

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Drzezga

**Vorhersagewert des initialen metabolischen
Tumorvolumens bei Patienten mit intermediärem
Hodgkin-Lymphom – Retrospektive Auswertung
der multizentrischen Phase-III Studie HD17**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Claudia Maria Ingeborg Gorniak
aus Mönchengladbach

promoviert am 05. Mai 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Kobe
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. Eichenauer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. C. Kobe
Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Herr Dr. Lutz van Heek
Facharzt
Ehemals Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Frau PD Dr. Katrin Roth
Fachärztin
Ehemals Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde im Rahmen der HD17-Studie ohne meine Mitarbeit in der Studienzentrale der German Hodgkin Study Group und allen teilnehmenden Zentren in Deutschland und im europäischen Ausland erhoben.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden unter der Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Carsten Kobe von mir ermittelt.

Die verwendeten Tabellen und Abbildungen sind durch Herrn Horst Müller, Frau Helen Kaul und mich erstellt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.03.2026

Unterschrift:

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Das Hodgkin-Lymphom	10
2.1.1 Epidemiologie	10
2.1.2 Ätiologie	10
2.1.3 Symptomatik und Klinik	11
2.1.4 Pathologie und histologische Klassifikation	12
2.1.5 Diagnostik	13
2.1.6 Stadienadaptierte Therapie des Hodgkin-Lymphoms	14
2.2 ¹⁸ F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie	17
2.2.1 Funktionsweise der PET-Untersuchung	17
2.2.2 Die Rolle des radioaktiven Zuckers ¹⁸ F-FDG	19
2.2.3 Schwächungskorrektur durch Computertomographie	19
2.3 Rolle der ¹⁸ F-FDG-PET/CT in der Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms	21
2.3.1 Metabolisches Tumolvolumen	22
2.3.2 Schwellenwerte	23
2.4 HD17-Studie	24
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3 MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	27
3.2 MTV-Messungen	30
3.3 CT-morphologisches Therapieansprechen	32
3.4 Statistische Auswertung	33
4 ERGEBNISSE	34
4.1 Patienten	34

4.2	Vergleich der Schwellenwertmethoden zur MTV-Berechnung	36
4.3	MTV_{4,0} zeigt höchste prädiktive Aussagekraft für das metabolische Ansprechen in PET-4	38
4.4	MTV_{4,0} zeigt höchste prädiktive Aussagekraft für mmCR	39
4.5	Geringe Aussagekraft für progressionsfreies Überleben	40
5	DISKUSSION	42
5.1	MTV als prognostischer Faktor	43
5.2	Berechnung des MTV	45
5.3	PET-4 in der HD17-Studie	46
5.4	Schlussfolgerung und Limitationen	47
6	LITERATURVERZEICHNIS	48
7	ANHANG	52
7.1	Abbildungsverzeichnis	52
7.2	Tabellenverzeichnis	52
8	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	53

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Adriamycin (Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
AUC	Area under the curve
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA
DS	Deauville-Score
eBEACOPP	Chemotherapie mit eskalierten Dosierungen von Etoposid, Cyclophosphamid und Adriamycin (Doxorubicin) sowie normalen Dosierungen von Bleomycin, Vincristin (=Oncovin), Procarbazin und Prednisolon
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	Event-free survival
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group)
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
IF-RT	Involved-field Radiotherapie
IN-RT	Involved-node Radiotherapie
IPS	International Prognostic Score
ISRT	Involved-site Radiotherapie
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LOR	Line of response
mCR	Metabolische Komplettremission
mmCR	Metabolische und morphologische Komplettremission basierend auf CT-Bildgebung
MTV	Metabolisches Tumolvolumen

MTV _{2,5}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem fixen Cut-off SUV 2,5
MTV _{4,0}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem fixen Cut-off SUV 4,0
MTV _{41%}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem relativen Cut-off 41% vom SUV _{max}
NLPHL	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer)
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-4	Positronen-Emissions-Tomographie nach zwei Zyklen Chemotherapie mit dem eBEACOPP Regime gefolgt von zwei Zyklen nach dem ABVD-Regime
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SUV	Standardisierter Aufnahmewert (standardized uptake value)
SUV _{max}	Maximaler standardisierter Aufnahmewert
SUV _{mean}	Mittlerer standardisierter Aufnahmewert
TARC	Thymus- und aktivierungsreguliertes Chemokin
TLG	Total lesion glycolysis
TOF-PET	„Time-of-flight“-PET
u.a.	unter anderem
VOI	Volume of Interest
z.B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Für junge Erwachsene gehört das Hodgkin-Lymphom (HL) zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen¹. Bei heutzutage ausgezeichneten Heilungschancen durch stetige Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten stehen zunehmend die Minimierung bzw. Vermeidung von Spätfolgen der Therapie sowie der Erhalt der Lebensqualität im Fokus. Die ¹⁸F-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (¹⁸F-FDG-PET) ist hierbei eine wichtige Untersuchungsmethode zur Stadieneinteilung und zur Beurteilung des Therapieansprechens². Im Rahmen des initialen Stagings ermöglicht die ¹⁸F-FDG-PET die Messung des metabolischen Tumolvolumens (MTV) als potenziellen Risikofaktor.

Das Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium den prädiktiven und prognostischen Wert des initialen MTV bezüglich des Therapieansprechens festzustellen. Dafür wurde anhand von Patienten der Phase-III-Studie HD17 die Prognosefähigkeit des initialen MTV für das metabolische Therapieansprechen nach stadiengerechter Chemotherapie (PET-4-Positivität), die metabolische und morphologische Komplettremission (mmCR) basierend auf der CT-Bildgebung sowie das Progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) untersucht. Weiterhin galt es festzustellen, welche Methode zur MTV-Berechnung sich dafür am besten eignet.

Für diese retrospektive Analyse wurden die Bilddaten von 154 Patienten der HD17-Studie ausgewertet, bei denen ein initiales ¹⁸F-FDG-PET/CT vorhanden und messbar war. Dabei wurde das MTV semiautomatisch mithilfe der Software LifeX³ anhand drei unterschiedlicher Schwellenwertmethoden berechnet (MTV_{2,5}, MTV_{4,0} und MTV_{41%}). Anschließend wurde die Korrelation mit der PET-4-Positivität und der mmCR durch Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen ermittelt. Zur Feststellung der prognostischen Aussagekraft des MTV für das PFS wurde Cox-Regression (Cox proportional hazards regression) verwendet.

Die Bestimmung des MTV mit einem fixen Grenzwert von \geq SUV 4 (MTV_{4,0}) wies die beste Robustheit und Reproduzierbarkeit in einem multizentrischen Studiensetting auf.

Die ROC-Analysen in der vorliegenden Arbeit lassen erkennen, dass alle untersuchten MTV-Schwellenwertmethoden einen moderaten prädiktiven Wert für das Therapieansprechen nach 2+2 Zyklen Chemotherapie bieten. Der fixe Schwellenwert SUV_{4,0} wies dabei eine geringfügige Überlegenheit gegenüber den anderen beiden Schwellenmethoden auf.

Für keine der untersuchten Schwellenwertmethoden zur Berechnung des MTV konnte eine signifikante Korrelation mit dem PFS gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass das MTV einen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Therapieansprechens nach stadiengerechter Chemotherapie von Patienten

mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium bietet. Eine klare Überlegenheit einer Methode zur Bestimmung des MTV konnte nicht gezeigt werden.

Bevor das MTV im klinischen Alltag als Basis für Therapieentscheidungen genutzt werden kann, bedarf es somit der weiteren Standardisierung des Verfahrens. Perspektivisch ist auch die Anwendung zusätzlicher Faktoren (z.B. Total lesion glycolysis, TLG) sowie molekularbiologischer Marker (z.B. TARC, ctDNA) in Kombination mit dem MTV zur besseren Prognose-Einschätzung und Individualisierung der Therapie vorstellbar.

Zusammenfassend unterstreicht diese Arbeit die Bedeutung des MTV als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen beim Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium und zeigt noch einmal auf, dass eine Standardisierung der Messverfahren erforderlich ist, um perspektivisch eine Implementierung in den klinischen Alltag und eine Vergleichbarkeit in Studien ermöglichen zu können.

2 Einleitung

2.1 Das Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine der häufigsten hämato-onkologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter und weist typischerweise zwei Altersgipfel auf - einen zwischen 20-30 Jahren und einen nach dem 60. Lebensjahr^{1,4,5}.

Noch vor 50 Jahren galt das Hodgkin-Lymphom als unheilbare und oft tödlich verlaufende Erkrankung. Stetige Verbesserungen in der Polychemotherapie und konsolidierenden Strahlentherapie haben jedoch dazu beigetragen, dass heutzutage die Mehrheit der Patienten geheilt werden kann. So liegen die Heilungsraten für das Hodgkin-Lymphom aktuell bei >90%. Mit solch hohen Heilungsraten rückt zunehmend die Frage in den Fokus, wie die Therapie hinsichtlich einer Reduktion von therapiebedingten Spätschäden wie Sekundärmalignomen angepasst werden kann, um so zu einer Verbesserung der Lebensqualität zu führen^{4,6}.

2.1.1 Epidemiologie

Bei Personen zwischen 15 und 35 Jahren in Industrienationen liegt das Hodgkin-Lymphom unter den fünf häufigsten Tumorerkrankungen mit einer Inzidenz in Deutschland von 3 Personen pro 100.000 Einwohner jährlich^{1,5}. Männer haben hierbei im Vergleich zu Frauen ein gering höheres Lebenszeitrisiko am Hodgkin-Lymphom zu erkranken (0,3% versus 0,2%)¹.

2.1.2 Ätiologie

Es handelt sich beim Hodgkin-Lymphom um eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Hierbei entarten B-Lymphozyten aus den Keimzentren der Lymphknoten (LK) und werden zu sogenannten Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen. In frühen Stadien beschränkt sich die Erkrankung dabei auf lymphatisches Gewebe, kann sich jedoch in fortgeschrittenen Stadien zu einer Systemerkrankung mit möglichen Manifestationen außerhalb von lymphatischem Gewebe entwickeln^{5,7}.

Die genaue Ursache für die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms ist bislang ungeklärt. Es konnte jedoch eine Korrelation mit einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) nachgewiesen werden. So haben Patienten mit durchgemachter EBV-Infektion ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms⁵. Dabei ist trotz einer bei ca.

40% aller Fälle des Hodgkin-Lymphoms vorhandenen EBV-Positivität der Tumorzellen, diese eher bei Patienten zu finden, die älter als 50 Jahre alt sind⁴. Ebenso besteht bei Immunsuppression (z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion) ein deutlich erhöhtes Risiko ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln^{4,5}. So ist das Risiko für Patienten mit einer HIV-Infektion im Vergleich zur Normalbevölkerung je nach CD4-Zellzahl durchschnittlich 5-15-fach erhöht⁸. Auch genetische Faktoren scheinen eine Rolle bei der Entstehung des Hodgkin-Lymphom zu spielen. So ist das Risiko für Verwandte ersten Grades einer an Hodgkin-Lymphom erkrankten Person ca. drei- bis siebenfach erhöht⁴.

2.1.3 Symptomatik und Klinik

Patienten mit Hodgkin-Lymphom fallen klinisch meist durch eine schmerzlose, derbe und gummiartige Lymphknotenschwellung auf, die bei ca. 70% der Patienten auftritt. Am häufigsten sind dabei mit 70% zervikale Lymphknoten befallen, gefolgt von axillären Lymphknoten mit ca. 30% und 10% inguinalen Lymphknoten^{2,4}. In ca. 60% der Fälle sind die mediastinalen Lymphknoten befallen und können mit Reizhusten, Dyspnoe und retrosternalem Druckschmerz einhergehen und bei sehr starker Ausprägung sogar mit einer oberen Einflusstauung^{2,5}. Ein Befall der retroperitonealen Lymphknoten findet sich bei etwa 25% der Patienten².

Neben den lokalisierten Lymphknotenvergrößerungen zeigt sich bei etwa 40% der Patienten zusätzlich die für das Hodgkin-Lymphom typische B-Symptomatik mit folgender Trias: Nachtschweiß, Fieber und einem ungewollten Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten. Diese Konstellation gilt als wichtiger Risikofaktor beim Hodgkin-Lymphom und geht mit einer ungünstigeren Prognose einher, weshalb sie auch in der Ann-Arbor-Klassifikation berücksichtigt wird^{5,7}.

