangshypothesen durch die vorliegende Arbeit

Die vorliegende Untersuchung dient der Identifikation multiparametrischer, prognostischer Biomarker. Derartige Untersuchungen mit einer sehr großen Anzahl von Inputparametern bergen die Gefahr, falsche Korrelationen zu postulieren, die in der speziellen Dateninstanz begründet liegen, aber nicht auf die klinische Fragestellung verallgemeinerbar sind. Insbesondere das Feld der radiomischen Analyse als Ausprägung von retrospektiven medizinischen sogenannten „Big Data-Analysen“ bedarf dieser Warnung. Das gewollt höchst ungleiche Verhältnis aus Anzahl der Inputparameter zu Output-/Outcomegrößen, die vorhergesagt werden sollen, stellt hohe Anforderungen an Validierungsmechanismen. Unabdingbar sind interne Validierungsschritte sowie eine externe Validierung mit Datensätzen deren Erhebung große Entfernung zu den Trainingsdaten der Korrelationsmodelle hat. (Kleppe et al., 2021)

Vor diesem Hintergrund wurde unser Datensatz in eine Trainings- und eine Testgruppe unterteilt, wobei die Testgruppe strikt unabhängig von den Trainingsdaten war und nur einmalig für den Test verwendet wurde. Allerdings fehlt hier der Schritt einer genuinen externen Validierung mittels vergleichbarer Daten aus gleichen klinischen Situationen in anderen Institutionen wie beispielsweise anderen Kliniken oder ambulanten Einrichtungen. Dies ist im speziellen Fall dieser Arbeit allein deshalb kaum realisierbar, da das Universitätsklinikum Essen mit Abstand die zumindest national größte Datenbasis für behandelte Patienten mit metastasiertem AHMM besitzt. Mit den Trainingsdaten wurden Modelle gebildet, die das Outcome Overall Survival und TTF je einzeln mit den drei Input-Domänen i) Klinische Parameter, ii) Radiomics und iii) (einfaches) morphologisches Modell korrelieren.

In einem zweiten Schritt wurden die Input-Domänen kombiniert der Modellbildung zugeführt, dies sowohl jeweils in Kombination zweier Domänen als auch in Kombination aller drei Domänen. Ziel hierbei war die Untersuchung möglicher Komplementarität und Verstärkung des potenziellen Gehaltes an prognostischer Information.

Die Ergebnisse dieser Modellbildung sind in den Kaplan-Meier Kurven Abbildungen 5-11 (TTF Training) und in den Abbildungen 12-18 (OS Training) sowie in Tabelle 5 (TTF Training) und Tabelle 6 (OS Training) dargestellt. Auf diesem Niveau der Modellbildung gibt es Hinweise auf eine Komplementarität der Domänen. Die Summe aus allen drei Domänen für das TTF und die Kombination von klinischen und radiologischen Domänen

für das OS ergibt eine bessere Trennung der Kaplan-Meier-Kurven als die Modelle der jeweils einzelnen Input-Domänen.

Die folgenden Tabellen 9 (TTF) und 10 (OS) vergleichen Training und Test und stellen die beschriebenen Ergebnis-Maße der Modellbildung (Training) denjenigen der Validierung auf unsere (interne) Daten im direkten Vergleich gegenüber. Die Hypothese einer Komplementarität der Domänen kann im Vergleich der Zeilen beurteilt werden, der Vergleich der Spalten erlaubt die Beurteilung der Güte der Modellbildung per Validierung auf den Test-Daten.

TTF Training/Test	Δ Median		Δ RMST		Δ 12m-survival	
			12 Mon.	24 Mon.		
Rad	276	295	136	267 (CI 127, 407)	0,35	0,51 (CI 0,30, 0,72)
Clin	265	320	138	250 (CI 110, 360)	0,31	0,55 (CI 0,34, 0,76)
Morph	272	313	129	283 (CI 143 423)	0,36	0,47 (CI 0,26, 0,68)
Rad + Clin	316	320	210	236 (CI 96, 376)	0,6	0,38 (CI 0,17, 0,59)
Rad + Morph	272	344	129	283 (CI 143, 423)	0,39	0,52 (CI 0,31, 0,73)
Morph + Clin	316	320	197	235 (CI 95, 375)	0,53	0,38 (CI 0,17, 0,59)
Clin + Rad + Morph	282	322	168	340 (CI 200, 480)	0,45	0,46 (CI 0,25, 0,67)

Tabelle 9: Gegenüberstellung der TTF Trainings- und Test-Delta-Werte.

(Dieser berechnet sich jeweils auf der Differenz der Werte der Hoch- und Niedrigrisikogruppe.)

Rad= Radiomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter

Hier zeigt sich, dass für den Δ Median-Wert in der Testgruppe durchweg numerisch, aber nicht statistisch signifikant höhere Werte erzielt werden konnten. Dies sowohl für die singulären als auch für die kombinierten Domänen. Die Beobachtung konnte auch für fast alle Δ Survival-Werte gemacht werden.

