

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

Das metabolische Tumervolumen beim Hodgkin Lymphom und der Einfluss verschiedener PET Rekonstruktionen auf seine Bestimmung

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

vorgelegt von
Henry Tobias Knaup
aus Köln

promoviert am 19. Februar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. C. A. Kobe
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. P. J. Bröckelmann

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:

Professor Dr. med. Carsten Kobe
Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Dr. med. Jasmin Weindler
Ärztin in Weiterbildung
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.

Für die vorliegende Arbeit wurden bildgebende Untersuchungen ausgewertet, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Köln im Rahmen der klinischen Patientenversorgung durch das ärztliche und technische Personal der Klinik durchgeführt wurden. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde durch mich anhand von Kriterien identifiziert, die von Herrn Professor Kobe vorgegeben wurden. Die retrospektive Datenerhebung (Software: syngo.via, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) erfolgte nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Kobe unter meiner Verantwortung. Die statistische Auswertung (Software: SPSS statistics, IBM, Armonk, USA) wurde von mir mit Unterstützung von Frau Dr. Weindler und Herrn Professor Kobe durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse sowie die Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgte durch mich unter beratender Begleitung von Herrn Professor Kobe. Dies gilt, sofern nicht an entsprechender Stelle anders angegeben, auch für die enthaltenen Tabellen und Abbildungen.

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 29.06.2024

Unterschrift: _____

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	7
2 EINLEITUNG	8
2.1 Hodgkin-Lymphom	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Ätiologie	9
2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	10
2.1.4 Pathologie und Klassifikation	11
2.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung	12
2.1.6 Therapie	14
2.2 Positronenemissionstomographie	16
2.2.1 Physikalische Grundlagen, Funktionsprinzip und Quantifizierung	16
2.2.2 Radiotracer [¹⁸ F]FDG	18
2.2.3 Vorteile der [¹⁸ F]FDG-PET/CT	19
2.3 Beurteilung der [¹⁸ F]FDG-PET/CT	20
2.3.1 Visuelle Auswertung	20
2.3.2 Quantitative Auswertung durch Bestimmung des metabolischen Tumervolumens	25
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3 MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Patientenauswahl und Untersuchungsprotokoll	27
3.2 Quantitative Auswertung der PET-CT	28
3.3 Statistische Auswertung	29
4 ERGEBNISSE	30
4.1 Patientencharakteristika, PET-Parameter und MTV-Ergebnisse	30
4.2 Mit der MTV4.0-Methode sind die Ergebnisse in der UHD- und OSEM-Rekonstruktion vergleichbar, während mit der MTV41%-Methode größere Unterschiede aufgetreten sind.	32

4.3	Die absoluten MTV-Differenzen zwischen der UHD- und OSEM-Rekonstruktion sind signifikant kleiner mit der MTV4.0- als mit der MTV41%-Methode.	36
4.4	Die relativen MTV-Differenzen zwischen der UHD- und OSEM-Rekonstruktion sind signifikant kleiner mit der MTV4.0- als mit der MTV41%-Methode	38
5	DISKUSSION	40
5.1	Einordnung und Ausblick	40
5.2	Limitationen	42
5.3	Schlussfolgerung	43
6	LITERATURVERZEICHNIS	44
7	ANHANG	50
7.1	Abbildungsverzeichnis	50
7.2	Tabellenverzeichnis	51
8	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	52

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
AVD	Adriamycin, Vinblastin und Dacarbazin
BreCADD	Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CT	Computertomographie
eBEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine und Prednison in dosiseskalierter Form
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDG	Fluordesoxyglucose
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	German Hodgkin Study Group
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
keV	Kilo-Elektronenvolt
LOR	line of response
MTV	Metabolisches Tumervolumen
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximisation
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free survival
PSF	Point Spread Function
SD	Standardabweichung
SUV	Standardised Uptake Value
SUV _{max}	Maximaler SUV in einem untersuchten Volumen
SUV _{mean}	Durchschnittlicher SUV in einem untersuchten Volumen
TOF	Time of flight
UHD	Ultra-high Definition
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

1 Zusammenfassung

In der onkologischen Bildgebung hat sich die [^{18}F]FDG-PET/CT insbesondere in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien zum Standard entwickelt. Dabei ist der Einsatz quantitativer Methoden wie die Berechnung des metabolischen Tumervolumens (MTV) ein vielversprechender Ansatz für die genauere Abschätzung der Prognose oder die Entwicklung von risikoadaptierten Therapiestrategien.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss verschiedener PET-Rekonstruktionsalgorithmen auf ihren potenziellen Einfluss auf die Messung des MTV hin zu untersuchen. Verwendet wurde dazu die ultra-high definition- (UHD) und ordered subset expectation maximization- (OSEM) Rekonstruktion.

Es wurden PET/CT-Datensätze von 40 Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom ausgewertet, die nach Erstdiagnose und vor Erstlinien-Therapie mittels [^{18}F]FDG-PET/CT untersucht wurden. In allen PET/CT-Untersuchungen wurde in der UHD- und in der OSEM-Rekonstruktion das MTV zunächst automatisch segmentiert und bei Bedarf manuell angepasst. Dabei wurde zum einen eine relative Schwelle von 41% des lokalen SUV_{max} (MTV41%), zum anderen eine absolute Schwelle mit einem SUV von 4,0 (MTV4.0) verwendet. Anschließend wurden die absoluten und relativen Differenzen von MTV4.0 und MTV41% in der UHD- und OSEM-Rekonstruktion verglichen. Die zum Erreichen einer Normalverteilung logarithmierten Daten wurden mit dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft und mit dem Differenzen-t-Test verglichen.

Der Vergleich von MTV4.0 und MTV41% zeigte geringere absolute und relative Differenzen zwischen den unterschiedlichen Rekonstruktionsalgorithmen bei Verwendung der MTV4.0-Methode. Demgegenüber zeigten sich größere Unterschiede mit der SUV41%-Methode. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der MTV-Berechnung waren bei Verwendung der MTV4.0-Methode deutlich robuster gegenüber der Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionsalgorithmen. Für die klinische Routine und multizentrische Studien erscheint das MTV4.0 damit vielversprechender.

2 Einleitung

2.1 Hodgkin-Lymphom

2.1.1 Epidemiologie

Das Hodgkin-Lymphom ist eine seltene maligne Erkrankung. In den Daten aus Deutschland aus den Jahren 2017 und 2018 wird eine Inzidenz von zwei bis drei Neuerkrankungen von 100.000 Einwohnern sowie eine Mortalität von 0,3 bis 0,5 Todesfällen von 100.000 Einwohnern angegeben.¹

In den Industrienationen tritt das Hodgkin-Lymphom häufiger auf, so ist im weltweiten Vergleich von einer Inzidenz von nur einer Neuerkrankung von 100.000 Menschen auszugehen.²

In der Altersstruktur unterscheidet sich das Hodgkin-Lymphom wesentlich von vielen anderen malignen Erkrankungen durch seine zwei Häufigkeitsgipfel. Wie bei vielen Malignomen findet sich ein Anstieg der Inzidenz nach dem 55. Lebensjahr, der größte Teil der Erkrankungen tritt jedoch zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr auf.^{3,4} Damit ist das Hodgkin-Lymphom, obwohl es bezogen auf die Gesamtbevölkerung eine seltene Erkrankung ist, in der Gruppe der jungen Erwachsenen das häufigste Lymphom sowie eines der häufigsten Malignome überhaupt.^{5,6}