Über diese Leitsymptome hinaus können bei Patienten weitere eher unspezifische Symptome wie allgemeiner Juckreiz und Leistungsminderung auftreten². In Einzelfällen findet sich zudem der für das Hodgkin-Lymphom charakteristische sogenannte Alkoholschmerz. Dabei kommt es an den betroffenen Lymphknoten nach dem Konsum von Alkohol zu starken Schmerzen. Ebenfalls ein klassisches Symptom des Hodgkin-Lymphoms ist das Pel-Epstein-Fieber, welches durch intermittierende subfebrile Temperaturen unterbrochen durch mehrere Tage Pause gekennzeichnet ist⁴.

Begleitend zur klinischen Symptomatik können auch Veränderungen des Blutbildes wie Lymphozytopenie, Eosinophilie, eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und ein mäßig erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) beobachtet werden^{4,5}. Zudem sind in Abhängigkeit von Organmanifestationen auch neurologische und endokrine Störungen, Hepato- oder Splenomegalie sowie Knochenschmerzen möglich².

2.1.4 Pathologie und histologische Klassifikation

Nach Erheben einer vollständigen Anamnese und körperlicher Untersuchung der Patienten mit Palpation der Lymphknoten und des Abdomens ist bei auffälligem Befund eine Biopsie der Lymphknoten zur histologischen Untersuchung und Diagnosesicherung durchzuführen².

Für das Hodgkin-Lymphom sind in der Histologie der Nachweis von Hodgkin- oder Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) charakteristisch, die sich durch starke Expression von CD30 und CD15 sowie PDL1-Expression auszeichnen. Hodgkin-Zellen sind einkernige maligne, monoklonale Zellen, während Reed-Sternberg-Zellen große mehrkernige Zellen sind. Obwohl die HRS-Zellen mit gerade einmal ca. 1% nicht den Hauptteil des reaktiven Infiltrats ausmachen, sind diese dennoch spezifisch für das Hodgkin-Lymphom und stellen daher einen wichtigen histologischen Marker in der Diagnose dar. Das umgebende Infiltrat besteht zu großen Teilen aus sogenannten "Bystander-Zellen". Diese können CD4-positive T-Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Fibroblasten umfassen, wobei je nach Subtyp die Zusammensetzung dieses Infiltrats und der Sklerosegrad variieren kann^{4,5}.

Dass es sich bei den HRS-Zellen um entartete B-Lymphozyten handelt, lässt sich in den meisten Fällen auch an einer schwach ausgeprägten Expression von PAX5, einem B-Zell-spezifischen Aktivatorprotein, erkennen⁴.

Auf Grundlage des durch die Lymphknoten-Biopsie gewonnenen Gewebes erfolgt anschließend eine histopathologische Einteilung des Hodgkin-Lymphoms gemäß der WHO-Klassifikation. Aufgrund der geringen Aussagekraft einer Feinnadelaspiration wegen der geringen Anzahl an Tumorzellen im Infiltrat beim Hodgkin-Lymphom ist hierfür zumeist eine Lymphknoten-Exstirpation erforderlich⁵.

Nach WHO-Klassifikation wird zunächst zwischen dem klassischen Hodgkin-Lymphom und dem nodulär-Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) unterschieden. Hierbei macht das NLPHL ca. 5% aller Hodgkin-Lymphome aus und ist per Definition EBV-negativ. Die Tumorzellen gehen hierbei von B-Zellen des Keimzentrums aus und werden wegen ihres charakteristischen Aussehens Popcorn-Zellen genannt. Es handelt sich bei ihnen

um atypische HRS-Zellen mit fehlender CD30-Expression, dafür jedoch CD20- und CD79a-Expression^{4,5,9}.

Das klassische Hodgkin-Lymphom macht demgegenüber mit ca. 95% die häufigste Form der Hodgkin-Lymphome aus und wird histologisch in vier Subtypen eingeteilt^{2,5,9,10}.

- **Nodulär-sklerosierender Typ** (65%): häufigster Subtyp, mit Nachweis von Lakunarzellen (Sonderform der HRS) und Kollagenfasern im Infiltrat, häufig mit Befall der supraclavikulären Lymphknoten und des Mediastinums, vor allem junge Erwachsene betroffen
- **Mischtyp** (25%): zweithäufigster Typ, bei Patienten >50 Jahren und Patienten mit HIV-Infektion häufigster Typ, gemischtzelliges Infiltrat mit fein-fibrillärer Fibrose, meist zervikale und abdominale Lymphknoten-Regionen befallen, Männer häufiger als Frauen betroffen
- **lymphozytenreicher Typ** (4%): Selten, lymphozytenreiches Infiltrat und diffuse Fibrose, meist Befall peripherer Lymphknoten, häufig bei Männern um das 30. Lebensjahr, sehr gute Prognose
- **lymphozytenarmer Typ** (1%): sehr selten, Infiltrat mit atypischen HRS-Zellen, meist abdominaler Lymphknoten-Befall, fast immer mit EBV assoziiert, vor allem Frauen im Alter von 70-80 Jahren betroffen, Subtyp mit schlechtester Prognose

Die Zuordnung zu einem der vier Subtypen bleibt jedoch ohne therapeutische Konsequenz, da sich die Therapie nicht nach der Histologie, sondern nach dem Ausbreitungsstadium richtet. Trotzdem ist eine histologische Sicherung aus prognostischen Gründen und zur Abgrenzung gegenüber Differentialdiagnosen wie dem NLPHL oder reaktiven Lymphadenitiden unerlässlich^{2,5}.

2.1.5 Diagnostik

Neben der bereits besprochenen Anamnese und Histologie spielen auch bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle in der Diagnose und Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms. Die Standarddiagnostik hierfür umfasst neben einem Röntgen-Thorax (posterior-anteriorer Strahlengang) zum Ausschluss des Risikofaktors "großer Mediastinaltumor" eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel von der Schädelbasis bis zu den proximalen Femurschäften zur Stadieneinteilung und zusätzlich dazu eine Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Diese wird in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben^{2,4}. Zur Beurteilung des körperlichen Zustandes und der Belastbarkeit im Hinblick auf die Therapierbarkeit der Patienten und zur Erfassung von prätherapeutischen Vergleichswerten

für die Beurteilung therapiebedingter Toxizitäten sollten zudem die klinische Untersuchung von Herz-, Lungen-, Nieren-, Leber- und Schilddrüsenfunktion erfolgen. Aufgrund des meist jungen Alters der Patienten und gegebenenfalls vorhandenem Kinderwunsch bzw. noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist außerdem eine Untersuchung der Gonadenfunktion ratsam und es sollte auf die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen wie Kryokonservierung von Spermien und Eizellen hingewiesen werden².

Ebenso sollte eine Labordiagnostik mit Bestimmung des Blutbildes, klinischer Chemie (z.B. Entzündungsparameter wie BSG), Virologie inklusive HIV-Status und bei Frauen ein β -HCG-Test durchgeführt werden. Ergänzend kann auch eine psychoonkologische Untersuchung und eine daraus gegebenenfalls resultierende Mitbetreuung für die Patienten von Vorteil sein^{2,4}.

2.1.6 Stadienadaptierte Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Auf Grundlage dieser klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunde erfolgt die stadiengerechte Einteilung des Hodgkin-Lymphoms, nach der sich die weitere Therapieplanung richtet. Die Behandlung des Hodgkin-Lymphoms wird maßgeblich durch das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt und sollte idealerweise in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Dabei erfolgt die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation, die das Hodgkin-Lymphom anhand der Lokalisation des Befalls in vier Stadien unterteilt (**Tabelle 1**)^{2,4,5}.

Tabelle 1: modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation

Eigene Darstellung in Anlehnung an Lister et al.¹¹

Stadium	Befallsmuster
I	1 Lymphknotenareal oder 1 lymphatische Struktur (z.B. Milz, Thymus)
II	≥ 2 Lymphknotenareale oder lymphatische Strukturen auf der gleichen Zwerchfellseite
III	Lymphknotenareale oder lymphatische Strukturen auf beiden Zwerchfellseiten
IV	Disseminierter Organbefall

Zusätze zum Ann-Arbor-Stadium¹¹:

E: extranodaler Befall

S: Milzbefall

X: bulky disease (maximaler Tumordurchmesser $>10\text{cm}$ bei Erwachsenen oder mediastinaler Befall von $\geq 1/3$ des Thoraxdurchmessers in einer Röntgenaufnahme)

A oder B: A= keine B-Symptomatik; B= B-Symptomatik vorhanden

Ergänzend hierzu verwendet die German Hodgkin Study Group (GHSg) eine risikoadaptierte Stadieneinteilung, die über die Ann-Arbor-Klassifikation hinausgeht. Dieses Schema beinhaltet die Anzahl und Lokalisation der betroffenen Lymphknoten-Areale, die BSG, das Vorliegen eines großen Mediastinaltumors und extranodaler Befall als Risikofaktoren. Anhand dieser Kriterien ergibt sich die Unterteilung in frühes, intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium (**Tabelle 2**)^{2,4,5}.

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach GHSg⁴

Abkürzungen: LK= Lymphknoten, BSG= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Risikofaktoren	Stadium nach Ann-Arbor-Klassifikation						
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
keine	frühe Stadien				fortgeschrittene Stadien		
≥ 3 LK-Areale	intermediäre Stadien						
hohe BSG							
großer Mediastinaltumor							
extranodaler Befall							

Zu Risikofaktor „hohe BSG“: ≥ 50 mm/h ohne B-Symptomatik; ≥ 30 mm/h mit B-Symptomatik

Zu Risikofaktor „großer Mediastinaltumor“: ≥ 1/3 des Thoraxdurchmessers in der pa-Röntgenaufnahme

Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium besteht die Standardtherapie aktuell aus einer Chemotherapie mit zwei Zyklen nach dem ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) gefolgt von einer anschließenden Involved-site Radiotherapie (ISRT) mit 20 Gy². Hierbei werden alle initial befallenen Lymphknoten-Regionen inklusive eines geringen Sicherheitssaumes auf Grundlage der initialen PET/CT und einer Planungs-CT nach Chemotherapie bestrahlt¹².

Für Patienten mit intermediärem Stadium erfolgt zunächst eine Chemotherapie mit zwei Zyklen eBEACOPP (eskalierten Dosierungen von Etoposid, Cyclophosphamid und Adriamycin (Doxorubicin) sowie normalen Dosierungen von Bleomycin, Vincristin (=Oncovin), Procarbazine und Prednisolon) gefolgt von zwei Zyklen ABVD für Personen <60 Jahren. Bei älteren Patienten >60 Jahre oder bei Kontraindikationen werden hingegen zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen AVD (Adriamycin, Vinblastin, Dacarbazin) empfohlen^{2,5}.

Bis vor einigen Jahren wurde in der Leitlinie von 2019 auf Basis der damaligen Evidenz noch im Anschluss an die Chemotherapie für alle Patienten im intermediären Stadium eine konsolidierende Radiotherapie empfohlen. Dies beschreibt eine Radiotherapie nach erfolgter primär systemischer Therapie zur Stabilisierung einer erreichten Remission, Eliminierung von Resttumoren und Prävention von Rezidiven¹³. Die Ergebnisse der HD17-Studie, die in einem späteren Kapitel eingehend beschrieben werden, haben maßgeblich zur Änderung der

Therapie beigetragen. So wird die Empfehlung zur konsolidierenden Radiotherapie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium aktuell nur noch bei PET-Positivität (Deauville-Score (DS) > 3) nach 2+2 Zyklen Chemotherapie ausgesprochen^{2,14}. Die Standardtherapie fortgeschrittener Stadien des Hodgkin-Lymphoms besteht für Patienten <60 Jahren aus einer Chemotherapie nach dem eBEACOPP-Schema, wobei sich die Anzahl der Zyklen nach den Ergebnissen der Interim-PET/CT nach zwei Zyklen richtet. Bei PET-Negativität (FDG-Uptake \leq Leberniveau) in der Interim-PET/CT erhalten die Patienten weitere zwei Zyklen eBEACOPP, bei PET-Positivität sind es noch vier weitere Zyklen. Hier konnte in der HD15-Studie gezeigt werden, dass bei PET-Negativität nach erfolgter Chemotherapie auf eine konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann¹⁵. Eine anschließende Radiotherapie mit 30 Gy wird nur bei Patienten mit PET-positiven Resttumoren empfohlen². Für fitte Patienten >60 Jahren ist eine Chemotherapie bestehend aus zwei Zyklen ABVD und anschließend 4-6 Zyklen AVD vorgesehen, auf die eine lokalisierte Strahlentherapie größerer Lymphomreste (>1,5cm) mit 30 Gy folgt. Eine Therapie mit eBEACOPP wird für diese Altersgruppe im fortgeschrittenen Stadium aufgrund der höheren Toxizität nicht empfohlen^{2,5}.