Hinweise auf eine Komplementarität der Domänen ergeben sich aus ansteigenden Diskriminierungsmaßen bei Kombination von Inputdomänen (Spalte Training, Zeilen 4-7 vergleiche Zeilen 1-3) in den Trainingsdaten an. Diese Beobachtung eines Trends hält der Validierung auf den Test-Daten aber nicht stand (Spalte Test, Zeilen 4-7 vs. Zeilen 1-3), die Summe der Domänen ergibt im Test keine signifikante Verbesserung der Trennung der KM-Kurven.

OS Training/Test	Δ Median		Δ RMST		Δ 12m-Survival	
			12 Mon.	24 Mon.		
Rad	272	231	123	229 (CI 89, 369)	0,47	0,43 (CI 0,18, 0,68)
Clin	347	242	164	199 (CI 59, 339)	0,47	0,44 (CI 0,19, 0,69)
Morph	348	307	139	298 (CI 158, 438)	0,53	0,53 (CI 0,28, 0,78)
Rad + Clin	411	286	183	233 (CI 93, 373)	0,65	0,49 (CI 0,24, 0,74)
Rad + Morph	348	305	146	257 (CI 117, 397)	0,53	0,52 (CI 0,27 0,77)
Morph + Clin	411	246	172	209 (CI 69, 349)	0,76	0,43 (CI 0,18, 0,68)
Clin + Rad + Morph	358	261	146	234 (CI 94, 374)	0,53	0,53 (CI 0,28, 0,78)

Tabelle 10: Gegenüberstellung der OS Trainings- und Test-Delta-Werte.

Rad= Radiomische Parameter, Clin = Klinische Parameter, Morph = Morphologische Parameter

Auffallend ist hier, dass bezüglich des Δ Median-Wertes sowohl die singulären Domänen als auch die Kombinationen der verschiedenen Domänen im Trainingsverfahren höhere Werte erzielen als im Testverfahren. Diese Beobachtung kann ebenfalls für den Δ Survival-Wert gemacht werden. Eine Aussage über die beobachteten Δ RMST-Werte kann aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume (Training 12 Mon., Test 24

Mon.) nicht getroffen werden. Dieses methodische Problem konnte im Rahmen der vorgelegten Promotionsarbeit nicht behoben werden.

Im Training zeigte die Kombination von klinischen und radiologischen Domänen sowie von morphologischen und klinischen Domänen für das OS eine bessere Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven als die Modelle der jeweils einzelnen Input-Domänen. Somit konnte auf eine Komplementarität der Datendomäne gehofft werden. Dies kann im Test jedoch nicht validiert werden. Eine Trennung der Kaplan-Meier--Kurven der Einzeldomänen bleibt im Test jedoch in abgeschwächter Form erhalten. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein Informationsgehalt in den Einzeldomänen enthalten ist, jedoch keine Komplementarität zwischen den einzelnen Domänen gegeben ist.

Im Test kann keine signifikante Verbesserung der Trennung der KM-Kurven durch eine Kombination der Domänen erreicht werden.

Eine Trennung der Kaplan-Meier-Kurven für die Einzeldomänen bleibt in dieser Validierung aber erhalten, für das TTF vollständig, für das OS abgeschwächt auf circa 70%.

Zusammengefasst konnte im Rahmen dieses Promotionsprojekts herausgearbeitet werden, dass der mit den verwendeten Methoden extrahierte Informationsgehalt in allen einzelnen Domänen (radiomische, klinische und morphologische Parameter) vergleichbar stark ist. Eine Komplementarität der Parameterdomänen, d.h. eine Verbesserung der Vorhersagekraft durch Kombination der Domänen, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

5.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die Beobachtung, dass keine Komplementarität zwischen den einzelnen Domänen vorliegt, kann auf unterschiedlichen Faktoren beruhen. Hierbei muss zwischen intrinsischen und extrinsischen Ursachen differenziert werden.

Intrinsisch bedeutet, dass die CT-Bilder als solche zu wenig Information enthalten, die maßgeblich für die Vorhersage von unseren Endpunkten TTF und OS sind. Andere Parameter, die von uns nicht berücksichtigt wurden, könnten fundamental zur Vorhersage beitragen. Dies könnten beispielsweise molekulargenetische Faktoren wie somatische

Mutationen, epigenetische Veränderungen oder patientenindividuelle Faktoren wie der Immunstatus sein.

Extrinsische Faktoren sind vielfältig. Hier könnte beispielsweise die relativ geringe Datenmenge nicht ausreichend gewesen sein, um eine Trennschärfe zu erreichen. Diese Hypothese könnte mittels einer Vergrößerung der Patientenkohorte überprüft werden, was bei der Seltenheit der untersuchten Erkrankung jedoch praktisch schwer umsetzbar ist. Auch fehlt der Schritt einer echten externen Validierung mit Daten aus gleicher klinischer Situation in anderen Institutionen (externe Krankenhäuser etc.). Ein weiterer Punkt stellt die Qualität der CT-Bilddatensätze dar: Ein hohes Rauschen in der Bildgebung könnte die Aussagekraft der extrahierten Features schwächen.

Zu erwähnen ist hier die bewusste initiale Beschränkung - aus Gründen der Durchführbarkeit im Rahmen eines Promotionsprojektes und auf Grundlage einer nur grob möglichen Power-Abschätzung - auf 103 Patienten aus unserem Datensatz. Weitere Patientendaten für potenzielle weitere Analysen wären somit am Zentrum verfügbar.