2.1.2 Ätiologie

Die Ursache des Hodgkin-Lymphoms ist bisher nicht abschließend geklärt. Aufgrund der Vielzahl der diskutierten Erklärungsansätze ist auch eine multifaktorielle Genese denkbar. Bereits seit etwa 30 Jahren ist bekannt, dass die charakteristischen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen im Keimzentrum von Lymphknoten aus Zellen der B-Zellreihe verschiedener Entwicklungsstadien entstehen und der Apoptose entgehen.^{7,8}

Einer der am meisten diskutierten Einflussfaktoren ist das Epstein-Barr-Virus (EBV). Bereits 1971 konnten erstmals erhöhte EBV-Antikörpertiter bei HL-Patienten festgestellt und 1985 EBV-Antigen in Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen nachgewiesen werden.^{9,10} Für das EBV-positive Hodgkin-Lymphom besteht zudem ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstinfektion mit EBV in Form der Infektiösen Mononukleose und dem Auftreten des Hodgkin-Lymphoms.¹¹ Ein Zusammenhang mit dem EBV-negativen Hodgkin-Lymphom ist jedoch nicht festzustellen, sodass dort eine andere Ursache zu diskutieren ist.¹¹ Gegen eine monokausale Genese spricht auch die Durchseuchung aller weltweiten Populationen mit EBV von über 95% in den ersten Lebensjahrzehnten.¹²

Auch für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein Zusammenhang mit der Entstehung des Hodgkin-Lymphoms beschrieben.¹³

Als nicht-infektiöse Ursache des Hodgkin-Lymphom wird zum Beispiel der Zigaretten-Konsum beschrieben, aber auch eine genetische Prädisposition ist aufgrund der zum Teil familiären Häufung von Hodgkin-Lymphomen zu vermuten.^{14,15}

2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Häufig ist das erste, dem Patienten auffallende Symptom für das Hodgkin-Lymphom eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, die überwiegend zervikal lokalisiert ist.^{16,17} Die ebenfalls häufige mediastinale Lymphknotenschwellung kann zu Reizhusten, retrosternalen Schmerzen oder Dyspnoe führen.¹⁸ Selten, aber charakteristisch ist der sogenannte Alkoholschmerz mit Schmerzen in den befallenen Lymphknoten nach Alkoholkonsum.¹⁹

Die Symptom-Trias aus nicht anderweitig erklärbarem Fieber über 38° C, ausgeprägtem Nachtschweiß mit Wechsel der Nachtwäsche und ungewolltem Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von sechs Monaten tritt ebenfalls häufig auf und ist in der Ann-Arbor-Klassifikation verankert (sog. B-Symptomatik).²⁰

Auch weitere unspezifische Allgemeinsymptome wie Fatigue oder Juckreiz der Haut werden beschrieben.^{17,21}

Sind andere Organe befallen, können zudem spezifische Symptome auftreten, wie Knochenschmerzen bei ossärem Befall oder eine abdominelle Schwellung bei Befall von Milz oder Leber.¹⁸

2.1.4 Pathologie und Klassifikation

Das klassische Hodgkin-Lymphom wird durch das Vorliegen der einkernigen Hodgkin-Zellen sowie der mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen definiert, die 1898 und 1902 erstmals von D. Reed und C. Sternberg beschrieben wurden.^{22,23} Diese werden als die eigentliche maligne Zellpopulation angesehen, machen jedoch nur einen geringen Teil der Zellen aus, da sie von einer inflammatorischen Tumormikroumgebung bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Stromazellen umgeben sind.^{7,8,24} Die Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms und ihre histologischen Kriterien sind in *Tabelle 1* aufgeführt. Die Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer jeweiligen Epidemiologie, klinischen Präsentation und Histologie, sodass von unterschiedlichen Krankheitsentitäten auszugehen ist; in der Therapie hat der Subtyp jedoch keine Konsequenz.^{25,26}

Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom ist die deutlich seltenere Variante und macht nur ca. 5 % aller Hodgkin-Lymphome aus.²⁷ Histologisch unterscheidet es sich vom klassischen Hodgkin-Lymphom durch das Fehlen der Reed-Sternberg-Zellen und Auftreten der sogenannten L&H-Zellen, auch Popcorn-Zellen genannt.^{26,28} Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom zeigt im Vergleich oft ein weniger aggressives Wachstum, sodass in frühen Stadien eine weniger intensive Therapie gewählt werden kann.^{25,27}

Tabelle 1: Subtypen und histologische Merkmale des klassischen Hodgkin-Lymphoms gemäß WHO^{26,29,30}

Subtyp	Histologische Merkmale
Nodulär-sklerosierender Typ	Noduläres Hodgkin-Gewebe umgeben von dichtem Bindegewebe
Typ der gemischten Zellularität	Zahlreiche Reed-Sternberg-Zellen mit gemischter inflammatorischer Tumormikroumgebung
Lymphozytenreicher Typ	Wenige Reed-Sternberg-Zellen mit zahlreichen Lymphozyten, aber wenigen Granulozyten
Lymphozytenarmer Typ	Retikuläre Variante mit zahlreichen bizarren Reed-Sternberg-Zellen oder Variante der diffusen Fibrose mit zellarmem Hintergrund und nur wenigen Lymphozyten

2.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung

Für die histopathologische Diagnostik sollte eine Lymphknotenbiopsie, wenn möglich auch eines ganzen Lymphknotens, oder alternativ die Biopsie eines anderen primär befallenen Organs vorliegen.²⁵ Die Diagnose sollte anschließend referenzpathologisch überprüft werden.³¹

Die weitere Diagnostik dient der präzisen Stadieneinteilung, die aufgrund der stadienbasierten Therapie des Hodgkin-Lymphoms einen hohen Stellenwert besitzt.

In der Anamnese ist insbesondere die Frage nach dem Vorliegen einer B-Symptomatik zu klären und in der körperlichen Untersuchung sollten auf einen Befall suspektae Lokalisationen dokumentiert werden. Die Labordiagnostik umfasst neben weiteren umfangreichen Untersuchungen insbesondere die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).^{25,31}

Zur Beurteilung der Befallslokalisationen wird eine Röntgenuntersuchung des Thorax, eine CT mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine [¹⁸F]FDG-PET/CT empfohlen.²⁵

Das Stadium wird anhand der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation festgelegt:

Tabelle 2: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation^{25,32}

Stadium I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder einer einzelnen extralymphatischen Lokalisation
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lokalisationen in Lymphknoten oder lokalisiert außerhalb des lymphatischen Systems auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lokalisationen in Lymphknoten oder lokalisiert außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Keine B-Symptomatik vorliegend
Zusatz B	B-Symptomatik vorliegend

Die German Hodgkin Study Group (GHSg) hat zudem vier Risikofaktoren definiert, die zusammen mit dem Ann Arbor-Stadium die Einteilung der Patienten in Risikogruppen ermöglichen.^{25,31}

- Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen
- Hohe BSG: ohne B-Symptomatik ≥ 50 mm bzw. mit B-Symptomatik ≥ 30 mm in der ersten Stunde
- Großer Mediastinaltumor: mindestens ein Drittel des maximalen Thorax-Querdurchmessers
- Extranodaler Befall: Ausbreitung des Lymphomgewebes über das lymphatische Gewebe hinaus