2.2 ¹⁸F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie

2.2.1 Funktionsweise der PET-Untersuchung

Die PET ist eine bildgebende Untersuchungsmethode in der Nuklearmedizin, bei der beim Zerfall von Radionukliden wie z.B. ¹⁸F, ¹³N oder ¹¹C Positronen abgegeben werden. Diese Radionuklide werden auch als Positronenstrahler bezeichnet und sie besitzen einen Überschuss an Protonen, was zu einer Instabilität des Atomkerns führt. Beim β -Zerfall wandelt sich ein Proton in ein Positron, Neutron und Neutrino um. Die Massezahl des Nuklids bleibt dabei unverändert, es reduziert sich lediglich die Kernladungszahl um 1. Das entstandene Positron verlässt den Kern und legt abhängig von seiner kinetischen Energie eine Strecke von mehreren Millimetern zurück und wird im umgebenden Raum abgebremst. Treffen Positronen auf Elektronen, kommt es zur Vernichtung beider Teilchen, da diese nicht koexistieren können. Die so entstehende Strahlung wird aus diesem Grund auch Vernichtungs- bzw. Annihilationsstrahlung genannt. Bei diesem Prozess wird die gesamte Masse beider Teilchen in Gammastrahlung umgewandelt und es entstehen zwei Gammaquanten mit jeweils 511 keV, entsprechend den Ruhemassen von Elektron und Positron nach der Masse-Energie-Äquivalenz. Die beiden Gammaquanten bewegen sich mit Lichtgeschwindigkeit (im Vakuum) in einem Winkel von 180° auseinander¹⁶⁻¹⁸.

Somit werden bei der PET nicht die Positronen detektiert, da diese nur extrem kurze Strecken innerhalb des Körpers zurücklegen, bevor sie auf ein Elektron treffen und sich annihilieren¹⁶. Stattdessen werden die aus der oben beschriebenen Vernichtungsstrahlung entstehenden Gammaquanten gemessen, da diese sich technisch gut erfassen lassen. Dies geschieht innerhalb des PET-Scanners mithilfe von Szintillationskristallen und Detektoren, die zu einem Detektorring zusammengesetzt sind. Die Breite des Detektorringes und damit das axiale „field of view“ beträgt 15 cm. Der Durchmesser, das transaxiale „field of view“, womit die Breite des Sichtfeldes in der Bildgebung beschrieben wird, bemisst 60-70 cm. Treffen Gammaquanten auf die Szintillatoren, werden schwache Lichtsignale erzeugt, die durch die Kopplung an Photomultiplier in elektrische Signale umgewandelt und verstärkt werden¹⁷.

Die Registrierung der emittierten Gammaquanten geschieht mittels Koinzidenzmessung. Die beiden sich in entgegengesetzte Richtungen bewegenden Gammaquanten werden dabei vom Detektorring erfasst. Wird ein Gammaquant an einer Stelle des Detektors registriert und innerhalb von 4-15 ns (Koinzidenzintervall) ein weiteres Gammaquant an der gegenüberliegenden Stelle, so geht man davon aus, dass diese beiden Ereignisse dem gleichen Annihilationsprozess zuzuordnen sind. Der Emissionsort liegt somit auf einer

Verbindungsline zwischen den beiden Detektionsorten der Gammaquanten, der sogenannten „line of response“ (LOR), und kann vom Computer auf diese Weise rekonstruiert werden. Unter Einbeziehung der zeitlichen Differenz des Auftreffens beider Gammaquanten auf den Detektoren ist eine Eingrenzung des Emissionsortes auf der LOR auf einen Bereich von ca. 20 cm möglich. Dieses Verfahren bezeichnet man als „Time-of-flight“-PET (TOF-PET)¹⁷.

Neben diesen „wahren“ Koinzidenzen zweier Gammaquanten, die aus demselben Positronenzerfall hervorgehen, gibt es auch zahlreiche zufällige Koinzidenzen, die aus unterschiedlichen Ereignissen stammen und die Bildqualität verschlechtern. Diese zufälligen Koinzidenzen nehmen mit steigender injizierter Aktivität zu. Zusätzlich zu den zufälligen Koinzidenzen kommt es zu Streukoinzidenzen und Schwächung. Zu Streukoinzidenzen kommt es, da Gammaquanten während der Durchquerung verschiedener Gewebe in ihrer Bahn abgelenkt werden. Als Schwächung bezeichnet man den Effekt, dass Ereignisse nicht berücksichtigt werden, da mindestens eins der beiden emittierten Gammaquanten nicht registriert wird. Der Grund hierfür kann ein zu großer Energieverlust oder sogar vollständige Absorption sein. Diese fehlende Registrierung von Gammaquanten geschieht bei Annihilationsprozessen in Oberflächennähe weniger häufig als bei tieferliegenden Ereignissen, da die Schwächung abhängig von der Dichte der durchstrahlten Gewebe ist¹⁷.

All diese Prozesse können die Bildqualität verschlechtern, daher werden diese mittels mathematischer Modelle aus den PET-Daten herausgerechnet und durch weitere Prozesse, wie Filterung und iterative Bildrekonstruktion, ein optimierter dreidimensionaler Bildsatz generiert¹⁷.

Darüber hinaus wird die räumliche Auflösung der PET-Untersuchung dadurch beschränkt, dass die Annihilationsprozesse nicht am Emissionsort selbst stattfinden, sondern wenige Millimeter versetzt davon. Das kommt daher, dass die emittierten Positronen eine gewisse Strecke zurücklegen, bevor sie auf ein Elektron treffen und zerfallen. Zudem kann es bei den Gammaquanten auch zu geringfügigen Abweichungen von dem 180° Emissionswinkel kommen. Dies ist bei der Betrachtung der PET zu berücksichtigen¹⁷.

2.2.2 Die Rolle des radioaktiven Zuckers ^{18}F -FDG

Für die Nutzung und Darstellung des Positronenzerfalls in der nuklearmedizinischen Bildgebung werden sogenannte Tracer benötigt. Dabei handelt es sich um Positronenstrahler wie ^{18}F , die an geeignete Spürsubstanzen gebunden werden. Der am häufigsten verwendete Tracer ist ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG), ein mit ^{18}F markierter, modifizierter Traubenzucker. ^{18}F -FDG wird über an der Zelloberfläche exprimierte Glukosetransporter in die Zellen aufgenommen und dient dort der Energiegewinnung. Dem nüchternen Patienten wird ^{18}F -FDG gewichtsadaptiert intravenös injiziert und mit einer Latenzzeit von ca. 60 min erfolgt im Anschluss die PET-Messung^{16,17}.

In Geweben mit erhöhtem Energiebedarf, etwa im Rahmen von Entzündungen oder durch Tumoren verursacht, kommt es im Vergleich zu anderen Geweben zu einer vermehrten Expression an Glukosetransportern an der Zelloberfläche. Das über die Glukosetransporter aufgenommene ^{18}F -FDG wird intrazellulär phosphoryliert und kann die Zelle anschließend nicht mehr verlassen, was auch als „metabolic trapping“ bezeichnet wird. Die so in den Zellen angehäufte FDG-Menge lässt sich dann indirekt durch das gebundene ^{18}F in der ^{18}F -FDG-PET darstellen. Auf diese Weise können Unterschiede in der Glukoseaufnahme und dementsprechend auch im Energiebedarf verschiedener Gewebe bildlich dargestellt werden und Rückschlüsse auf Krankheitsprozesse ermöglichen. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass es in einigen Geweben, wie z.B. in der Leber, auch physiologisch zu einer hohen Glukoseaufnahme kommt^{16,17}.

2.2.3 Schwächungskorrektur durch Computertomographie

Die Fusion von PET und CT dient zum einen der Schwächungskorrektur und zum anderen erleichtert die Betrachtung der fusionierten Aufnahmen die anatomische Zuordnung von Nuklidmehrbelegungen¹⁶. Bei der Schwächungskorrektur werden Schwächungseffekte im aufgenommenen Körper mithilfe der CT-Daten herausgerechnet; letztere beruht dabei auf der Schwächung von Röntgenstrahlen¹⁶. Die so schwächungskorrigierten PET-Bilder erlauben eine Quantifizierung und die Bestimmung standardisierter Aufnahmewerte (standardized uptake value, SUV) und können somit auch die Vergleichbarkeit der Bilder im klinischen Alltag erleichtern. Der SUV ist ein dimensionsloser Vergleichsparameter, der die Quantifizierung der Aktivitätskonzentration in einer betrachteten Region (region of interest, ROI) oder Volumen (volume of interest, VOI) unter Berücksichtigung der injizierten Aktivität und des Körpergewichtes des Patienten ermöglicht¹⁹.

Durch die Verwendung kombinierter PET/CT-Scanner, mit denen die gleichzeitige Anfertigung von PET und CT möglich ist, lassen sich zudem Ungenauigkeiten weitgehend minimieren^{16,17,20}.

2.3 Rolle der ^{18}F -FDG-PET/CT in der Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms

Heutzutage ist die ^{18}F -FDG-PET/CT ein etabliertes Verfahren zur Stadieneinteilung vor Therapiebeginn und zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom^{2,4,21}. Anders als bei alleiniger CT, können durch eine PET/CT-Untersuchung auch in morphologisch unauffälligem Gewebe metabolisch aktive und somit lymphomverdächtige Bereiche dargestellt werden. Dies ist zum Beispiel für Lymphknoten, die nicht pathologisch vergrößert sind, oder das Knochenmark der Fall. Dadurch ist eine präzisere Bestimmung des Krankheitsstadiums im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung der CT möglich²².

Durch die Anwendung der ^{18}F -FDG-PET/CT und PET-geleiteter Therapiekonzepte konnten negative Effekte wie Toxizität und therapieassoziierte Morbidität von Chemo- und Radiotherapie in unterschiedlichen Stadien des Hodgkin-Lymphoms bereits reduziert werden²³⁻²⁷. Zudem konnte bereits für intermediäre als auch fortgeschrittene Stadien des Hodgkin-Lymphoms gezeigt werden, dass bei PET-Negativität (siehe unten, $\text{DS} \leq 3$) nach erfolgreicher Erstlinientherapie der Verzicht auf eine Bestrahlung sich nicht negativ auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) auswirkt^{14,28}. Außerdem ist PET-gesteuert bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom in fortgeschrittenen Stadien eine Deeskalation der Chemotherapie bei negativer PET nach zwei Zyklen Chemotherapie möglich²⁹. Umgekehrt kann sich ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder Rezidiv durch metabolisches Nichtansprechen in der PET andeuten und für eine Therapieintensivierung als Konsequenz sprechen^{4,29-35}.

Zur Beurteilung des metabolischen Therapieansprechens hat sich der Deauville-Score durchgesetzt (**Tabelle 3**). Dabei handelt es sich um ein 5-Punkte-Scoring-System, welches sich u.a. an dem Vergleich der Nuklidaufnahme im Lymphomgewebe im Vergleich zu Referenzregionen wie dem Mediastinum und der Leber orientiert. Anhand dieses Scores lassen sich PET/CTs in positiv und negativ einteilen, wobei in den meisten Studien Lymphomreste oberhalb des Leberniveaus und somit mit einem DS von ≥ 4 als positiv gewertet werden und Läsionen ≤ 3 als negativ gelten^{33,36}.

Tabelle 3: Deauville-Score

Eigene Darstellung in Anlehnung an Meignan et al.³⁶

Score	Kriterien
1	Kein Uptake über Hintergrundaktivität
2	Uptake \leq Mediastinum
3	Uptake $>$ Mediastinum aber \leq Leber
4	Uptake moderat gesteigert $>$ Leber
5	Uptake deutlich gesteigert $>$ Leber und/oder neue Herde

2.3.1 Metabolisches Tumolvolumen

Das metabolische Tumolvolumen (MTV) gemessen in der ¹⁸F-FDG-PET/CT beschreibt die Summe des vitalen und somit metabolisch aktiven Tumorgewebes in einem Patienten. Anders als bei der Ermittlung des Tumolvolumens anhand der reinen Morphologie wird beim MTV nekrotisches und avitales Gewebe nicht mit einbezogen, wodurch eine genauere Einschätzung der tatsächlichen Tumorlast möglich ist. Um eine Abgrenzung von vitalem zu avitalem Gewebe zu ermöglichen und somit das MTV bestimmen zu können, muss zunächst ein Schwellenwert für die Aktivitätskonzentration festgesetzt werden, ab welcher die Läsion in die Messung miteinbezieht³⁷.