Auch die manuellen Segmentierungen sind fehleranfällig, da diese stark abhängig von der segmentierenden Person sind und Intraobserver- und Interobserver-Varianz aufweisen. Eine Segmentierung durch mehrere verschiedene Personen und einer anschließenden Normung könnten diesem Problem entgegenwirken, ebenso wie eine automatisierte, standardisierte Segmentierung.

Auch die gewählten statistischen Methoden könnten ungenügend sein, um Informationsgehalt in den Daten aufzudecken.

Abschließend ist aufgrund multipler Faktoren schwierig zu differenzieren, ob und welche Fehlerquellen in der vorliegenden Arbeit eine entscheidende Rolle spielen.

5.4 Stärken der vorliegenden Arbeit

In Anbetracht dessen, dass „Big Data“ sowie künstliche Intelligenz auch in der Medizin eine immer wichtigere Rolle erlangen und Gegenstand aktueller Forschung sind, bisher jedoch nur begrenzt im Einsatz sind, stellt die vorliegende Arbeit einen frühen Versuch und Beitrag einer Anwendung dieses Ansatzes für die Prognoseerstellung bei Patienten mit einer sehr seltenen Erkrankung dar:

Die Arbeit liefert Hinweise darauf, dass CT-Bilder als Form der medizinischen Bildgebung Informationen enthalten könnten, die für das Feld der Radiomics in der untersuchten wie auch in anderen Tumorentitäten nutzbar sein können.

Nennenswert ist auch, dass die Aussagekraft der erarbeiteten prognostischen Modelle für den Endpunkt TTF vollständig, für den Endpunkt OS abgeschwächt auf circa 70% in der Validierung erhalten bleibt. Dies ist angesichts der intrinsischen Problematik eines möglichen Overfittings bei hoher Anzahl von Inputparametern durchaus nicht selbstverständlich und als Stärke der verwendeten Methode in der Modellbildung zu werten.

Somit ist diese Arbeit als Wegbereiter für Folgearbeiten anzusehen, die mit einem größeren Datensatz und einem höheren Bildvolumen überprüfen könnten, ob eine Komplementarität zwischen den einzelnen Domänen nachweisbar ist.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Anwendung von Techniken der quantitativen Bildgebungsanalyse für die Erstellung prognostischer Modelle für klinische Endpunkte bei Patienten mit hepatisch metastasierten Aderhautmelanom (AHMM). Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob quantitative Parameter aus Datensätzen der im Rahmen der klinischen Praxis durchgeführten Bildgebung und Labordiagnostik Rückschlüsse auf den weiteren Krankheitsverlauf zulassen. Mittels „Machine learning“ wurden Modelle mit Input aus drei Domänen „Klinische und Laborparameter“, „Radiomics-Analyse der dominanten Metastase“ und „Volumetrie der Gesamt-Lebertumorlast“ entwickelt. Zur Beantwortung der Fragestellungen diente ein Kollektiv aus 103 Patienten mit hepatisch metastasiertem AHMM, die zwischen 2009 und 2015 am Universitätsklinikum Essen behandelt worden waren. Das Kollektiv wurde entsprechend des Datums der Diagnosestellung der hepatischen Metastasierung in eine Trainingskohorte (n=50) und eine Validierungskohorte (n=53) aufgeteilt. Die manuelle Segmentierung der computertomografischen Bilder wurde durch das Programm „3D Slicer“ algorithmisch unterstützt. Die statistische Modellierung erfolgte unterstützt durch ein Ensemble von Cox-Lasso Modellen getrennt für jede der drei Domänen. Die getrennten Modelle wurden anschließend in separate Modelle fusioniert. Durch Mittelung der vorhergesagten Risiken pro Patient konnten so drei kombinierte Modelle basierend auf je zwei sowie ein Modell aus der Kombination dreier Domänen berechnet werden. Ziel der Fusionierung war die Untersuchung möglicher Komplementarität und Verstärkung des potenziellen Gehaltes an prognostischer Information der kombinierten Modelle gegenüber den Einzelmodellen. Als Endpunkte wurde die Time-to-treatment-failure (TTF) und das Overall Survival (OS) als Zielvorhersageparameter untersucht. Die Ergebnisse der Modellbildung sind in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Es gelang, für jede der drei Domänen ein prognostisches Modell zur Separierung der Trainingskohorte in zwei Subpopulationen mit hohem und niedrigem Risiko für die Endpunkte TTF und OS zu erstellen. Es ließ sich schlussfolgern, dass ein starker Informationsgehalt in den Einzeldomänen enthalten, jedoch keine Komplementarität zwischen den einzelnen Domänen gegeben ist. Die fusionierten Modelle zeigten keine Komplementarität und somit keine stärkere prognostische Aussagekraft als die auf jeweils einer Domäne basierenden Modelle.