Die frühen Stadien umfassen Ann Arbor I A und B sowie II A und B, sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen.²⁵

Die mittleren Stadien umfassen Ann Arbor I A und B sowie II A mit mindestens einem Risikofaktor sowie Ann Arbor II B in Kombination mit hoher BSG und/oder ≥ 3 Lymphknotenarealen.²⁵

Die fortgeschrittenen Stadien umfassen Ann Arbor II B in Kombination mit großem Mediastinaltumor und/oder extranodalem Befall sowie Ann Arbor III und IV jeweils A und B.²⁵

2.1.6 Therapie

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms erfolgt in Deutschland stadienabhängig anhand der Risikogruppen der GHSG und ist bei Erstdiagnose fast immer kurativ intendiert. Eingesetzt werden sowohl Chemo- als auch Radiotherapie.³¹

In frühen Stadien wird eine Kombinationstherapie aus zwei Zyklen ABVD und einer involved site-Radiatio mit 20 Gy empfohlen.²⁵ Diese zeigt auch langfristig eine hohe Tumorkontrolle bei relativ geringer Toxizität.³³ Versuche die Toxizität zu verringern, indem auf einzelne Chemotherapeutika verzichtet wurde, waren ebenso wenig erfolgreich wie ein Weglassen der Bestrahlung, da sich ein schlechteres PFS bzw. eine höhere Rezidivrate zeigte.^{34,35}

In mittleren Stadien wird zunächst die systemische Therapie mit vier Zyklen Chemotherapie empfohlen.²⁵ Das Therapieregime der ersten Wahl ist die Kombination aus zwei Zyklen eBEACOPP und zwei Zyklen ABVD mit anschließendem Restaging mittels PET/CT und nur im Falle PET-positiver Tumorreste eine konsolidierende involved-site Radiatio, da diese Chemotherapie hinsichtlich der Tumorkontrolle überlegen ist und zudem der Verzicht auf die Bestrahlung keinen Wirkungsverlust zur Folge hat.^{36,37} Alternativ kann auch weiterhin eine weniger intensive Therapie mit vier Zyklen ABVD mit anschließender konsolidierender Radiotherapie erfolgen.²⁵

In fortgeschrittenen Stadien werden sowohl Chemo- als auch Radiotherapie PET-adaptiert eingesetzt. Alle Patienten erhalten zunächst zwei Zyklen eBEACOPP und ein anschließendes Interim-PET/CT. PET-negative Patienten sollen anschließend nur zwei weitere Zyklen erhalten, PET-positive Patienten sollen dagegen vier weitere Zyklen und abhängig vom Ergebnis der PET/CT nach Abschluss der Chemotherapie ggfs. eine lokale Strahlentherapie erhalten.²⁵ Diese PET-adaptierte Therapie zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben.³⁸

Die Ergebnisse der Interimanalyse der HD21-Studie der GHSG sind bisher noch nicht in der Leitlinie verankert. Diese zeigen die Nichtunterlegenheit von BreCADD (Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason) gegenüber eBEACOPP mit einem Progression-free-survival von 94,9 % in drei Jahren bei jedoch geringerer Nebenwirkungsrate.³⁹

Patienten ab dem 61. Lebensjahr sollten aufgrund der erhöhten Toxizität keine Therapie mit eBEACOPP erhalten. Es wird stattdessen eine stadienadaptierte Therapie mit zwei Zyklen ABVD und gegebenenfalls bis zu vier Zyklen AVD oder eine Kombination aus Brentuximab

und AVD empfohlen. Anschließend kann eine stadien- und PET-adaptierte Radiotherapie erfolgen.^{25,31}

Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom hat insbesondere im Stadium IA eine sehr gute Prognose und kann in diesem Fall mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt werden.³¹ Alle weiteren Stadien werden analog zu den anderen histologischen Subtypen therapiert.³¹

Die moderne Behandlung mit Chemo- und Strahlentherapie ist sehr wirksam und häufig kann damit eine Kuration des Hodgkin-Lymphoms erreicht werden, was sich beispielsweise in einer relativen Überlebensrate nach fünf Jahren von 91% bei Männern und 81% bei Frauen ausdrückt.¹ Die intensive Therapie kann jedoch auch Sekundärneoplasien induzieren und toxische Spätschäden an Herz, Lunge, Gonaden oder Schilddrüse sowie Fatigue auslösen, die im langfristigen Verlauf einen relevanten Anteil an der erhöhten Mortalität ausmachen.²⁵

2.2 Positronenemissionstomographie

2.2.1 Physikalische Grundlagen, Funktionsprinzip und Quantifizierung

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) werden zur Bildgebung die besonderen Eigenschaften von Radionukliden verwendet, die unter Positronenemission zerfallen.⁴⁰

Voraussetzung für die Emission eines Positrons ist ein instabiler Kern mit einem Protonenüberschuss. Zur Stabilisierung des Kerns wird unter Aussendung eines Positrons und eines zur Bildgebung nicht verwendeten Neutrinos ein Proton in ein Neutron umgewandelt.⁴⁰

Das emittierte Positron verliert durch Zusammenstöße mit der umgebenden Materie in kurzer Zeit seine aus dem Protonenzerfall stammende kinetische Energie und verbindet sich im fast ruhenden Zustand mit einem Elektron.⁴⁰ Darauf folgt die Annihilation, bei der die Ruhemasse der beiden Teilchen in elektromagnetische Energie in Form von zwei hochenergetischen Photonen mit gegensätzlicher Richtung (180°) mit einer Energie von jeweils 511 keV umgewandelt wird.⁴⁰

Diese Photonen werden durch den PET-Scanner in einer Vielzahl an ringförmig angeordneten Detektoren registriert.⁴¹ Dabei kann durch die koinzidenten und gegenläufig emittierten Photonen der Ort der Annihilation bestimmt werden, da dieser im idealen Modell genau auf der Linie zwischen den beiden Detektoren liegt, von denen die beiden Photonen registriert wurden, auch line of response (LOR) genannt.⁴¹ Eine Steigerung der Genauigkeit ist durch die time of flight-Messung möglich, bei der durch den Zeitunterschied zwischen der Detektion beider Photonen eine nähere Einordnung des Orts der Annihilation auf der LOR erfolgt.⁴¹ Die Auflösung ist dabei physikalisch limitiert, da durch diese Methode der Ort der Annihilation des Positrons bestimmt wird und nicht der Ort des Zerfalls des Radionuklids, das an den Tracer gebunden ist.⁴² Zwischen beiden Orten können abhängig von der Zerfallsenergie des Radionuklids mehrere Millimeter liegen, im Falle des [^{18}F]Fluor mit niedriger Zerfallsenergie bis zu 2,4 mm.⁴²

Alle durch den Detektorring registrierten Ereignisse werden in einem Sinogramm dokumentiert.⁴² Aus den so erfassten Rohdaten wird mittels sogenannter iterativer Rekonstruktion der PET-Datensatz zur Befundung erstellt.⁴²