Schwellenwerte lassen sich hierbei generell in fixe und relative Schwellenwerte unterteilen, welche im nächsten Kapitel genauer beschrieben werden. So findet man in verschiedenen Studien zu diversen Arten von Tumoren eine Vielzahl angewandter Methoden zur Schwellenwertbestimmung. In diesen Studien zum Hodgkin-Lymphom, follikulären Lymphom, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und Peripheren T-Zell-Lymphom lassen die Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen einem hohen initialen MTV und einem schlechteren Outcome bei Patienten schließen. Bisher gibt es jedoch keine einheitliche Schwellenwertmethode zur Bestimmung des MTV, die sich im klinischen Alltag etabliert hat³⁸⁻⁴⁴.

Zusätzlich zum prädiktiven Wert der initialen PET/CT gibt es auch bereits einige Arbeiten, die sowohl bei frühen als auch fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin-Lymphoms einen prädiktiven Wert des MTV für das Therapieansprechen zeigen konnten^{39,40,42,45-48}.

2.3.2 Schwellenwerte

Bei der Festlegung der Schwellenwerte zur MTV-Berechnung lässt sich grundsätzlich zwischen fixen und relativen Schwellenwerten unterscheiden.

Fixe Schwellenwertmethoden zählen dabei alle Läsionen zum MTV, die einen festgesetzten SUV-Grenzwert überschreiten. Häufig verwendete SUV-Grenzwerte in bisherigen Studien sind hierbei $SUV_{2,5}$ und $SUV_{4,0}$ ^{39,40,42,44}.

Im Gegensatz dazu orientieren sich relative Schwellenwertmethoden an individuellem, patientenbezogenem FDG-Uptake, z.B. innerhalb von Lymphomgewebe, oder auch von Referenzregionen. Zur Berechnung des MTV werden dann alle Areale dieser Läsion eingeschlossen, die einen bestimmten Prozentsatz der FDG-Aufnahme der Referenzregion überschreiten. Ein Beispiel hierfür ist $SUV_{41\%}$. Bei dieser Methode werden alle Voxel einer Läsion $>41\%$ des maximalen SUV (SUV_{max}) in die Messung miteinbezogen^{40,49}.

Sowohl fixe als auch relative Schwellenwertmethoden bieten Vor- und Nachteile. So bieten fixe Schwellenwerte weniger Interobserver-Variabilität, können aber je nach PET-Protokoll und biologischen Faktoren stark variieren. Relative Schwellenwerte sind weniger anfällig für diese Faktoren, können dagegen jedoch bei sehr heterogenen Läsionen zu Über- oder Unterschätzung des Tumorumfanges führen⁵⁰.

2.4 HD17-Studie

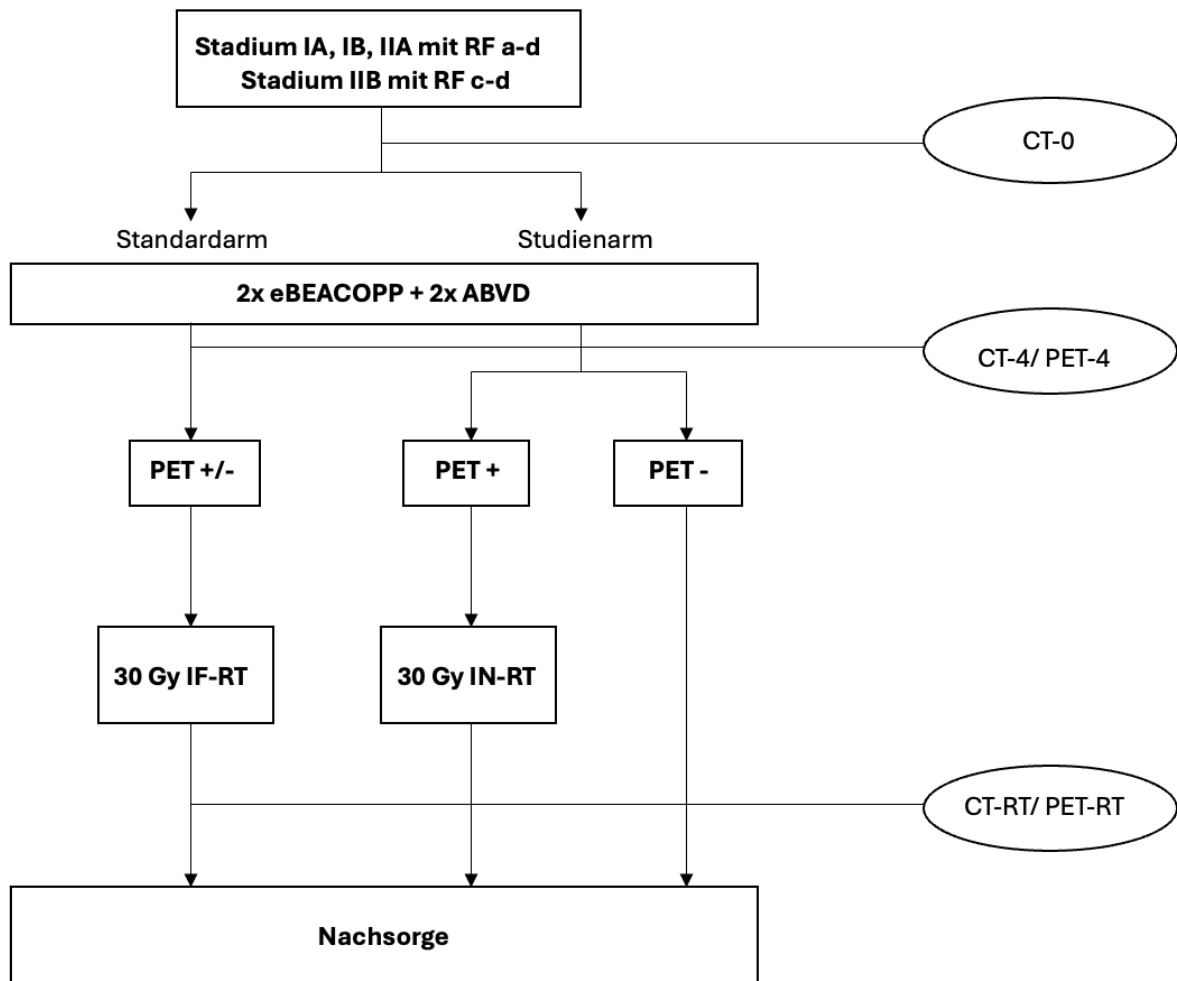
In der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bestand die bisherige Standardtherapie im intermediären Stadium aus einer Chemotherapie gefolgt von einer konsolidierenden Radiotherapie¹³. Gerade die Radiotherapie kann jedoch zu Spätfolgen wie z.B. kardiologischen Erkrankungen oder Sekundärmalignomen führen, was besonders in Anbetracht des langen Überlebens von den oft jungen Patienten mit Hodgkin-Lymphom von großer Bedeutung ist⁴.

Bereits in der HD15-Studie konnte für fortgeschrittene Stadien des Hodgkin-Lymphoms gezeigt werden, dass bei PET-negativem Befund nach effektiver Chemotherapie auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann²⁸.

In der HD17-Studie wurde untersucht, inwiefern auch bei Patienten mit intermediärem Stadium des Hodgkin-Lymphoms eine Deeskalation der Therapie durch Verzicht auf eine Radiotherapie bei PET-negativem Befund nach erfolgter Chemotherapie möglich ist, ohne dadurch eine klinisch relevante Verschlechterung der Therapieeffizienz herbeizuführen. Zur Beurteilung des Langzeitoutcomes galt hierbei als primärer Endpunkt das PFS¹⁴.

Die teilnehmenden Patienten wurden 1:1, also zu gleichen Anteilen, zufällig entweder der Standardtherapie oder einer PET-geführten Therapie zugeordnet. Zunächst erhielten dann unabhängig von der zugeordneten Gruppe alle Patienten eine Polychemotherapie bestehend aus zwei Zyklen des eBEACOPP-Schemas gefolgt von zwei Zyklen des ABVD-Schemas. Im Anschluss an die vier Zyklen Chemotherapie wurde eine ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung (PET-4) zur Beurteilung des metabolischen Therapieansprechens durchgeführt. Als PET-positiv wurden hierbei für die anfänglichen Analysen der HD17-Studie Lymphommanifestationen eingestuft, bei denen der ¹⁸F-FDG-Uptake oberhalb dem des mediastinalen Blutpools (DS von 3 oder höher) lag. Als PET-negativ galten Lymphommanifestationen mit DS 1-2. Zusätzlich dazu wurden Post-Hoc Analysen mit DS 4 als Cut-Off Wert für die PET-Positivität durchgeführt³⁶.

Alle Patienten im Standardarm der Studie erhielten nach erfolgter Chemotherapie eine Involved-field Radiotherapie (IF-RT) mit 30 Gy. Bei Patienten im PET-geführten Arm erfolgte nur bei PET-Positivität im PET-4 eine anschließende Involved-node Radiotherapie (IN-RT)¹⁴.



CT-0: Staging
 CT-4/ PET-4: CT/ PET nach 4 Zyklen (2x eBEACOPP + 2x ABVD)
 CT-RT/ PET-RT: CT/ PET nach RT (PET-RT nur bei PET-4-Positivität)

Risikofaktoren:

- a: großer Mediastinaltumor ($\geq 1/3$ des Thoraxquerdurchmessers)
- b: extranodaler Befall
- c: hohe BSG (≥ 50 mm/h ohne B-Symptomatik, ≥ 30 mm/h mit B-Symptomatik)
- d: ≥ 3 Lymphknotenareale

Abbildung 1: Flussdiagramm HD17-Studie

Eigene Darstellung in Anlehnung an Borchmann et al.¹⁴

Abkürzungen: RF= Risikofaktoren, CT= Computertomographie, PET= Positronen-Emissions-Tomographie, IF-RT= Involved-field Radiotherapie, IN-RT= Involved-node Radiotherapie

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu ermitteln, inwiefern das MTV als weiterer Parameter der initialen Risikostratifizierung bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium herangezogen werden kann. Dabei galt es die Prognosefähigkeit des MTV bezüglich des PFS zu bestimmen. Außerdem sollte eine mögliche Vorhersagekraft des MTV im Hinblick auf das Therapieansprechen (PET-4-Positivität, mmCR) nach zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD untersucht werden.

Aufgrund der derzeit unterschiedlichen Ansätze bei der Berechnung des MTV und der Notwendigkeit zur Standardisierung des Verfahrens, sollten zudem in dieser Arbeit drei gängige Methoden zur Bestimmung des MTV in ihrer Anwendung und Aussagekraft miteinander verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die retrospektive Analyse ist basierend auf den Daten der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie HD17 der GHSG, welche zwischen Januar 2012 und März 2017 durchgeführt wurde^{14,51}. Insgesamt wurden 1.100 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium eingeschlossen. Dies beinhaltete die Ann-Arbor-Stadien IA, IB und IIA bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie einem großen Mediastinaltumor ($> 1/3$ des Thoraxdurchmessers), extranodalem Befall, drei oder mehr betroffenen Lymphknoten-Arealen oder erhöhter BSG ($>50\text{mm/h}$ mit B-Symptomatik und $>30\text{mm/h}$ ohne B-Symptomatik). Patienten mit dem Stadium IIB mit erhöhter BSG oder drei oder mehr betroffenen Lymphknoten-Arealen wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen^{14,51}.

In der HD17-Studie erfolgte die randomisierte Zuteilung der Patienten zum Standardarm oder experimentellen Arm. Im Standardarm bestand die Therapie aus zwei Zyklen eBEACOPP gefolgt von zwei Zyklen ABVD, einem anschließenden PET/CT (PET-4) und unabhängig vom PET-4-Ergebnis einer konsolidierenden Strahlentherapie. Im experimentellen Arm wurde bei PET-Negativität im PET-4 auf eine konsolidierende Strahlentherapie verzichtet. Die Durchführung einer ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung nach zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD war zwar obligat, die Durchführung einer initialen ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung und deren zentrale Auswertung jedoch optional⁵¹.

Bei allen Patienten der HD17-Studie wurde das PET-4 hinsichtlich PET-Positivität (vitaler Lymphomrest) und PET-Negativität (metabolisch inaktives Residualgewebe) beurteilt. Dies erfolgte visuell anhand des Deauville-Scores. Für die dieser Arbeit zugrunde liegenden Auswertungen wurden diejenigen PET/CTs als positiv gewertet, bei denen Lymphommanifestationen mit einer ¹⁸F-FDG-Mehrbelegung oberhalb des Leberniveaus vorhanden waren ($\text{DS} \geq 4$). PET-negative Läsionen mit gleichem oder geringerem ¹⁸F-FDG-Uptake als das Leberparenchym wurden als metabolische Komplettremission (mCR) gewertet. Zusätzlich wurde der prognostische Wert des MTV für die metabolische und morphologische Komplettremission (mmCR) basierend auf der CT-Bildgebung nach Chemotherapie analysiert. Die mmCR wurde definiert als PET-negative Residuen mit einem maximalen Durchmesser von $< 1,5$ cm.