7 ABSTRACT

The present work focused on the application of quantitative imaging analysis techniques (radiomics) to patients with choroidal melanoma metastatic to the liver. The aim was to explore whether quantitative parameters derived from routine imaging and blood tests at the time of diagnosis of hepatic metastases enable prognostication of the course of disease. For this purpose, machine-learning models were developed with input from the three domains, "clinical and laboratory parameters", "radiomics" analysis of the dominant metastasis, and volumetry of the total liver tumor burden ("morphological model"). A cohort of 103 patients was identified from the hospital information system of University Hospital Essen, which met predefined inclusion criteria. The cohort was evenly split into a training and a test data set by time of diagnosis. Manual segmentation of liver metastases per patient from diagnostic computer tomographic images was algorithmically supported using the program "3D Slicer". Statistical modeling was performed using an ensemble of Cox-Lasso models. Modeling was performed separately for each of the three different types of features, i.e., one model was calculated for each of the clinical features, the radiomic features, and the morphologic features. The separate models were combined in a following step, by averaging the predicted risks per patient, resulting in combined models based on two domains each and a model combining all three domains. The aim of the combined models was to analyze possible complementarity and amplification of the potential content of prognostic information. Time-to-treatment-failure (TTF) was chosen as one output parameter. TTF as an indicator for the response of metastases to the respective treatment line. In addition, Overall survival (OS) was examined as target prediction parameter. The results of all modeling are presented with Kaplan-Meier curves and their metrics. In summary, the study revealed that the information content in each of the three individual domains (radiomic, morphologic, and clinical parameter sets) was comparable. Separation into high-risk and low-risk groups is possible and remained significant at validation using the test data set. However, complementarity of domains was not demonstrable. Interestingly, the complex radiomic model based on a high number of input parameters failed to improve risk prediction in the present study compared to the simpler models based on limited clinical or radiological parameters.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aerts, H.J.W.L., Velazquez, E.R., Leijenaar, R.T.H., Parmar, C., Grossmann, P., Carvalho, S., Bussink, J., Monshouwer, R., Haibe-Kains, B., Rietveld, D., Hoebbers, F., Rietbergen, M., Leemans, C., Dekker, A., Quackenbush, J., Gillies, R., Lambin, P. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications* 5, 4006.
2. Anastassiou, G., and Bornfeld, N. (2004). Therapie des Aderhautmelanoms. *Der Onkologe* 10, 737-744.
3. Au - Ben-Shabat, I., Au - Hansson, C., Au - Sternby Eilard, M., Au - Cahlin, C., Au - Rizell, M., Au - Lindnér, P., Au - Mattsson, J., and Au - Olofsson Bagge, R. (2015). Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Liver Metastases of Uveal Melanoma. *JoVE*, e52490.
4. Bechrakis, N.E., Blatsios, G., Schmid, E., Petousis, V., Willerding, G., and Foerster, M.H. (2010). Die Behandlung von großen Aderhautmelanomen durch chirurgische Exzisionsverfahren. *Spektrum der Augenheilkunde* 24, 17-22.
5. Bechrakis, N.E., Bornfeld, N., Heindl, L.M., Skoetz, N., Leyvraz, S., and Jousen, A.M. (2021). Uveal Melanoma - Standardised Procedure in Diagnosis, Therapy and Surveillance. *Klin Monbl Augenheilkd* 238, 761-772.
6. Bechrakis, N.E., Scheibenbogen, C., Schmittel, A., Servetopoulou, F., Foerster, M.H., and Keilholz, U. (2002). Aderhautmelanom Adjuvante Therapie bei Hochrisikopatienten und neue Therapieansätze im metastasierten Stadium. *Der Ophthalmologe* 99, 333-337.
7. Bedikian, A.Y. (2006). Metastatic Uveal Melanoma Therapy: Current Options. *International Ophthalmology Clinics* 46, 151-166.
8. Bornfeld, N., Biewald, E., Bauer, S., Temming, P., Lohmann, D., and Zeschnigk, M. (2018). Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von intraokularen Tumoren. *Dtsch Arztebl International* 115, 106-111.
9. Bornfeld, N., Prescher, G., Becher, R., Hirche, H., Jöckel, K.H., and Horsthemke, B. (1996). Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *The Lancet* 347, 1222-1225.
10. Breslow, N.E. (1975). Analysis of Survival Data under the Proportional Hazards Model. *International Statistical Review / Revue Internationale de Statistique* 43, 45-57.
11. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. (2006). *Arch Ophthalmol* 124, 1684-1693.