Da die Messungen unter anderem durch Streuung oder Schwächung der Photonen im untersuchten Gewebe oder zufällige Koinzidenzen beeinflusst werden, erfolgen zusätzliche Korrekturen. Die Schwächung der Photonen ist abhängig vom umgebenden Gewebe und wird in kombinierten PET/CT-Scannern aus dem CT-Datensatz ermittelt, der auch der anatomischen Zuordnung der Nuklidverteilung dient.^{41,42}

Es bestehen vielfältige Möglichkeiten die Rekonstruktion anzupassen, die sich je nach Gerätehersteller und Zentrum, das die Geräte einsetzt, unterscheiden. So werden am PET/CT-Scanner der Uniklinik Köln, einem Biograph mCT 128 Flow-Edge PET/CT-System von SIEMENS, standardmäßig zwei Rekonstruktionen für den klinischen Alltag verwendet: eine ordered subset expectation maximization-Rekonstruktion (OSEM) und eine modernere ultra-high definition-Rekonstruktion (UHD), die zusätzlich zur herkömmlichen iterativen Rekonstruktion die Laufzeitberechnung der Annihilationsstrahlung (time-of-flight, TOF) und eine Modellierung von Phänomenen, die die Auflösung einschränken (point-spread-function, PSF), einbezieht.^{43,44}

In Folge der Vielzahl an verwendeten Rekonstruktionsalgorithmen strebt eine Initiative der europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) eine Standardisierung an.⁴⁵

Bei der Rekonstruktion wird jedem Voxel des Untersuchungsvolumens eine Aktivitätskonzentration zugeordnet. Diese wird auf die applizierte und auf den Messzeitpunkt korrigierte Aktivität sowie auf das Körpergewicht des Patienten bezogen und damit normiert.⁴² Der resultierende Wert ist der Standardised Uptake Value (SUV), der eine vergleichbare Größe darstellt, die zur Befundung und Quantifizierung beitragen kann.^{41,42}

Zur Beschreibung eines untersuchten Volumens (z. B. einem Lymphknoten mit Lymphombefall) können verschiedene Parameter herangezogen werden, wie beispielsweise der maximale (SUV_{max}) oder durchschnittliche (SUV_{mean}) SUV-Wert.^{45,46}

2.2.2 Radiotracer [¹⁸F]FDG

Radiotracer sind nuklearmedizinische Untersuchungssubstanzen, die aus zwei Komponenten bestehen: Zum einen aus einem Pharmakon mit einer bekannten biologischen Funktion, das an eine Zielstruktur bindet oder in der Zielstruktur metabolisiert wird, sowie einem Radionuklid, dessen Zerfall die Detektion und Lokalisation ermöglicht.⁴¹

Viele Tumorzellen haben einen deutlich gesteigerten Glucosebedarf im Vergleich zu gesundem Gewebe, da sie auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung ihren Energiebedarf mittels der ineffizienteren Glucolyse decken.⁴⁷ Dieses Phänomen wird auch Warburg-Effekt genannt.⁴⁸ Für Hodgkin-Lymphome ist ein solcher gesteigerter Glucoseverbrauch typisch.⁴⁷

Der verwendete Radiotracer für die Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms ist [¹⁸F]Fluordesoxyglucose (FDG).²⁵ [¹⁸F]FDG ist ein Glucoseanalogon, bei dem eine Hydroxygruppe durch ein [¹⁸F]Fluoratom ersetzt wurde.⁴⁹ [¹⁸F]FDG wird genau wie Glucose mithilfe von Glucosetransportern durch die Zellmembran in die Zelle aufgenommen und durch Hexokinasen phosphoryliert, wobei [¹⁸F]FDG-6-Phosphat entsteht.⁵⁰ Dieses kann durch die weiteren Enzyme des Glucosestoffwechsels nicht metabolisiert werden und akkumuliert in der Zelle.⁵⁰ In Folge dessen kann mit der [¹⁸F]FDG-PET/CT die Glucoseaufnahme gemessen werden.⁵¹

2.2.3 Vorteile der [¹⁸F]FDG-PET/CT

Die Durchführung einer [¹⁸F]FDG-PET/CT wird aufgrund ihres zusätzlichen Nutzens seit Januar 2019 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) für das initiale Staging des Hodgkin-Lymphoms empfohlen und kann damit auch für Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen angeboten werden, wodurch die Untersuchung auch außerhalb von Studien für alle Patienten verfügbar geworden ist.⁵² Diese Empfehlung beruht auf der Möglichkeit mit der [¹⁸F]FDG-PET/CT einen Knochenmarksbefall des Hodgkin-Lymphoms besser beurteilen zu können, als mit der Knochenmarkbiopsie.⁵³ Weil mit der Knochenmarkbiopsie im Gegensatz zur [¹⁸F]FDG-PET/CT nur das Knochenmark in Position der Biopsie, üblicherweise am Beckenkamm, beurteilt werden kann, ist davon auszugehen, dass dadurch die Häufigkeit eines Knochenmarkbefalls deutlich unterschätzt wird (Beispiele für Lymphombefall in *Abbildung 1-3*, insbesondere auch *Abbildung 3* als Beispiel für einen fokalen Knochenmarkbefall außerhalb der üblichen Lokalisation der Knochenmarkbiopsie).⁵⁴ Die [¹⁸F]FDG-PET/CT zum initialen Staging zeigt einen negativen prädiktiven Wert für einen Knochenmarkbefall von 99,9% und kann somit zu dessen sicheren Ausschluss herangezogen werden.^{53,54} Damit kann auf eine zusätzliche invasive Diagnostik verzichtet werden.²⁵

Die [¹⁸F]FDG-PET/CT ist auch der alleinigen CT überlegen, da mit ihr nicht nur eine morphologische, sondern auch funktionelle bzw. metabolische Beurteilung erfolgt.⁵⁵ Das ist insbesondere zur Beurteilung des Therapieansprechens vorteilhaft, da die Auswertung des Glucosestoffwechsels Rückschlüsse auf die Restvitalität der Lymphommanifestationen erlaubt.⁵⁶ Darauf beruht das Prinzip der oben beschriebenen PET-adaptierten Therapie (*Kapitel 2.1.6*), die eine Reduktion der Behandlungsintensität erlaubt, wodurch eine geringere Rate an Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen zu erwarten ist.²⁵ Dementsprechend wurde auch der Nutzen des Interim-[¹⁸F]FDG-PET/CT durch den GBA bestätigt.⁵⁷

2.3 Beurteilung der [¹⁸F]FDG-PET/CT

2.3.1 Visuelle Auswertung

Beim Initialstaging des Hodgkin-Lymphoms ist das Ziel die Identifikation aller befallenen lymphatischen und extralymphatischen Organe zur Festlegung des Stadiums nach Ann-Arbor-Klassifikation, wie in *Tabelle 2* beschrieben.³² Mit der [¹⁸F]FDG-PET/CT können die Lymphommanifestationen aufgrund der üblicherweise intensiven Glucoseaufnahme meist leicht identifiziert werden.⁴⁷ (s. *Abbildung 1*)

In Zusammenschau mit der kontrastmittelgestützten CT lassen sich zudem drei der vier Risikofaktoren identifizieren: der Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen, der große Mediastinaltumor mit einer Ausdehnung von mindestens einem Drittel des maximalen Thorax-Querdurchmessers sowie der extranodale Befall mit Ausbreitung des Lymphomgewebes über das lymphatische Gewebe hinaus. Dieser ist dabei anhand der PET/CT von einem Ann-Arbor-Stadium IV mit primärem Befall eines extralymphatischen Organs abzugrenzen.²⁵ (s. *Abbildung 2 und 3*)