Für das initiale Staging lagen ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchungen von 184 Patienten vor. Die Durchführung der PET-Untersuchungen erfolgte nach den jeweiligen nationalen Richtlinien

und beinhaltete keine SUV-Angleichung, weshalb nur Untersuchungen in digitaler Form berücksichtigt wurden, die folgende Kriterien erfüllten:

1. Vollständige Angaben zur SUV-Berechnung:
 - Körpergewicht und Größe des Patienten, Blutzucker
 - zerfallskorrigierte applizierte Aktivität
 - Aktivitätskonzentration
 - Zeitpunkt der Injektion und Bildaufnahme
 - Scanner-Kalibrierung und Rekonstruktionsparameter
2. Vorliegen eines simultan akquirierten CT-Datensatzes zur Schwächungskorrektur

30 der 184 PET/CT-Datensätze waren aufgrund unvollständiger Datensätze nicht messbar, so dass die PET/CTs von 154 Patienten ausgewertet werden konnten.

Die HD17-Studie wurde durch eine Ethikkommission zugelassen und unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki und den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Sie richtet sich nach den Good Clinical Practice Grundsätzen. Alle Patienten haben vor Studieneinschluss schriftlich ihr Einverständnis erteilt. Die Finanzierung der Studie erfolgte durch die Deutsche Krebshilfe.

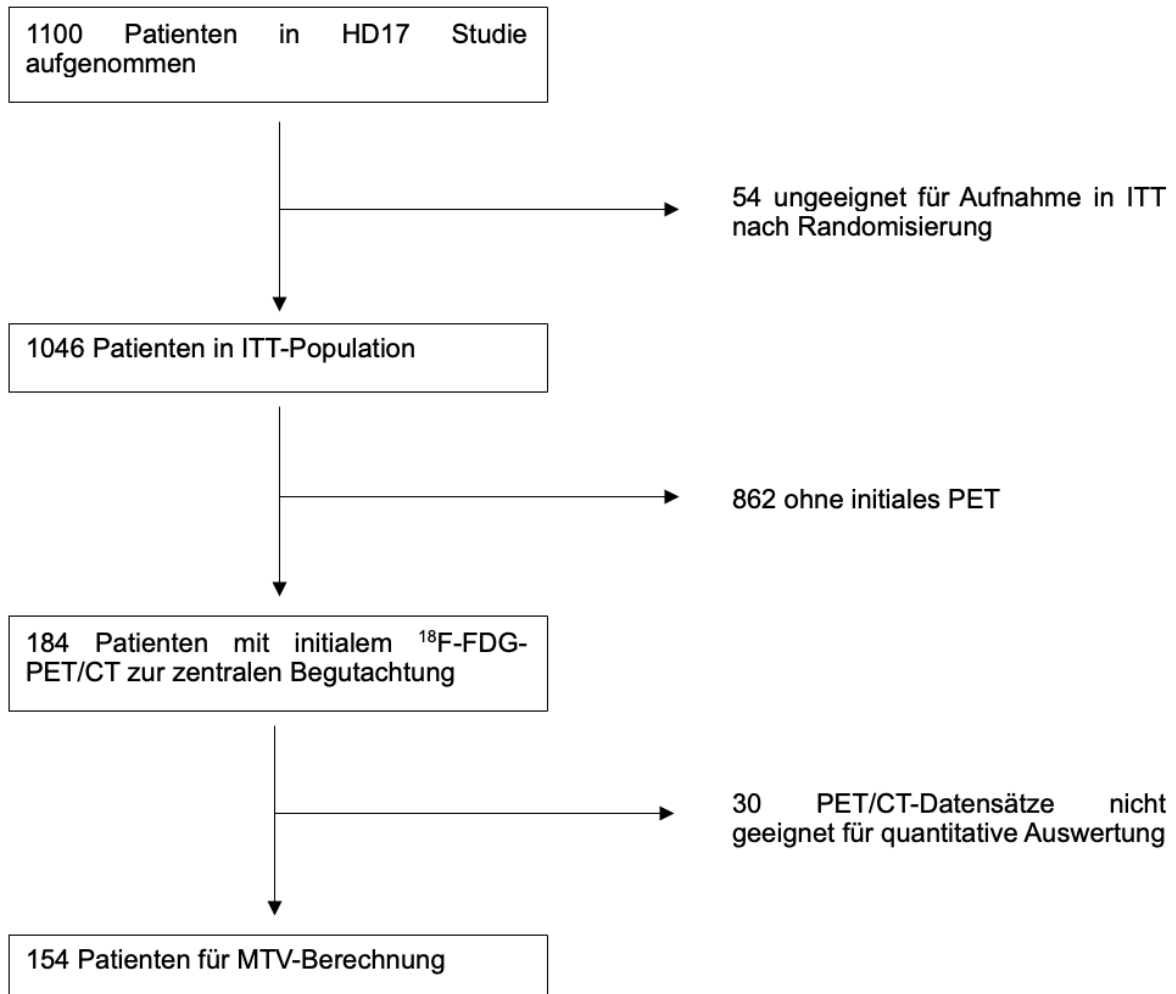


Abbildung 2: Flussdiagramm Patientenkohorte

Eigene Darstellung in Anlehnung an van Heek et al.⁵¹

Abkürzungen: ITT= Intention to treat, PET= Positronen-Emissions-Tomographie, CT= Computertomographie, MTV= Metabolisches Tumolvolumen

3.2 MTV-Messungen

Bei allen initialen, prätherapeutischen ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen (Baseline-PET), die zur quantitativen Analyse zur Verfügung standen, wurde das MTV mithilfe des PET/CT-Viewers der kostenlosen und plattformübergreifenden Software LifeX³ berechnet. Zunächst wurde der SUV_{max} und der mittlere SUV (SUV_{mean}) der Leberhintergrundaktivität durch Platzieren eines sphärischen VOI von 6cm Durchmesser im rechten Leberlappen ermittelt. Dabei bezeichnet der SUV_{max} den größten gemessenen SUV-Wert und somit den höchsten FDG-Uptake innerhalb des VOI und der SUV_{mean} den durchschnittlichen Wert aller gemessenen SUV eines VOI.

Die Erfassung der Lymphomherde erfolgte durch semiautomatische und Schwellenwertbasierte Segmentation der VOI aus den PET/CTs³. Dafür wurde das Brush-Tool der Software LifeX verwendet und manuell alle Lymphomherde mit erhöhtem FDG-Uptake unter Zuhilfenahme der Studienunterlagen markiert. Im Anschluss konnten mithilfe des MTV-Protokolls von LifeX verschiedene Schwellenwerte für die bereits markierten VOI eingestellt und somit nur die Bereiche oberhalb der eingestellten Parameter herausgefiltert werden. Für die angewandten Schwellenwertmethoden wurden dann automatisch die jeweiligen Volumina durch die Software berechnet^{3,52}. Daraufhin konnten die entsprechenden Tumervolumina für die verschiedenen Schwellenwerte miteinander verglichen werden.

Für die MTV-Messungen wurden folgende, unterschiedliche Schwellenwerte verwendet:

- ein fixer SUV von 2,5 ($\text{MTV}_{2,5}$)
- ein fixer SUV von 4,0 ($\text{MTV}_{4,0}$)
- 41% des SUV_{max} innerhalb einer VOI ($\text{MTV}_{41\%}$)

Die beiden fixen Schwellenwertmethoden $\text{MTV}_{2,5}$ und $\text{MTV}_{4,0}$ schließen alle Voxel innerhalb der VOI ein, die einen SUV-Wert von $\geq 2,5$ bzw. ≥ 4 haben. Bei $\text{MTV}_{41\%}$ dahingegen handelt es sich um einen relativen Schwellenwert, der sich nach dem maximalen FDG-Uptake innerhalb einer Läsion richtet und alle Voxel $\geq 41\%$ dieses SUV_{max} erfasst. Beispielhaft ist ein Vergleich der MTV-Messungen mit den unterschiedlichen Methoden in **Abbildung 3** dargestellt.

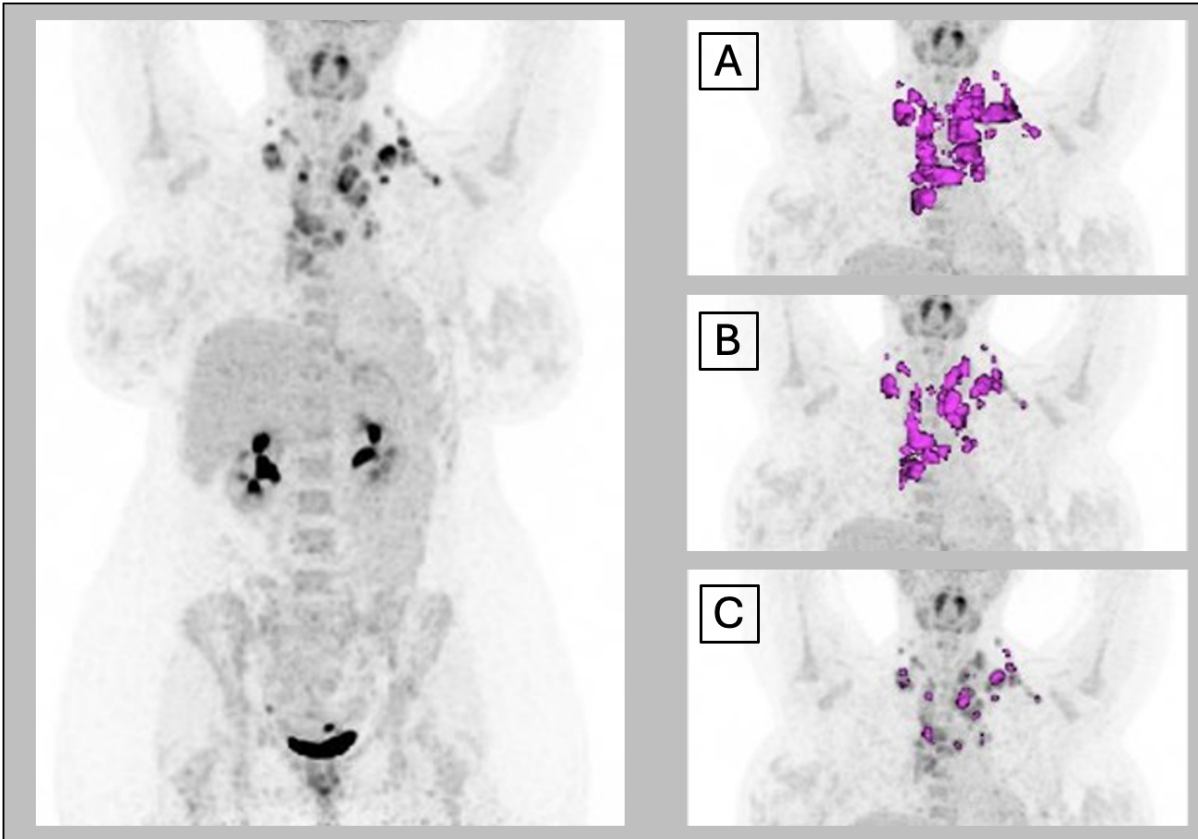


Abbildung 3: Beispielmessungen MTV

PET/CT-Untersuchung einer Patientin mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium

Links: Baseline PET/CT Übersicht

Rechts: A= MTV_{2,5} (209,36 ml)

B= MTV_{4,0} (82,31 ml)

C= MTV_{41%} (8,71 ml)

3.3 CT-morphologisches Therapieansprechen

Aufgrund der geringen Anzahl an PET-positiven Befunden in der PET-4 innerhalb der untersuchten Kohorte wurde der prognostische Wert des MTV zusätzlich zum metabolischen Ansprechen ebenfalls für die mmCR basierend auf der CT-Bildgebung nach Chemotherapie analysiert. Dafür fand die Beurteilung des CT-morphologischen Therapieansprechen anhand der Panevaluation in Anlehnung an die Lugano-Klassifikation (**Tabelle 4**) statt. So wurde innerhalb der Panevaluation die mmCR definiert als PET-negative Residuen mit einem maximalen Durchmesser von $<1,5\text{cm}$ ⁵¹.