12. Couturier, J., and Saule, S. (2012). Genetic determinants of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 49, 150-165.
13. Damato, B. (2004). Developments in the management of uveal melanoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 32, 639-647.
14. Damato, B., and Coupland, S.E. (2009). Translating Uveal Melanoma Cytogenetics Into Clinical Care. *Archives of Ophthalmology* 127, 423-429.
15. Davidson-Pilon, C. (2019). lifelines: survival analysis in Python. *Journal of Open Source Software* 4, 1317.
16. Demircioglu, A., Koitka, S., and Nensa, F. (2019a). Big Imaging Data: Klinische Bildanalyse mit Radiomics und Deep Learning. *Der Nuklearmediziner* 42, 97-111.
17. Demircioglu, A., Koitka, S., and Nensa, F. (2019b). Big Imaging Data: Klinische Bildanalyse mit Radiomics und Deep Learning. *Nuklearmediziner* 42, 97-111.
18. Dhillon, S. (2022). Tebentafusp: First Approval. *Drugs*.
19. Duan, H., and Hoffmann, M. (2015). Selektive interne Radiotherapie (SIRT) von Lebertumoren. *Der Radiologe* 55, 48-52.
20. Gerste, R.D. (2018). Metastasiertes Melanom der Uvea: Trotz neuer Therapieansätze ist die Prognose im Allgemeinen ungünstig. *Dtsch Arztebl International* 115, A-2072.
21. Girbardt, C., Rehak, M., and Wiedemann, P. (2018). Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Aderhautmelanom. 235.
22. Gragoudas, E., Li, W., Goitein, M., Lane, A.M., Munzenrider, J.E., and Egan, K.M. (2002). Evidence-Based Estimates of Outcome in Patients Irradiated for Intraocular Melanoma. *Archives of Ophthalmology* 120, 1665-1671.
23. Gragoudas, E.S., Egan, K.M., Seddon, J.M., Glynn, R.J., Walsh, S.M., Finn, S.M., Munzenrider, J.E., and Spar, M.D. (1991). Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 98, 383-389; discussion 390.
24. Group, T.C.O.M.S. (2001). Assessment of Metastatic Disease Status at Death in 435 Patients With Large Choroidal Melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS Report No. 15. *Archives of Ophthalmology* 119, 670-676.
25. Gruenberger, T. (2002). Alternative Regional Treatment of Resectable and Unresectable Liver Metastases. *European Surgery* 34, 337-340.
26. Guthoff, R., Frischmuth, J., Jensen, O.A., Bjerrum, K., and Prause, J.U. (1992). Das Aderhautmelanom - Eine retrospektive randomisierte Vergleichsstudie Ruthenium-Bestrahlung vs Eukleation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 200, 257-261.

27. Heusner, T.A., Antoch, G., Wittkowski-Sterczewski, A., Ladd, S.C., Forsting, M., Verhagen, R., and Scheulen, M. (2011). Transarterial Hepatic Chemoperfusion of Uveal Melanoma Metastases: Survival and Response to Treatment. *Rofo* 183, 1151-1160.
28. Horsman, D.E., Sroka, H., Rootman, J., and White, V.A. (1990). Monosomy 3 and isochromosome 8q in a uveal melanoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 45, 249-253.
29. Hosny, A., Aerts, H.J., and Mak, R.H. (2019). Handcrafted versus deep learning radiomics for prediction of cancer therapy response. *The Lancet Digital Health* 1, e106-e107.
30. Innere Klinik (Tumorforschung) Universitätsklinikum Essen. (2018). Spezialsprechstunde für metastasierte Aderhautmelanome. Online-Publikation; [https://tumorforschung.uk-essen.de/index.php?id=3192&L\[0\]=cHash%3D5f486b6ebed9fd0336e26c58d535a478](https://tumorforschung.uk-essen.de/index.php?id=3192&L[0]=cHash%3D5f486b6ebed9fd0336e26c58d535a478); März 2021
31. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universität Frankfurt. (2020). Transarterielle Chemoperfusion (TACP). Online-Publikation; https://radiologie-uni-frankfurt.de/fuer_patienten/interventionelle_radiologie/onkologische_interventionen/transarterielle_chemoperfusion/index_ger.html; März 2021
32. Kath, R., Hayungs, J., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Hoffken, K., and Seeber, S. (1993a). Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer* 72, 2219-2223.
33. Kath, R., Hayungs, J., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Höffken, K., and Seeber, S. (1993b). Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer* 72, 2219-2223.
34. Kilic, E., van Gils, W., Lodder, E., Beverloo, H.B., van Til, M.E., Mooy, C.M., Paridaens, D., de Klein, A., and Luyten, G.P.M. (2006). Clinical and Cytogenetic Analyses in Uveal Melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47, 3703-3707.
35. Kleppe, A., Skrede, O.-J., De Raedt, S., Liestøl, K., Kerr, D.J., and Danielsen, H.E. (2021). Designing deep learning studies in cancer diagnostics. *Nature Reviews Cancer* 21, 199-211.
36. Kodjikian, L., Grange, J.-D., Baldo, S., Baillif, S., Garweg, J.G., and Rivoire, M. (2005). Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 243, 985-993.
37. Krantz, B.A., Dave, N., Komatsubara, K.M., Marr, B.P., and Carvajal, R.D. (2017). Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 11, 279-289.