Die [¹⁸F]FDG-PET/CT zum Interim-Staging und nach Abschluss der Therapie wird durchgeführt, um die Frage nach dem Therapieansprechen, genauer nach dem Vorhandensein von vitalem Resttumorgewebe zu beantworten und anhand dessen über die Intensität oder Notwendigkeit weiterer Therapie zu entscheiden.²⁵ Dazu orientiert sich die Bildbeurteilung am sogenannten Deauville-Score.²⁵ (s. *Tabelle 3*) Dieser wurde während einer internationalen Konferenz in Deauville, Frankreich entwickelt, um die Response-Evaluation in Europa insbesondere in Hinblick auf internationale Multicentre-Studien zu vereinheitlichen und hat sich bis heute als ein internationaler Standard etabliert.⁵⁸⁻⁶⁰

Aktuell wird ein Deauville-Score von 1 bis 3 als komplette metabolische Remission gewertet, ein Score von 4 oder 5 als partielle Remission, sofern visuell ein geringerer Uptake im Vergleich zur Baseline-PET/CT vorliegt, sowie eine fehlende Response bei einem Score von 4 oder 5, wenn der Uptake visuell konstant bleibt.⁶¹ (s. *Abbildung 4*)

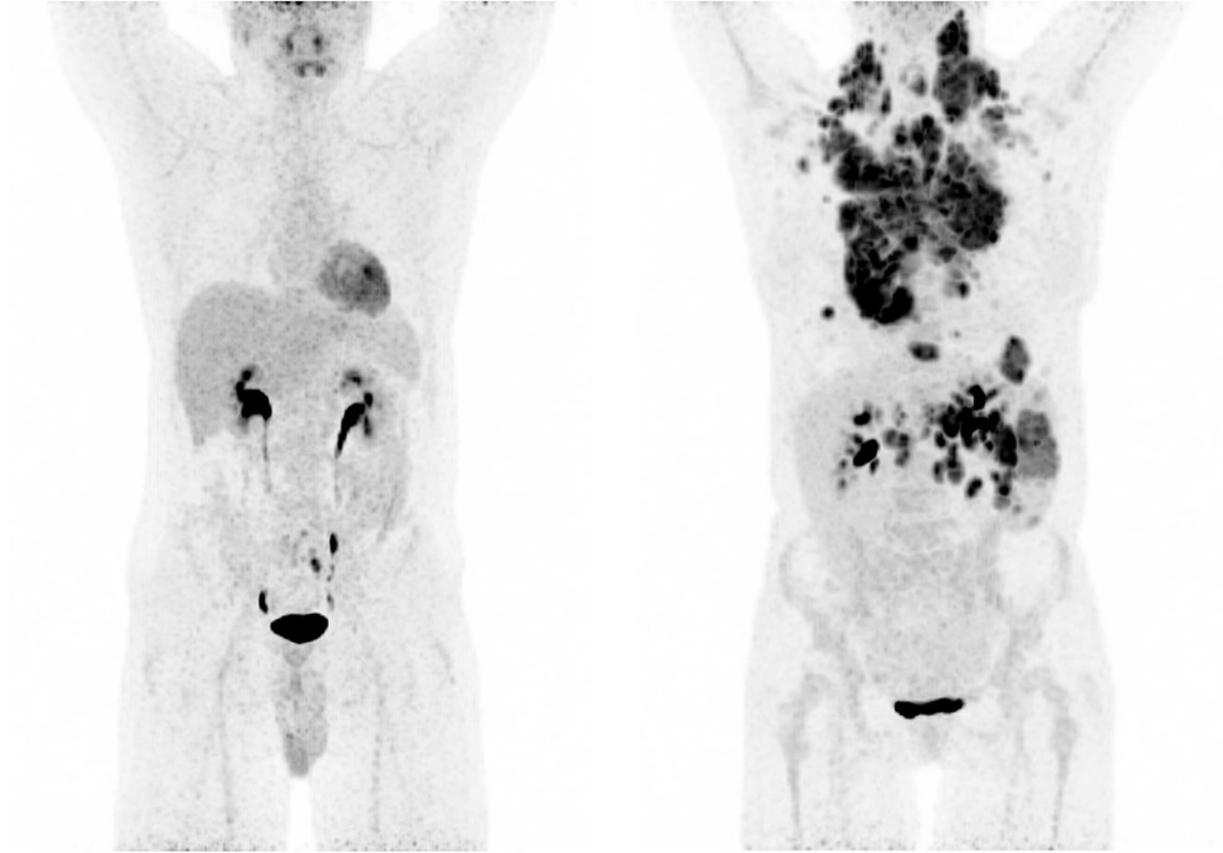


Abbildung 1: [^{18}F]FDG-PET/CT mit physiologischer Verteilung des Glucosestoffwechsels (links) und ausgedehntem Befall im Ann-Arbor-Stadium IV bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (rechts).