Tabelle 4: Lugano-Kriterien zur Response-Beurteilung

Eigene Darstellung in Anlehnung an Cheson et al.²²

Abkürzungen: PET= Positronen-Emissions-Tomographie, CT= Computertomographie, CR= Complete Response, DS= Deauville-Score, LK= Lymphknoten, PR= Partial Response, SUV= Standardized Uptake Value, SPD= Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser, SD= Stable Disease, PD= Progressive Disease

Response-Kategorie	PET/CT-Kriterien (FDG-avide Lymphome)	CT-Kriterien
CR	DS 1-3 (keine/ geringe Aufnahme \leq Leber)	LK $< 1,5$ cm; keine extranodalen Läsionen
PR	DS 4-5 (SUV-Reduktion $\geq 50\%$ zur Baseline)	$\geq 50\%$ \downarrow in SPD; keine neuen Läsionen
SD	Keine CR/PR/PD	$< 50\%$ \downarrow oder $< 50\%$ \uparrow in SPD
PD	DS 4-5 (neue/ wachsende Läsionen)	$\geq 50\%$ \uparrow in SPD; neue Läsionen

3.4 Statistische Auswertung

Die Patientencharakteristika (Alter bei Diagnose, Geschlecht, Land, Ann-Arbor-Stadium, vorhandene Risikofaktoren, IPS, PET-Positivität in PET-4) wurden aus der Studiendatenbank der HD17-Studie entnommen und mittels deskriptiver statistischer Analyse in einer Tabelle dargestellt, welche ich im nächsten Kapitel genauer beschreiben werde (s. **Tabelle 5**).

Die Häufigkeitsverteilung der MTV wurde anhand von Histogrammen visuell veranschaulicht. Eine mögliche Korrelation der verschiedenen Schwellenwertmethoden wurde mithilfe von Pearson-Korrelation dargestellt.

Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen wurden angewandt, um die Aussagekraft des initialen MTV als Prädiktor für die mCR im PET-4 und die mmCR vorherzusagen.

P-Werte für die quantitative Auswertung des prädiktiven Wertes des MTV für die PET-Positivität in PET-4 und die mmCR wurden durch Anwendung logistischer Regressionsanalysen log-transformierter Daten ermittelt.

Die Evaluation und Quantifizierung der prognostischen Aussagekraft des MTV in Bezug auf das PFS erfolgte mittels Cox-Regression (Cox proportional hazards regression) mit Verwendung der Originaldaten sowie log-transformierter Daten. Die dabei ermittelten P-Werte geben Aufschluss darüber, inwiefern ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialem MTV und Therapieansprechen besteht.

Alle statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung von SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Aus der 1100 Patienten umfassenden Intention-to-treat-Population der HD17-Studie ergaben sich 154 zur Auswertung geeignete Patienten mit initialem PET/CT.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 33 Jahre (18-60). Die Studienpopulation teilte sich in 76/153 weibliche Patientinnen (50%) und 77/153 männliche Patienten (50%) auf. Die meisten Patienten mit initialem PET/CT wurden mit 123/153 (80%) in Deutschland behandelt, gefolgt von 23/153 Patienten (15%) in der Schweiz, 4/153 Patienten (3%) in Österreich und 3/153 Patienten (2%) in den Niederlanden.

Zum Zeitpunkt der Diagnose präsentierten sich jeweils 4/153 Patienten (3%) mit Ann-Arbor-Stadium IA und IB, 108/153 Patienten (70%) mit Stadium IIA und 37/153 Patienten (24%) mit Stadium IIB. Ein großer Mediastinaltumor war bei 18 Patienten (12%) zum Zeitpunkt des initialen Stagings vorhanden. Extranodaler Befall wurde bei 17 Patienten (11%) beobachtet und eine hohe BSG bei 58 Patienten (38%) als Risikofaktor angegeben. Bei 117 Patienten (76%) waren ≥ 3 Lymphknoten-Areale betroffen und darüber hinaus präsentierten sich 42 Patienten (27%) mit B-Symptomatik. Die Auswertung des International Prognostic Score (IPS) ergab 0-1 Punkte bei 100 von 150 Patienten (67%), 2-3 Punkte bei 48 Patienten (32%) und 4-7 Punkte bei 2 Patienten (1%).

Die Auswertung der PET-4 ergab bei 14 Patienten (9%) Läsionen mit einem höheren FDG-Uptake als dem des Leberparenchyms (DS von ≥ 4) und somit eine PET-Positivität. Bei 140 Patienten (91%) wurde ein DS von ≤ 3 (FDG-Uptake geringer oder gleich dem des Leberparenchyms) festgestellt, die damit als PET-negativ gewertet wurden.

Die Charakteristika dieser Patienten sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika*kontinuierliche Daten: Durchschnitt ± Standardabweichung [Spanne]**kategorische Daten: Häufigkeiten/Anzahl gültiger Antworten [Prozent gültiger Antworten]**Abkürzungen: HL= Hodgkin-Lymphom J^a= Jahre, BSG= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, LK= Lymphknoten, IPS= International Prognostic Score, PET= Positronen-Emissions-Tomographie, FDG= Fluordesoxyglukose*

N		154
Alter bei HL-Diagnose	J ^a	33 ± 11 [18-60]
Geschlecht	weiblich	76/153 [50%]
	männlich	77/153 [50%]
Land	Deutschland	123/153 [80%]
	Schweiz	23/153 [15%]
	Österreich	4/153 [3%]
	Niederlande	3/153 [2%]
Ann-Arbor-Stadium	IA	4/153 [3%]
	IB	4/153 [3%]
	IIA	108/153 [70%]
	IIB	37/153 [24%]
großer Mediastinaltumor		18 [12%]
extranodaler Befall		17 [11%]
hohe BSG		58 [38%]
≥ 3 befallene LK-Areale		117 [76%]
B-Symptomatik		42 [27%]
IPS	0-1	100/150 [67%]
	2-3	48/150 [32%]
	4-7	2/150 [1%]
PET-4, FDG-Uptake	≤ Leber	140 [91%]
	> Leber	14 [9%]

4.2 Vergleich der Schwellenwertmethoden zur MTV-Berechnung

Die Häufigkeitsverteilungen der MTV-Messungen mit den drei unterschiedlichen Schwellenwertmethoden sind anhand von Histogrammen in **Abbildung 4** dargestellt. Für alle drei Schwellenwertmethoden sind linkssteile Verteilungen erkennbar. Die Tumervolumina der meisten Patienten befanden sich also im niedrigeren Bereich mit einigen wenigen Patienten mit größeren Tumervolumina. Die Durchschnittswerte betragen für $MTV_{2,5}$, $MTV_{4,0}$ und $MTV_{41\%}$ jeweils $230,5 \pm 165,3$ ml (8,0-1102,0), $113,6 \pm 99,9$ ml (1,0-832,0) und $51,6 \pm 47,2$ ml (2,0-290,0) wie ersichtlich in **Tabelle 6**. Der Median lag für $MTV_{2,5}$, $MTV_{4,0}$ und $MTV_{41\%}$ bei jeweils 193,5 ml, 92,5 ml und 37,0 ml. Daran kann man sehen, dass der Unterschied in den Werten für die beiden fixen Schwellenwertmethoden $SUV_{2,5}$ und $SUV_{4,0}$ deutlich geringer ist im Vergleich zu den Werten des relativen Schwellenwertes $SUV_{41\%}$. Insgesamt ist zu beobachten, dass die Streuung der Werte bei $MTV_{2,5}$ am größten ist, bei $MTV_{4,0}$ schon geringer und bei $MTV_{41\%}$ am geringsten ausfällt. $MTV_{2,5}$ erfasst somit deutlich mehr metabolisch aktive Lymphomareale als $MTV_{41\%}$.

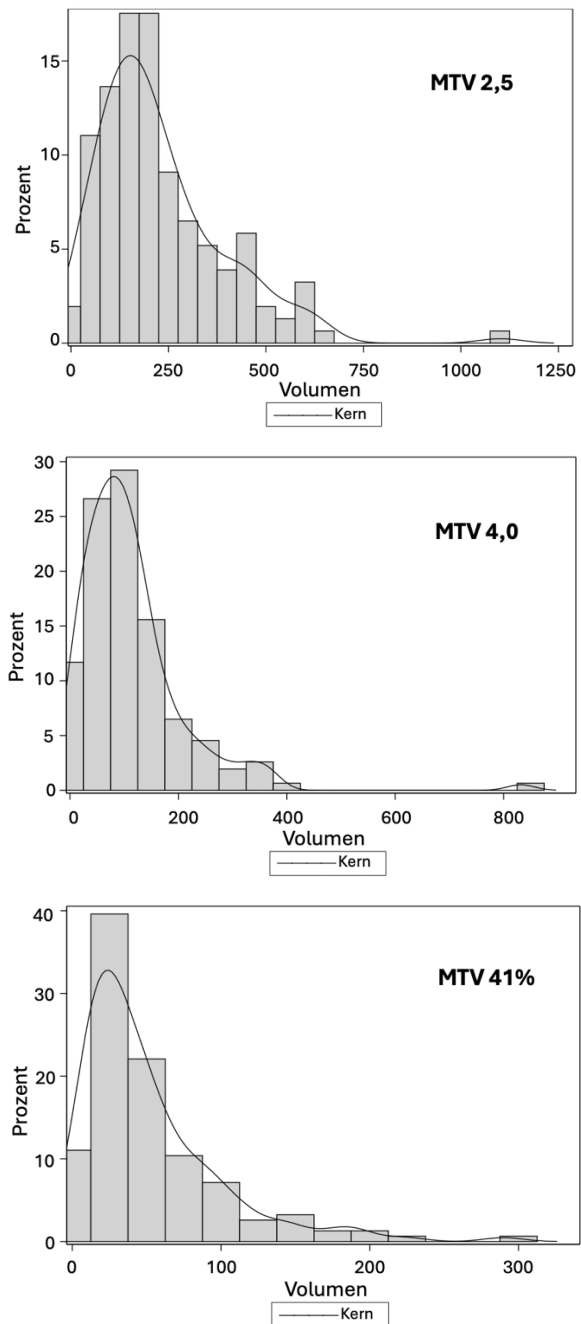


Abbildung 4: Histogramme der Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen berechneten MTV

Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 ($MTV_{2,5}$), ein fixer SUV 4,0 ($MTV_{4,0}$) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphomanifestation ($MTV_{41\%}$).

MTV= Metabolisches Tumervolumen

Tabelle 6: MTV-Berechnungen*Abkürzungen: SD= Standardabweichung, MTV= Metabolisches Tumolvolumen*

	Durchschnitt ± SD (ml)	Median (ml)	Min. – Max. (ml)
MTV 2,5	230,5 ± 165,3	193,5	8,0 – 1102,0
MTV 4,0	113,6 ± 99,9	92,5	1,0 – 832,0
MTV 41%	51,6 ± 47,2	37,0	2,0 – 290,0

Die beste Korrelation zeigte sich zwischen den beiden mit fixen Schwellenwertmethoden gemessenen MTV_{2,5} und MTV_{4,0} mit 0,90, wodurch sich eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Messmethoden zeigt. Dahingegen lagen die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen dem mit dem relativen Schwellenwert SUV_{41%} gemessenen MTV_{41%} und den fixen Schwellenwertmethoden nur bei 0,68 für MTV_{2,5} und 0,76 für MTV_{4,0}. Die niedrigere Korrelation zwischen MTV_{41%} und MTV_{2,5} kann dabei auf ein relativ geringeres Volumen im Vergleich zu MTV_{2,5} im Fall eines höheren SUV_{max} zurückzuführen sein (Tabelle 7).

Tabelle 7: Pearson-Korrelation der MTV-Berechnungen

Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 (MTV_{2,5}), ein fixer SUV von 4,0 (MTV_{4,0}) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphomanifestation (MTV_{41%}).

Abkürzungen: MTV= Metabolisches Tumolvolumen

	MTV 2,5	MTV 4,0	MTV 41%
MTV 2,5	1,00	0,90	0,68
MTV 4,0	0,90	1,00	0,76
MTV 41%	0,68	0,76	1,00

4.3 MTV_{4,0} zeigt höchste prädiktive Aussagekraft für das metabolische Ansprechen in PET-4

Die ROC-Kurven für die prädiktive Aussagekraft bezüglich des metabolischen Therapieansprechens in der PET-4 wurden anhand von drei verschiedenen Schwellenwertmethoden aus den MTV-Messungen berechnet und sind in **Abbildung 5** abgebildet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) war dabei für MTV_{4,0} mit 0,70 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,53-0,87; $p=0,06$) am größten. Für MTV_{2,5} und MTV_{41%} betrug die AUC 0,65 (0,50-0,80; $p=0,19$) und 0,63 (0,47-0,79; $p=0,28$).