38. Kucuk, O.N., Soydal, C., Lacin, S., Ozkan, E., and Bilgic, S. (2011). Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. *World Journal of Surgical Oncology* 9, 86.
39. Lane, A.M., Kim, I.K., and Gragoudas, E.S. (2018). Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmology* 136, 981-986.
40. Le Guin, C.H.D., Bornfeld, N., Bechrakis, N.E., Jabbarli, L., Richly, H., Lohmann, D.R., and Zeschnigk, M. (2021). Early detection of metastatic uveal melanoma by the analysis of tumor-specific mutations in cell-free plasma DNA. *Cancer Medicine* 10, 5974-5982.
41. Lipski, A., Lakotka, N., Riechardt, A., Willerding, G., Heufelder, J., Türkmen, S., Keilholz, U., Moser, L., and Joussen, A. (2013). Diagnostik und Therapie choroidaler Melanome. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 230.
42. Lubienski, A., Simon, M., Lubienski, K., Gellissen, J., Hoffmann, R.T., Jakobs, T.F., and Helmberger, T. (2007). Update Chemoperfusion und -embolisation. *Der Radiologe* 47, 1097-1108.
43. Mariani, P., Piperno-Neumann, S., Servois, V., Berry, M.G., Dorval, T., Plancher, C., Couturier, J., Levy-Gabriel, C., Lumbroso-Le Rouic, L., Desjardins, L., Salmon R. J., (2009). Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 35, 1192-1197.
44. Mellen, P.L., Morton, S.J., and Shields, C.L. (2013). American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. *Oman J Ophthalmol* 6, 116-118.
45. Mishra, K.K., and Daftari, I.K. (2016). Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chin Clin Oncol* 5, 50.
46. Mooy, C.M., and De Jong, P.T.V.M. (1996). Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Survey of Ophthalmology* 41, 215-228.
47. Mueller, A.J., Schaller, U.C., Klingenstein, A., and Nentwich, M.M. (2010). Intraokulare Tumoren beim Erwachsenen: Melanom der Uvea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227, R29-R48.
48. Murray, J.M., Kaissis, G., Braren, R., and Kleesiek, J. (2020). Wie funktioniert Radiomics? *Der Radiologe* 60, 32-41.
49. Nathan, P., Hassel, J.C., Rutkowski, P., Baurain, J.-F., Butler, M.O., Schlaak, M., Sullivan, R.J., Ochsenreither, S., Dummer, R., Kirkwood, J.M., Joshua, A.M., Sacco, J.J., Shoushtari, A.N., Orloff, M., Piulats, J.M., Milhem, M., Salama, A.K.S., Curti, B., Demidov, L., Gastaud, L., Mauch, C., Yushak, M., Carvajal, R.D., Hamid, O., Abdullah, S.E., Holland, C., Goodall, H., Piperno-Neumann, S. (2021). Overall Survival Benefit

with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *New England Journal of Medicine* 385, 1196-1206.

50. Orloff, M., Seedor, R., and Sato, T. (2022). Review of bi-specific therapies in uveal melanoma. *Cancer Gene Therapy*.

51. Pölsterl, S. (2020). scikit-survival: a library for time-to-event analysis built on top of scikit-learn. *J Mach Learn Res* 21, Article 212.

52. Rohrbach, J.M. (1998). Tumoren des Auges und seiner Adnexe : Textbuch und Atlas unter besonderer Berücksichtigung des klinischen und morphologischen Bildes mit 12 Tabellen (Stuttgart [u.a.]: Schattauer).

53. Royston, P., and Parmar, M.K.B. (2013). Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Medical Research Methodology* 13, 152.

54. Scheulen, M.E., Kaempgen, E., Keilholz, U., Heinzerling, L., Ochsenreither, S., Abendroth, A., Hilger, R.A., Grubert, M., Wetter, A., Guberina, N., Bauer, S., Schuler, G., Bornfeld, N., Schuler, M.H., Richly, H. (2017). STREAM: A randomized discontinuation, blinded, placebo-controlled phase II study of sorafenib (S) treatment of chemo-naïve patients (pts) with metastatic uveal melanoma (MUM). *Journal of Clinical Oncology* 35, 9511-9511.

55. Schmittl, A., Bechrakis, N.E., Foerster, M.H., Thiel, E., and Keilholz, U. (2006). Medikamentöse Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms. *Der Onkologe* 12, 222-229.

56. Schranz, R., Lakits, A., Scholz, U., Friedl, H.P., Prskavec, M.F., Zehetmayer, M., and Menapace, R. (1997). Beeinflussen andere Faktoren als der histologische Typ die Überlebensdauer nach Enukleation wegen eines malignen Aderhautmelanoms? *Spektrum der Augenheilkunde* 11, 39-44.

57. Schuler-Thurner, B., Bartz-Schmidt, K.U., Bornfeld, N., Cursiefen, C., Fuisting, B., Grisanti, S., Heindl, L.M., Holbach, L., Keserü, M., Knorr, H., Koch, K., Kruse, F., Meiller, R., Metz, C., Meyer-ter-Vehn, T., Much, M., Reinsberg, M., Schliep, S., Seitz, B., Schuler, G., Süsskind, D., Viestenz, A., Wagenfeld, L., Zeschnigk, M. (2015). Immuntherapie beim Aderhautmelanom: Vakzination gegen Krebs. *Der Ophthalmologe* 112, 1017-1021.

58. Seregard, S. (2009). To biopsy or not to biopsy? *Acta Ophthalmologica* 87, 586-587.

59. Shah, C.P., Weis, E., Lajous, M., Shields, J.A., and Shields, C.L. (2005). Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 112, 1599-1607.

60. Shields, C.L. (2008). The hunt for the secrets of uveal melanoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 36, 277-280.