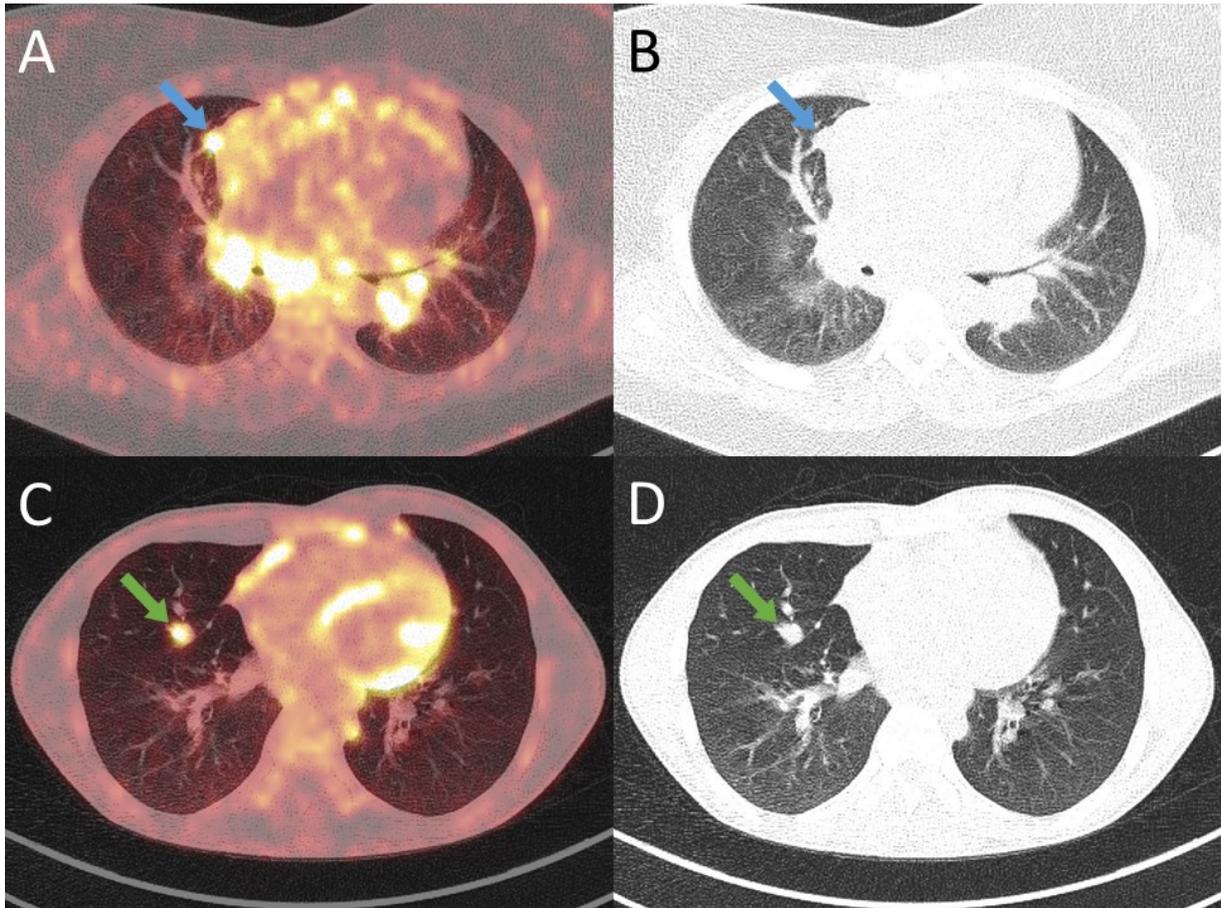


Abbildung 2: [^{18}F]FDG-PET/CT (A und C) bzw. auxiliäres CT (B und D) bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms: Extranodaler Befall mit Ausdehnung der mediastinalen Lymphommanifestationen in den rechten Lungenoberlappen (blauer Pfeil) sowie in Abgrenzung dazu primärer pulmonaler Lymphombefall ohne Bezug zu den mediastinalen Lymphommanifestationen (grüner Pfeil).

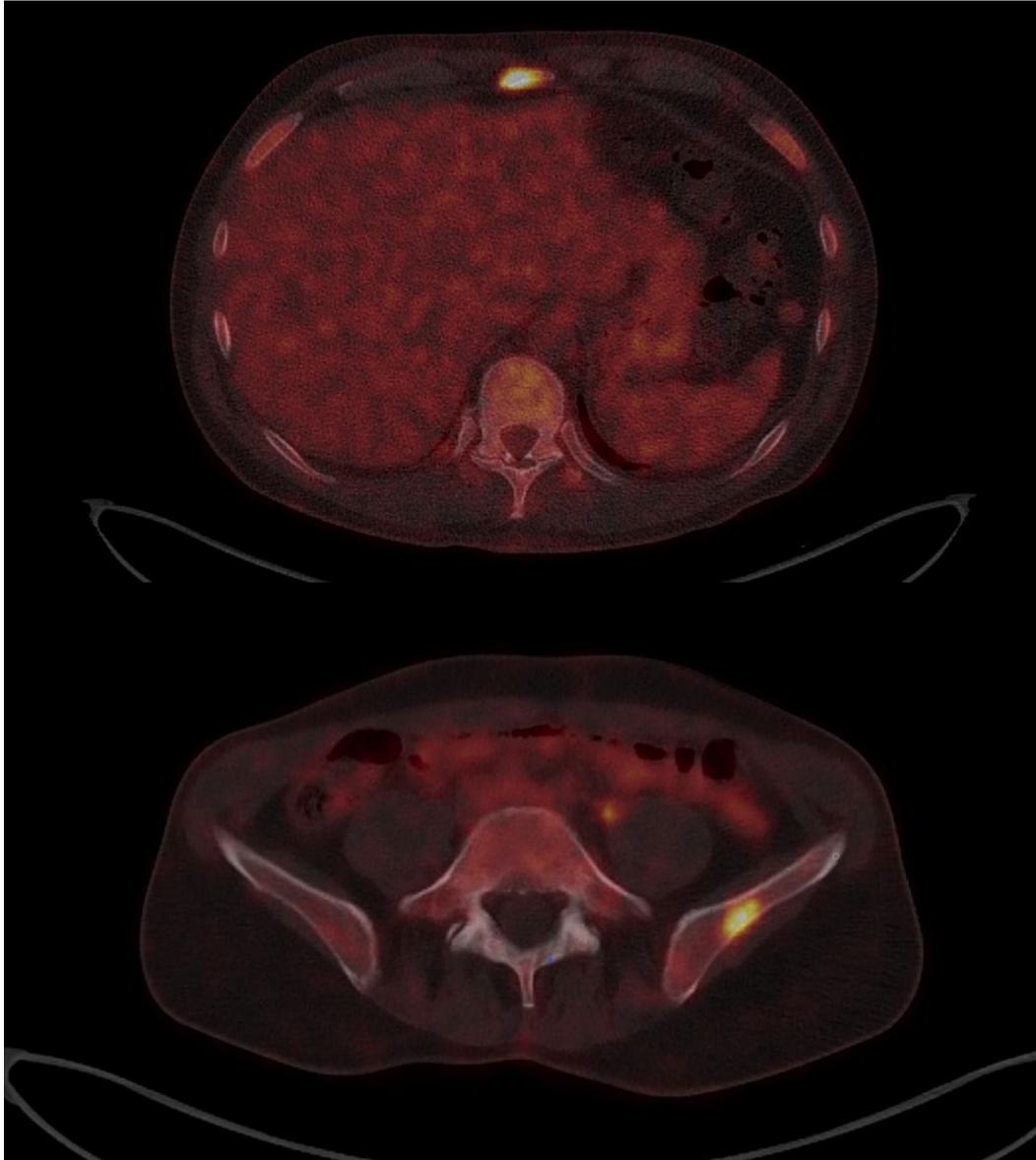


Abbildung 3: [¹⁸F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms: Ossärer Lymphombefall im Processus xiphoideus des Sternums (oben) und im linken Os ilium (unten).

Tabelle 3: Deauville-Score und Definition^{58,61}

Deauville-Score	Definition
1	Kein Uptake
2	Uptake ≤ Mediastinum
3	Uptake > Mediastinum, aber ≤ Leber
4	Moderat gesteigerter Uptake im Vergleich zur Leber
5	Deutlich gesteigerter Uptake im Vergleich zur Leber und/oder neue Läsionen