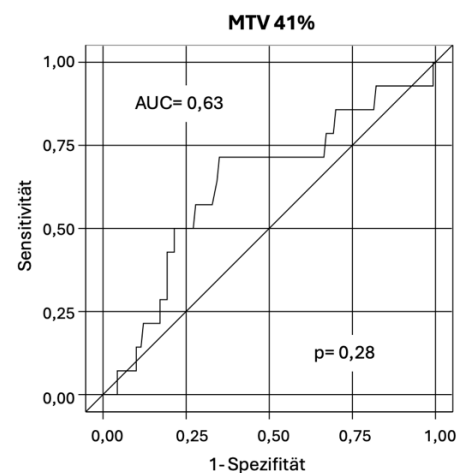
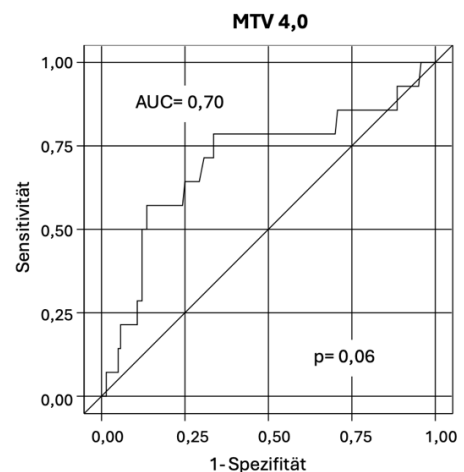
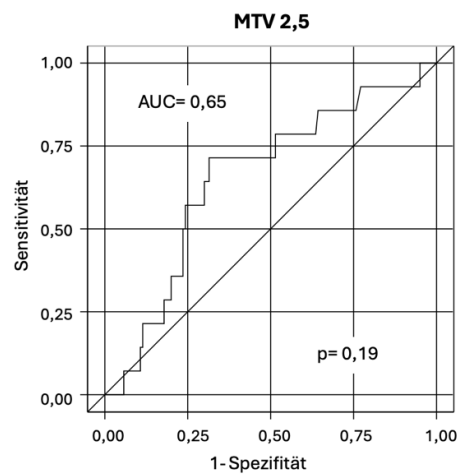


Abbildung 5: Korrelation zwischen Schwellenwertmethoden und metabolischem Therapieansprechen im PET-4 nach Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD)

14/154 (9%) Patienten mit PET-Positivität in PET-4 ($DS \geq 4$). Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 (MTV_{2,5}), ein fixer SUV 4,0 (MTV_{4,0}) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphomanifestation (MTV_{41%}).

AUC= Area under the curve, MTV= Metabolisches Tumorumfugen

4.4 MTV_{4,0} zeigt höchste prädiktive Aussagekraft für mmCR

Die ROC-Kurven für die mmCR in der PET-4 wurden aus den MTV-Messungen unter Verwendung von drei verschiedenen Schwellenwertmethoden berechnet und sind in **Abbildung 6** dargestellt. Auch hier war die AUC für MTV_{4,0} mit 0,69 (95% KI 0,60-0,77; $p=0,0002$) am größten. Die AUC für MTV_{2,5} und MTV_{41%} betragen 0,65 (0,56-0,73; $p=0,001$) und 0,65 (0,56-0,74; $p=0,005$).

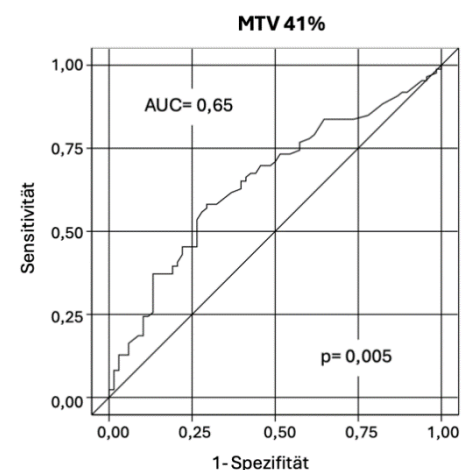
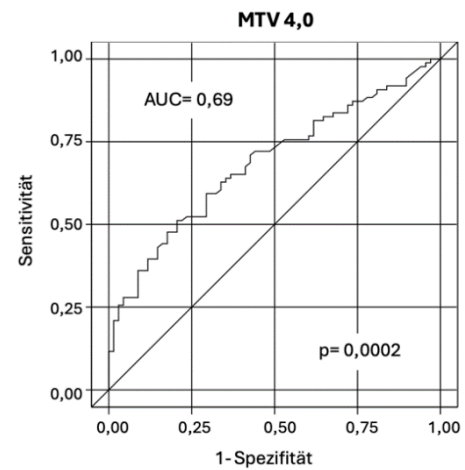
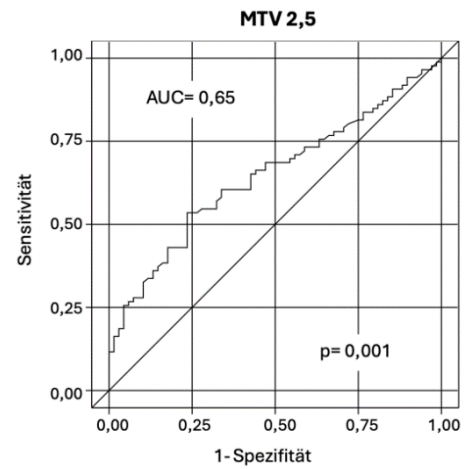


Abbildung 6: Korrelation zwischen Schwellenwertmethoden und mmCR nach Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD)

Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 (MTV_{2,5}), ein fixer SUV 4,0 (MTV_{4,0}) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphommanifestation (MTV_{41%}).

AUC= Area under the curve, MTV= Metabolisches Tumolvolumen

4.5 Geringe Aussagekraft für progressionsfreies Überleben

In der untersuchten Studienkohorte wurden 7 Ereignisse für das PFS verzeichnet. Die Hazard Ratios, die unter Verwendung von MTV_{2,5}, MTV_{4,0} und MTV_{41%} ermittelt wurden, sind in **Tabelle 8** abgebildet und betragen für die Originaldaten 0,87 (95%-KI 0,53-1,44; $p=0,59$), 0,74 (0,28-1,98; $p=0,55$) und 1,22 (0,23-6,74; $p=0,82$).

Tabelle 8: Cox-Regression für PFS der Originaldaten der MTV

PFS: 7 Ereignisse. Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 (MTV_{2,5}), ein fixer SUV 4,0 (MTV_{4,0}) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphomanifestation (MTV_{41%}).

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, MTV= Metabolisches Tumorvolumen

	Hazard ratio	95%-KI	P
MTV 2,5	0,87	0,53 – 1,44	0,59
MTV 4,0	0,74	0,28 – 1,98	0,55
MTV 41%	1,22	0,23 – 6,74	0,82

Die Hazard ratios unter Verwendung von log-transformierten MTV sind in **Tabelle 9** dargestellt und betragen für MTV_{2,5}, MTV_{4,0} und MTV_{41%} 0,93 (95%-KI 0,37-2,30; $p=0,87$), 1,07 (0,49-2,33; $p=0,86$) und 1,54 (0,59-4,00; $p=0,38$).

Alle drei Schwellenwertmethoden zeigten somit sehr ähnliche Werte. Bis auf MTV_{2,5} lagen die Hazard ratios für die log-transformierten Daten bei >1 und deuten damit auf ein leicht erhöhtes aber an den p-Werten erkennbar nicht statistisch signifikantes Risiko für eine Progression bei größerem MTV hin.

Tabelle 9: Cox-Regression für PFS log-transformierter MTV

PFS: 7 Ereignisse. Die MTV wurden mithilfe verschiedener Schwellenwerte berechnet: ein fixer SUV von 2,5 (MTV_{2,5}), ein fixer SUV 4,0 (MTV_{4,0}) sowie 41% des SUV_{max} innerhalb der VOI einer Lymphomanifestation (MTV_{41%}).

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, MTV= Metabolisches Tumolvolumen

	Hazard ratio	95%-KI	P
Log MTV 2,5	0,93	0,37 – 2,30	0,87
Log MTV 4,0	1,07	0,49 – 2,33	0,86
Log MTV 41%	1,54	0,59 – 4,00	0,38

Keine der untersuchten Schwellenwertmethoden zur Berechnung des MTV stellte sich als signifikant für die Prognose des PFS heraus, weshalb dafür noch weitere Faktoren hinzugezogen werden sollten. Dabei ist jedoch auch die geringe Anzahl an Ereignissen zu beachten (7 PFS-Events).

5 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Analyse der initialen PET/CTs von 154 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium. Es konnte gezeigt werden, dass alle drei angewandten Schwellenwertmethoden zur Berechnung des MTV einen moderaten prädiktiven Vorhersagewert in Bezug auf das Therapieansprechen in der PET-4 nach erfolgreicher Chemotherapie mit zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD haben (AUC= 0,63-0,70; $p= 0,06-0,28$). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bezüglich des Vorhersagewertes für die mmCR (AUC= 0,65-0,69).

Die Verwendung des mithilfe des fixen Schwellenwertes von $SUV_{4,0}$ bestimmten $MTV_{4,0}$ zeigte in den ROC-Analysen eine Überlegenheit in der Vorhersage des metabolischen Therapieansprechens in der PET-4 und der mmCR gegenüber den anderen beiden angewandten Methoden.

Zusätzlich dazu bestand bei der Vorhersage für die mmCR eine statistische Signifikanz ($p= 0,0002-0,005$). Dies ergibt sich aus der größeren Anzahl von Personen innerhalb der untersuchten Kohorte mit erreichter mmCR im Gegensatz zu sehr wenigen Personen mit PET-Positivität im PET-4⁵¹.

5.1 MTV als prognostischer Faktor

Eine Vielzahl von Studien konnte bereits das Potenzial des MTV als prognostischer Faktor für alle Stadien des Hodgkin-Lymphoms, B-Zell-Lymphome und das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom darlegen^{2,29,33,36,37,39-42,45-48,50,51,53-55}.

So haben Kanoun und Kollegen in einer Studie mit 59 Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom und Behandlung mit einer Anthrazyklin-basierter Chemotherapie gezeigt, dass das initiale MTV einen prognostischen Vorhersagewert für das PFS besitzt⁵⁰. Akhtari et al. bestätigten dies mit ihrer Studie an 267 Patienten mit Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien und machten zudem darauf aufmerksam, dass anhand des MTV oder der Total lesion glycolysis (TLG) eine Einteilung der Patienten in zwei Risikogruppen (Hochrisikoerkrankung und Niedrigrisikoerkrankung) möglich ist⁴⁵.

Bei Cottreau und Kollegen stellte sich sogar eine mögliche Einteilung in vier verschiedene Risikogruppen heraus. Diese Studie mit 258 Patienten in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms zeigte ebenfalls eine bessere Risikostratifizierung mithilfe des MTV im Vergleich zu den üblichen Staging-Systemen und einen prädiktiven Wert des MTV bezüglich des Therapieansprechens⁴⁶.

In einer weiteren Studie mit 127 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium, die mit ABVD behandelt wurden, wiesen Song und Kollegen nach, dass das MTV nicht nur als Prognosefaktor herangezogen werden kann, sondern auch einen Einfluss auf die Auswahl des Therapieschemas haben kann⁴².

Für 65 Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Hodgkin-Lymphom konnten Moskowitz und Kollegen in ihrer Studie darlegen, dass das initiale MTV durchaus ein wichtiger Prognosefaktor für das event-free survival (EFS) ist und auch die prädiktive Wertigkeit eines PET vor autologer Stammzelltransplantation deutlich verbessern kann⁴⁸.

Mettler et al. belegten bei einer aus 310 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium bestehenden Studienkohorte den prädiktiven Wert des MTV für das Therapieansprechen nach zwei Zyklen eBEACOPP unabhängig von der verwendeten Schwellenwertmethode. So deuteten die ROC-Kurven nicht auf eine Präferenz eines bestimmten Schwellenwertes hin³⁹. Auch die Ergebnisse der Studie von van Heek et al. bei 107 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium bestätigten die Erkenntnisse von Mettler und Kollegen bezüglich der prognostischen Aussagekraft des MTV für das Therapieansprechen bei allen angewandten Schwellenwerten. Hierbei zeigte sich jedoch

zusätzlich dazu eine geringe Überlegenheit von $SUV_{4,0}$ gegenüber den anderen Schwellenwertmethoden⁴⁰.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium.

5.2 Berechnung des MTV

Bisher hat sich keine Methode zur Messung des MTV als Standard etabliert, wobei die Wahl der Methode durchaus auch großen Einfluss auf die Messergebnisse haben kann⁴⁴. Die Berechnungen in Studien umfassen zurzeit meist unterschiedliche sowohl relative als auch fixe MTV-Schwellenwertmethoden und die Verwendung verschiedener Softwares⁵⁰.