61. van Griethuysen, J.J.M., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., Beets-Tan, R.G.H., Fillion-Robin, J.C., Pieper, S., and Aerts, H. (2017). Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 77, e104-e107.
62. Vogl, T.J., Mack, M.G., Eichler, K., Zangos, S., Naguib, N.N., and Gruber-Rouh, T. (2011). Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen. *Fortschr Röntgenstr* 183, 12-23.
63. Wackernagel, W., Schneider, M., Mayer, C., Langmann, G., and Singh, A.D. (2009). Genetik des Aderhautmelanoms. *Spektrum der Augenheilkunde* 23, 319-332.
64. Westreich, D., Cole, S.R., Funk, M.J., Brookhart, M.A., and Stürmer, T. (2011). The role of the c-statistic in variable selection for propensity score models. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20, 317-320.
65. Xu, L.T., Funchain, P.F., Bena, J.F., Li, M., Tarhini, A., Berber, E., and Singh, A.D. (2019). Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Treatment Trends and Outcomes. *Ocular Oncology and Pathology* 5, 323-332.
66. Yip, S.S.F., and Aerts, H.J.W.L. (2016). Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 61, R150-R166.
67. Zangos, S., Mack, M.G., Straub, R., Engelmann, K., Eichler, K., Balzer, J., and Vogl, T.J. (2001). Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen – Ein palliativer Therapieansatz. *Der Radiologe* 41, 84-90.
68. Zensen, S., Opitz, M.K., Ludwig, J.M., Haubold, J., Richly, H., Siveke, J.T., Theysohn, J.M., Forsting, M., Bos, D., and Schaarschmidt, B.M. (2022). Radiation Dose Aspects of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Uveal Melanoma Patients with Liver Metastases. *CardioVascular and Interventional Radiology*.
69. Zhao, L., Claggett, B., Tian, L., Uno, H., Pfeffer, M.A., Solomon, S.D., Trippa, L., and Wei, L.J. (2016). On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics* 72, 215-221.
70. Zwiener, I., Blettner, M., and Hommel, G. (2011). Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International* 108, 163-169.

9 ANHANG

9.1 Extrahierte Features:

92 features:

- firstorder: 10Percentile
- firstorder: 90Percentile
- firstorder: Energy
- firstorder: Entropy
- firstorder: InterquartileRange
- firstorder: Kurtosis
- firstorder: Maximum
- firstorder: Mean
- firstorder: MeanAbsoluteDeviation
- firstorder: Median
- firstorder: Minimum
- firstorder: Range
- firstorder: RobustMeanAbsoluteDeviation
- firstorder: RootMeanSquared
- firstorder: Skewness
- firstorder: TotalEnergy
- firstorder: Uniformity
- firstorder: Variance
- glcm: Autocorrelation
- glcm: ClusterProminence
- glcm: ClusterShade
- glcm: ClusterTendency
- glcm: Contrast
- glcm: Correlation
- glcm: DifferenceAverage
- glcm: DifferenceEntropy
- glcm: DifferenceVariance

- glcm: Id
- glcm: Idm
- glcm: Idmn
- glcm: Idn
- glcm: Imc1
- glcm: Imc2
- glcm: InverseVariance
- glcm: JointAverage
- glcm: JointEnergy
- glcm: JointEntropy
- glcm: MCC
- glcm: MaximumProbability
- glcm: SumAverage
- glcm: SumEntropy
- glcm: SumSquares
- gldm: DependenceEntropy
- gldm: DependenceNonUniformity
- gldm: DependenceNonUniformityNormalized
- gldm: DependenceVariance
- gldm: GrayLevelNonUniformity
- gldm: GrayLevelVariance
- gldm: HighGrayLevelEmphasis
- gldm: LargeDependenceEmphasis
- gldm: LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
- gldm: LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis
- gldm: LowGrayLevelEmphasis
- gldm: SmallDependenceEmphasis
- gldm: SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis
- glrlm: GrayLevelNonUniformity
- glrlm: GrayLevelNonUniformityNormalized
- glrlm: GrayLevelVariance
- glrlm: HighGrayLevelRunEmphasis

- glrlm: LongRunEmphasis
- glrlm: LongRunHighGrayLevelEmphasis
- glrlm: LongRunLowGrayLevelEmphasis
- glrlm: LowGrayLevelRunEmphasis
- glrlm: RunEntropy
- glrlm: RunLengthNonUniformity
- glrlm: RunLengthNonUniformityNormalized
- glrlm: RunPercentage
- glrlm: RunVariance
- glrlm: ShortRunEmphasis
- glrlm: ShortRunHighGrayLevelEmphasis
- glrlm: ShortRunLowGrayLevelEmphasis
- glszm: GrayLevelNonUniformity
- glszm: GrayLevelNonUniformityNormalized
- glszm: GrayLevelVariance
- glszm: HighGrayLevelZoneEmphasis
- glszm: LargeAreaEmphasis
- glszm: LargeAreaHighGrayLevelEmphasis
- glszm: LargeAreaLowGrayLevelEmphasis
- glszm: LowGrayLevelZoneEmphasis
- glszm: SizeZoneNonUniformity
- glszm: SizeZoneNonUniformityNormalized
- glszm: SmallAreaEmphasis
- glszm: SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
- glszm: SmallAreaLowGrayLevelEmphasis
- glszm: ZoneEntropy
- glszm: ZonePercentage
- glszm: ZoneVariance
- ngtdm: Busyness
- ngtdm: Coarseness
- ngtdm: Complexity
- ngtdm: Contrast

- ngtdm: Strength

10 TABELLARISCHER ANHANG

- Tabelle 1: Angewandte Filter
- Tabelle 2: Charakteristika des Patientenkollektivs.
- Tabelle 3: Verabreichte Erstlinientherapien bei hepatischer Metastasierung.
- Tabelle 4: Verabreichte Zweitlinientherapien.
- Tabelle 5: TTF Daten für den Trainingsdatensatz
- Tabelle 6: OS Daten für den Trainingsdatensatz
- Tabelle 7: TTF Daten der Testgruppe
- Tabelle 8: OS Daten der Testgruppe.
- Tabelle 9: Gegenüberstellung der TTF Trainings- und Test-Delta-Werte
- Tabelle 10: Gegenüberstellung der OS Trainings- und Test-Delta-Werte