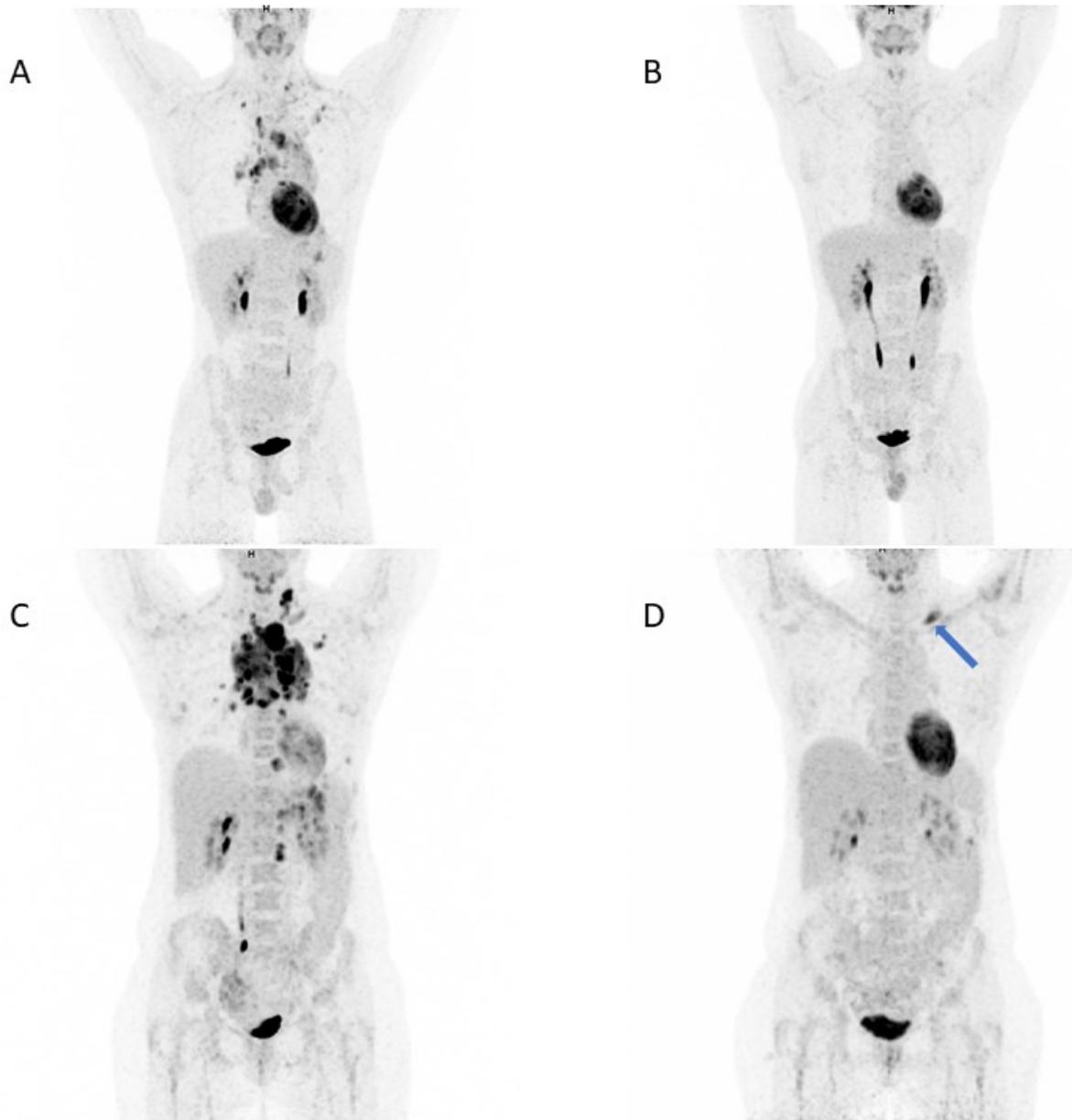


Abbildung 4: [^{18}F]FDG-PET/CT bei zwei unterschiedlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms (jeweils A und C). In (B) gutes Ansprechen auf die ersten zwei Zyklen Chemotherapie mit Uptake des Restgewebes unter mediastinalem Blutpool-Niveau (Deauville-Score 2). In (D) zwar Ansprechen auf die Chemotherapie, aber mit Uptake über Leberniveau links supraclavikulär (Deauville-Score 4, blauer Pfeil).

2.3.2 Quantitative Auswertung durch Bestimmung des metabolischen Tumorumens

Bereits seit den Anfängen der [¹⁸F]FDG-PET/CT besteht unabhängig von der Tumorentität die Idee, das Volumen des metabolisch aktiven Tumorgewebes zu bestimmen.⁶²

Das metabolische Tumorumen (MTV) umfasst dabei alle Tumoranteile, die einen gesteigerten Glucosestoffwechsel aufweisen und eine definierte Schwelle überschreiten.⁶³

Es wurden seit Einführung des MTV verschiedene Methoden entwickelt, diese Schwelle zu definieren. Die am häufigsten verwendeten Methoden sind dabei absolute Schwellen (z. B. ein SUV_{max} zwischen 2,0 und 5,0), relative Schwellen (z. B. zwischen 30 und 60% des SUV_{max} des Tumorgewebes) oder hintergrundbasierte Schwellen (z. B. SUV_{max} oder SUV_{mean} der Leber oder des mediastinalen Blutpools).⁶³ Die Berechnung des MTV erfolgt nach Festlegung der Schwelle manuell, semiautomatisch oder automatisch.^{62,64}

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Basierend auf den derzeitigen Standards erfolgt die Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms ausschließlich qualitativ anhand der befallenen Lymphknotenregionen bzw. lymphatischen und extralymphatischen Organe ohne die Ausdehnung der Lymphommanifestationen innerhalb einer Region oder eines Organs zu berücksichtigen.³² Diese wird auch für die Einteilung in die Risikogruppen der GHSG nur mittelbar in Form der Risikofaktoren wie dem großen Mediastinaltumor einbezogen.³¹

Es ist folglich denkbar, dass ein Patient jeweils einen kleinen befallenen Lymphknoten ober- und unterhalb des Zwerchfells hat (Ann Arbor III) und damit ein höheres Stadium und eine intensivere Therapie erhält als ein Patient mit einem großen Lymphknotenkonglomerat in einer einzelnen Lymphknotenregion (Ann Arbor I).

Um diesem Umstand zu begegnen, besteht die Überlegung das Tumolvolumen in die Stadieneinteilung einzubeziehen. Dazu wurden in den letzten Jahren verschiedene Studien initiiert, die das MTV als Risikofaktor untersucht haben. Dabei wurde die Messung des Baseline-MTV als aussagekräftiger prognostischer Marker identifiziert, der einen substantiellen klinischen Einfluss haben kann, wenn er für das Staging von Lymphom-Patienten eingesetzt wird.⁶⁵⁻⁶⁸

Aufgrund der großen Konsequenzen bei der Therapieplanung bestehen hohe Anforderungen an die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit für die standardisierte Nutzung des MTV in der klinischen Routine.⁶⁹ Der Umstand, dass bereits SUV-Werte durch die Rekonstruktion der PET-Daten beeinflusst werden, führt zu der Frage, inwieweit die Bildrekonstruktion die Berechnung des MTV verändert.⁷⁰ Relevante Abweichungen in der Messung des MTV durch die Nutzung verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen würden die Einführung dieser Methode in den klinischen Alltag behindern.

Um den Einfluss der PET-Rekonstruktion auf die MTV-Messung zu untersuchen, wurde in zwei unterschiedlich rekonstruierten PET-Datensätzen jeweils das MTV mit einer absoluten Schwelle sowie einer Schwelle relativ zum lokalen SUV_{max} im Lymphomgewebe gemessen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl und Untersuchungsprotokoll

Für die retrospektive Auswertung wurden 40 erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem Hodgkin-Lymphom eingeschlossen, die entsprechend der deutschen Leitlinie im Rahmen des Stagings im Zeitraum von Oktober 2020 bis Januar 2022 eine [¹⁸F]FDG-PET/CT erhielten.

Die Patienten wurden mit einem Biograph mCT 128 Flow-Edge PET/CT-System (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 128-Zeilen Spiral-CT-Komponente untersucht. Die Untersuchung erfolgte, nachdem die Patienten mindestens 6 Stunden nüchtern waren sowie mit einem geplanten Abstand zwischen Injektion des [¹⁸F]FDG und Untersuchungsbeginn von 60 Minuten.