Cottreau und Kollegen zeigten mit ihrer Studie mit 206 Patienten mit peripherem T-Zell Lymphom und einem verwendeten Schwellenwert von 41% des SUV_{max} sowie drei adaptiver Schwellenwerte, dass verschiedene Methoden durchaus sehr abweichende Tumorlasten in Millilitern anzeigen. Das Potenzial des MTV als prognostischer Faktor zur Identifikation von Risikogruppen ließ sich jedoch unabhängig von der angewandten Methode darstellen⁴³.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Kanoun und Kollegen mit ihrer Studie mit 59 Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom auf. Auch hier ergaben die Berechnungen unter Verwendung des festen Schwellenwertes $SUV_{2,5}$ größere Tumervolumina als der relative Cut-Off Wert $SUV_{41\%}$, wobei jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Prognosefähigkeit für das Therapieansprechen festgestellt werden konnten⁵⁰.

Bei van Heek und Kollegen stellte sich bei 107 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium heraus, dass $SUV_{4,0}$ als fester Schwellenwert einen geringen Vorteil für die Prognose des Therapieansprechens in PET-2 nach zwei Zyklen ABVD im Vergleich zu anderen Schwellenwertmethoden bringt⁴⁰. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Therapie mit zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium ähnliche Ergebnisse erzielt wie bei van Heek et al. und stützen somit die Aussage einer geringen Überlegenheit des festen Schwellenwertes $SUV_{4,0}$.

Auch Boellard und Kollegen verwenden in ihrer Studie mit 60 PET-Scans verschiedener Lymphom-Subtypen $SUV_{4,0}$ als Schwellenwert im Rahmen ihres Vorschlags zur Etablierung eines internationalen Benchmark-Workflows zur MTV-Berechnung. Dieser zeigte sich am robustesten, wenn es um Reproduzierbarkeit, die Wahl der angewandten Software und Inter- sowie Intraobservervariabilität geht und eignet sich damit am besten auch für die Anwendung in Multizenterstudien⁴⁴.

5.3 PET-4 in der HD17-Studie

Die Analysen in der vorliegenden Arbeit konzentrierten sich aufgrund der begrenzten Zahl an PFS-Events hauptsächlich auf die PET-4-Positivität und die mmCR nach erfolgter Chemotherapie mit zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD im Rahmen der HD17-Studie. Da der prognostische Einfluss dieser PET-4-basierten Auswertung auf das langfristige PFS bislang noch nicht abschließend geklärt ist, bedarf es diesbezüglich allerdings weiterer Untersuchungen. In der HD17-Studie konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass das Ergebnis der PET-4-Untersuchung eine prognostische Relevanz für das PFS besitzt. Deshalb könnte der Einsatz von PET-Befunden nach stadiengerechter Chemotherapie als alternativer Parameter für die Evaluation der Langzeitwirksamkeit der Therapie durchaus in Betracht gezogen werden¹⁴. Es erscheint jedoch sinnvoll, zusätzliche Risikofaktoren zur Beurteilung hinzuzuziehen, um eine noch präzisere Vorhersage des Therapieansprechens sowie eine risikoadaptierte Individualisierung der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms zu ermöglichen. Hierzu könnte auch die Berechnung des MTV in Kombination mit PET-4-Befunden gehören. Man sollte sich jedoch nicht ausschließlich darauf beschränken und weitere neue Ansätze und Biomarker wie thymus- und aktivierungsreguliertes Chemokin (TARC) oder zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) als ergänzende Faktoren in Betracht ziehen, um die Therapie für Patienten mit Hodgkin-Lymphom weiter zu personalisieren und zu optimieren⁵⁶⁻⁵⁸.

5.4 Schlussfolgerung und Limitationen

Alle angewandten Schwellenwertmethoden zeigen eine moderate prädiktive Vorhersagekraft bezüglich der PET-4-Positivität und der mmCR nach stadiengerechter Chemotherapie. Dabei konnte für die Nutzung des $SUV_{4,0}$ zur automatischen Tumorbegrenzung eine geringe Überlegenheit im Hinblick auf die Prognosefähigkeit des Therapieansprechens festgestellt werden. Deshalb und aufgrund der besseren Robustheit und Reproduzierbarkeit in der klinischen Anwendung, z.B. im multizentrischen Studiensetting, ergibt sich die Favorisierung dieser Schwellenwertmethode gegenüber relativen Schwellenwerten zur Berechnung des MTV.

Limitierende Faktoren dieser Arbeit sind zum einen das retrospektive Studiendesign und zum anderen die große Anzahl an Patienten, die aufgrund einer fehlenden initialen PET/CT-Untersuchung exkludiert werden mussten. Dies war für die Aufnahme in die HD17-Studie kein obligates Einschlusskriterium und gehörte zur Zeit der Durchführung der Studie noch nicht zum Standard für die Diagnose und das Staging des Hodgkin-Lymphoms. Diese Limitation könnte aber in zukünftigen Studien überwunden werden, da die PET/CT-Untersuchung sich mittlerweile als Standardmethode zur Diagnostik im klinischen Alltag etabliert hat⁵¹.

Die geringe Anzahl an PFS-Events in der untersuchten Kohorte ließ keine signifikante statistische Schlussfolgerung zum prognostischen Wert des MTV für das PFS zu, weshalb dies weiterer Untersuchungen bedarf.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass das MTV als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen geeignet ist und zur initialen Risikostratifizierung beitragen kann. Weiterhin bleibt dabei die Notwendigkeit einer Standardisierung des Messverfahrens bestehen.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Anwendung von MTV-Berechnungen in Kombination mit den PET-4-Befunden und weiteren Faktoren wie beispielsweise ctDNA und TARC einen nützlichen Einfluss auf die Prognose des Hodgkin-Lymphoms im intermediären Stadium haben kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2020/2021. 30.12.2024 2022. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Morbus%20Hodgkin/morbus%20hodgkin.html> (zuletzt abgerufen am 11.01.2026).
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.2, 2022; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: 28.07.2025).
3. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res* 2018; **78**(16): 4786–9.
4. Borchmann P. Das Hodgkin Lymphom. Bremen: UNI-MED Verlag; 2016.
5. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2020.
6. Evens AM, Parsons SK. Continuum of Care for Hodgkin Lymphoma: Impact of Modern Therapy on Postacute Morbidity and Mortality. *J Clin Oncol* 2020; **38**(35): 4131-4.
7. Borchmann PDP. German Hodgkin Study Group. 2008-2026. <https://www.ghsg.org> (zuletzt abgerufen am 11.01.2026).
8. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; **108**(12): 3786-91.
9. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G. Pathologie, 5. Auflage: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
10. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; **9**(3): 206-16.
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; **7**(11): 1630-6.
12. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**(4): 854-62.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 2.1, 2019; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: 28.07.2025).
14. Borchmann P, Plutschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; **22**(2): 223-34.
15. Engert A, Goergen H, Markova J, et al. Reduced-Intensity Chemotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the Open-Label, International,

- Randomised Phase 3 HD15 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Hemasphere* 2017; **1**(1): e5.
16. Dietlein M, Kopka K, Schmidt MC, Schicha H, Schober O, Eschner W. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. 9., aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2024.
 17. Beyer F, Heindel W, Schober O. PET-CT 37 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008.
 18. Einstein A. Zur Elektrodynamik bewegter Körper. *Annalen der Physik* 1905; **322**(10): 891-921.
 19. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; **45**(9): 1431-4.
 20. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998; **25**(10): 2046-53.
 21. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; **30**(36): 4508-14.
 22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; **32**(27): 3059-68.
 23. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; **112**(10): 3989-94.
 24. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; **81**(1): 20-5.
 25. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; **91**(4): 475-81.
 26. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; **25**(24): 3746-52.
 27. Nanni C, Kobe C, Baessler B, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus 4 consensus recommendations: molecular imaging and therapy in haematological tumours. *Lancet Haematol* 2023; **10**(5): e367-e81.
 28. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; **379**(9828): 1791-9.
 29. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; **390**(10114): 2790-802.

30. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017; **35**(16): 1786-94.
31. Barrington SF, Johnson PWM. (18)F-FDG PET/CT in Lymphoma: Has Imaging-Directed Personalized Medicine Become a Reality? *J Nucl Med* 2017; **58**(10): 1539-44.
32. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP(escalated) alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017; **18**(4): 454-63.
33. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014; **99**(6): 1107-13.
34. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; **374**(25): 2419-29.
35. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **363**(7): 640-52.
36. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; **50**(8): 1257-60.
37. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**(6): 1113-22.
38. Cottreau AS, Rebaud L, Trotman J, et al. Metabolic tumor volume predicts outcome in patients with advanced stage follicular lymphoma from the RELEVANCE trial. *Ann Oncol* 2024; **35**(1): 130-7.
39. Mettler J, Muller H, Voltin CA, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* 2018.
40. van Heek L, Stuka C, Kaul H, et al. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma - Data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. *BMC Cancer* 2022; **22**(1): 672.
41. Tan W, Zhang Y, Wang J, Zheng Z, Xing L, Sun X. FDG PET/CT Tumor Dissemination Characteristic Predicts the Outcome of First-Line Systemic Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Acad Radiol* 2023; **30**(12): 2904-12.
42. Song MK, Chung JS, Lee JJ, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci* 2013; **104**(12): 1656-61.
43. Cottreau AS, Hapdey S, Chartier L, et al. Baseline Total Metabolic Tumor Volume Measured with Fixed or Different Adaptive Thresholding Methods Equally Predicts Outcome in Peripheral T Cell Lymphoma. *J Nucl Med* 2017; **58**(2): 276-81.

44. Boellaard R, Buvat I, Nioche C, et al. International Benchmark for Total Metabolic Tumor Volume Measurement in Baseline (18)F-FDG PET/CT of Lymphoma Patients: A Milestone Toward Clinical Implementation. *J Nucl Med* 2024; **65**(9): 1343-8.
45. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood* 2018; **131**(1): 84-94.
46. Cottreau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood* 2018; **131**(13): 1456-63.
47. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**(9): 1735-43.
48. Moskowitz AJ, Schoder H, Gavane S, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; **130**(20): 2196-203.
49. Pinochet P, Texte E, Stamatoullas-Bastard A, Vera P, Mihailescu SD, Becker S. Prognostic value of baseline metabolic tumour volume in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 23195.
50. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One* 2015; **10**(10): e0140830.
51. van Heek L, Weindler J, Gorniak C, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume (MTV) for forecasting chemotherapy outcome in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: Data from the phase III HD17 trial. *Eur J Haematol* 2023.
52. Nioche C, Buvat, I. LifeX v6.30 MTV protocol. 2020.
53. Kuhnert G, Boellaard R, Sterzer S, et al. Impact of PET/CT image reconstruction methods and liver uptake normalization strategies on quantitative image analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**(2): 249-58.
54. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019; **37**(31): 2835-45.
55. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer* 2013; **119**(6): 1195-202.
56. Borchmann S. Liquid biopsy in Hodgkin lymphoma - moving beyond the proof of principle. *Br J Haematol* 2021; **195**(4): 493-4.
57. Alcoceba M, Garcia-Alvarez M, Chillon MC, et al. Liquid biopsy: a non-invasive approach for Hodgkin lymphoma genotyping. *Br J Haematol* 2021; **195**(4): 542-51.
58. Zijtregtop EAM, van der Strate I, Beishuizen A, et al. Biology and Clinical Applicability of Plasma Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) in Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(4).

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm HD17-Studie	25
Abbildung 2: Flussdiagramm Patientenkohorte	29
Abbildung 3: Beispielmessungen MTV	31
Abbildung 4: Histogramme der Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen berechneten MTV	36
Abbildung 5: Korrelation zwischen Schwellenwertmethoden und metabolischem Therapieansprechen im PET-4 nach Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD)	38
Abbildung 6: Korrelation zwischen Schwellenwertmethoden und mmCR nach Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD)	39

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation	14
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach GHSG	15
Tabelle 3: Deauville-Score	22
Tabelle 4: Lugano-Kriterien zur Response-Beurteilung	32
Tabelle 5: Patientencharakteristika	35
Tabelle 6: MTV-Berechnungen	37
Tabelle 7: Pearson-Korrelation der MTV-Berechnungen	37
Tabelle 8: Cox-Regression für PFS der Originaldaten der MTV	40
Tabelle 9: Cox-Regression für PFS log-transformierter MTV	41

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die folgende Publikation beruht auf den Ergebnissen der hier dargelegten Arbeit bzw. auf den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studie:

van Heek L, Weindler J, **Gorniak C**, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume (MTV) for forecasting chemotherapy outcome in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: Data from the phase III HD17 trial. *Eur J Haematol.* 2023;111(6):881-887. doi:10.1111/ejh.14093