11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
AHMM	Aderhautmelanom
AUC	Area under the curve
BILI	Bilirubin
CA	Carcinom
ca.	circa
CRP	C-Reaktives-Protein
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
GLDM	Grey-Level Dependence Matrix
GLRLM	Grey-Level Run-length Matrix
GLSZM	Grey-Level Size Zone Matrix
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HB	Hämoglobin
HU	Hounsfield Units
i.h.a.	intrahepatische Applikation
IHP	Isolierte hepatische Perfusion
i.v.	intravenös
KM-Kurven	Kaplan-Meier-Kurven
LDH	L-Lactatdehydrogenase
LEU	Leukozyten
LYM	Lymphozyten
NEU	Neutrophile Granulozyten
NGTDM	Neighboring Grey-Tone Difference Matrix
MRT	Magnetresonanztomografie
OS	Overall Survival
p.o.	per os
RMST	Restricted mean survival time
SIRT	Selektive interne Radiotherapie

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
THR	Thrombozyten
TTF	Time-to-treatment failure
V.	Vena
vs.	versus
z.B.	Zum Beispiel

12 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Funktionsweise der IHP (Au - Ben-Shabat et al., 2015)

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Vorgehensweise von Radiomics (Demircioglu et al., 2019a)

Abbildung 3: Bildschirmfoto einer manuellen Segmentierung im verwendeten Programm „3D Slicer“

Abbildung 4: Bildschirmfoto des DICOM-Servers „Orthanc“, auf welchem die segmentierten CT-Bilder hochgeladen wurden.

Abbildung 5: TTF Trainingsdaten für die klinische Domäne.

Abbildung 6: TTF Trainingsdaten für die morphologische Domäne.

Abbildung 7: TTF Trainingsdaten für die radiomische Domäne.

Abbildung 8: TTF Trainingsdaten für klinische + morphologische Parameter.

Abbildung 9: TTF Trainingsdaten für klinische + radiomische Parameter.

Abbildung 10: TTF Trainingsdaten für radiomische + morphologische Parameter.

Abbildung 11: TTF Daten der Trainingsgruppe für die Kombination aller drei Modelle.

Abbildung 12: OS Trainingsdaten für die klinische Domäne.

Abbildung 13: OS Trainingsdaten für die morphologische Domäne.

Abbildung 14: OS Trainingsdaten für die radiomische Domäne.

Abbildung 15: OS Trainingsdaten für klinische + morphologische Parameter.

Abbildung 16: OS Trainingsdaten für klinische + radiomische Parameter

Abbildung 17: OS Trainingsdaten für radiomische + morphologische Parameter.

Abbildung 18: OS Trainingsdaten für die Kombination aller drei Modelle.

Abbildung 19: TTF Testdaten für die klinische Domäne.

Abbildung 20: TTF Testdaten für die morphologische Domäne.

Abbildung 21: TTF Testdaten für die radiomische Domäne.

Abbildung 22: TTF Testdaten für klinische + morphologische Parameter.

Abbildung 23: TTF Testdaten für klinische + radiomische Parameter.

Abbildung 24: TTF Testdaten für radiomische + morphologische Parameter.

Abbildung 25: TTF Testdaten für die Kombination aller drei Modelle.

Abbildung 26: OS Testdaten für die klinische Domäne.

Abbildung 27: OS Testdaten für die morphologische Domäne.

Abbildung 28: OS Testdaten für die radiomische Domäne.

Abbildung 29: OS Testdaten für klinische + morphologische Parameter.

Abbildung 30: OS Testdaten für klinische + radiomische Parameter.

Abbildung 31: OS Testdaten für radiomische + morphologische Parameter.

Abbildung 32: OS Testdaten für die Kombination aller drei Modelle.

Abbildung 33: Übersicht der durch Cox-Lasso Regression ausgewählten Features, die zur Vorhersage des TTFs genutzt wurden.

Abbildung 34: Übersicht der durch Cox-Lasso Regression ausgewählten Features, die zur Vorhersage des OS genutzt wurden.

13 DANKSAGUNG

Mein besonderer und aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. Dr. Simon Bogner, der mich erstklassig betreute sowie für die Bereitstellung des Themas. Ohne seine fachliche und menschliche Unterstützung und den regen Austausch neben seiner klinischen Tätigkeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem Prof. Dr. Felix Nensa, sowie Dr. Aydin Demircioglu, die mir fachlich eine große Stütze waren.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. Bechrakis für die Ermöglichung der guten Zusammenarbeit mit der Augenklinik.

Herrn Prof. Dr. Martin Schuler danke ich für die Unterstützung meines Promotionsprojekts, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und die Betreuung beim Erstellen der Dissertationsschrift.

Des Weiteren gilt mein Dank meinen Eltern, die mir eine liebevolle Kindheit ermöglichten und mich stets dazu motivierten meinen Wissensdurst zu stillen.

14 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.