Zur Schwächungskorrektur und anatomischen Zuordnung bei der Befundung wurde zunächst eine nicht-diagnostische, native Computertomographie mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einer maximalen Ladungsmenge von 30 mAs von der Schädelbasis bis zur Mitte der Oberschenkel durchgeführt. Anschließend erfolgte die PET-Akquisition im gleichen Untersuchungsbereich.

Die Rekonstruktion erfolgte zum einen mittels eines ordered-subset-expectation-maximisation-Algorithmus (OSEM) mit 4 Iterationen und 12 Subsets, zum anderen mittels einer Kombination aus point-spread-function (PSF) und time-of-flight-Algorithmus (TOF), auch ultra-high definition genannt (UHD), mit 3 Iterationen und 21 Subsets. Der UHD-Algorithmus wurde durch einen 2 mm Gauss-Filter in alle Richtungen und der OSEM-Algorithmus um einen 5 mm Gauss-Filter in alle Richtungen ergänzt.

3.2 Quantitative Auswertung der PET-CT

In allen PET/CT-Untersuchungen wurde in der UHD- und in der OSEM-Rekonstruktion das MTV mit der Software syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) segmentiert. Dabei wurde zum einen eine relative Schwelle von 41% des lokalen SUV_{max} (MTV41%), zum anderen eine absolute Schwelle mit einem SUV von 4,0 (MTV4.0) verwendet.

Eingeschlossen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Läsionen mit einem Volumen von mindestens 3 ml.

Alle Segmentierungen wurden um manuelle Korrekturen ergänzt, um fälschlich eingeschlossene physiologische $[^{18}F]FDG$ -Belegungen auszuschließen und fälschlich ausgeschlossene Lymphomanifestationen einzuschließen.

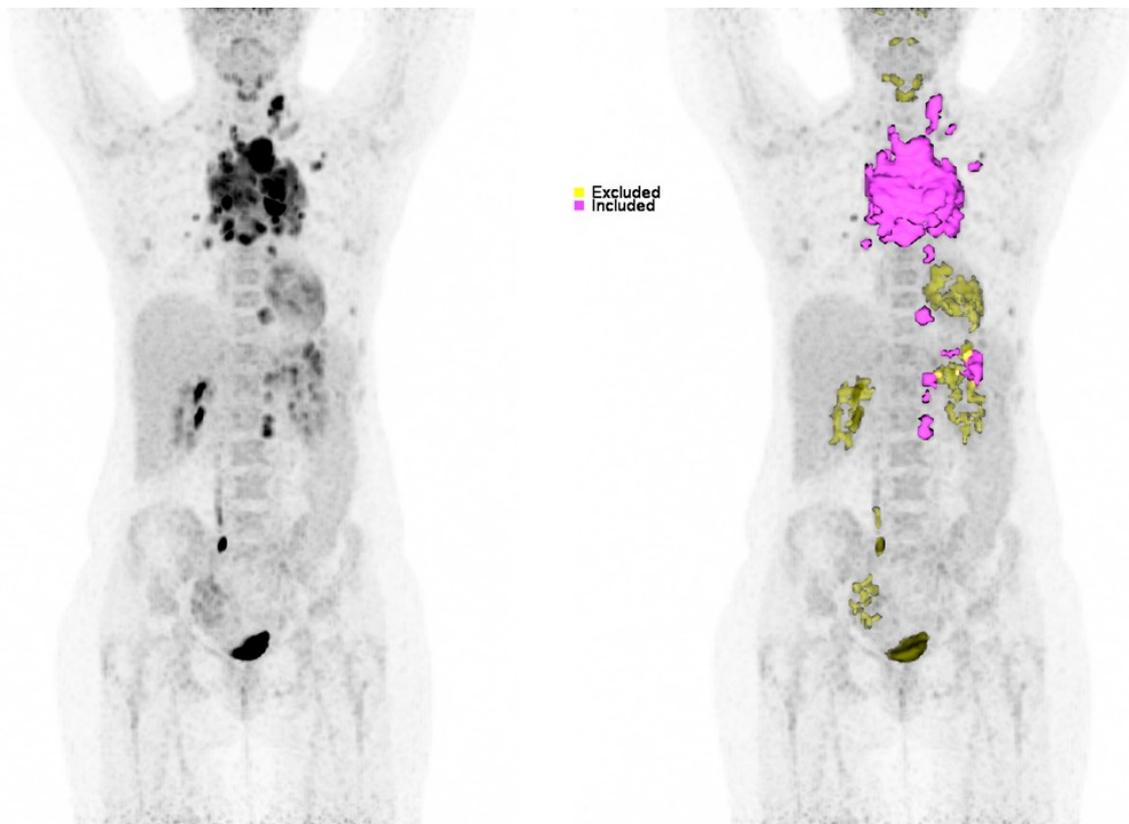


Abbildung 5: $[^{18}F]FDG$ -PET/CT zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms. Darstellung in der Software syngo.via während der Bearbeitung: in die Messung des MTV eingeschlossene Lymphommanifestationen (violett) sowie ausgeschlossene Regionen, u. a. Speicheldrüsen, Myokard, Nieren und ableitende Harnwege sowie Abschnitte des Colon sigmoideum im kleinen Becken rechts (gelb).

3.3 Statistische Auswertung

Als Software wurde für alle Auswertungen SPSS statistics (Version 28.0.1.1, IBM SPSS, Armonk, USA) verwendet.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs (Alter, Körpergewicht) wurden ebenso wie für die Untersuchungsprotokolle (Untersuchungsaktivität, Zeitintervall zwischen Applikation und Untersuchung, Blutglucosespiegel) und die ermittelten Differenzen (MTV41% und MTV4.0, jeweils in UHD und OSEM-Rekonstruktion) grundlegende deskriptive Statistiken (Median, Minimum, Maximum, Durchschnitt, Standardabweichung) erhoben.

Für die statistische Auswertung wurde zunächst die absolute Differenz zwischen dem MTV in der OSEM und der UHD-Rekonstruktion berechnet. Für die relative Differenz zwischen UHD und OSEM-Rekonstruktion wurde der Quotient aus UHD/OSEM gebildet und auf 100% bezogen. Anschließend wurden sowohl die absolute als auch die relative Differenz logarithmiert. Die logarithmierten Daten wurden mit dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft und mit dem Differenzen-t-Test verglichen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde in diesem Zusammenhang als statistisch signifikant gewertet.

Alle Berechnungen erfolgten separat für die MTV41%- und die MTV4.0-Methode.

Die Ergebnisse (MTV-Werte, absolute und relative Differenzen sowie logarithmierte absolute und relative Differenzen) wurden zusätzlich in Form von Boxplot-Diagrammen jeweils für die MTV41%- und die MTV4.0-Methode graphisch einander gegenübergestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika, PET-Parameter und MTV-Ergebnisse

Insgesamt wurden die PET-Datensätze von 40 Patienten (14 weiblich, 26 männlich) ausgewertet. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 41 Jahre (zwischen 19 und 88 Jahre) und das durchschnittliche Gewicht 75,6 (\pm 16,9) kg.

Von den 40 Patienten waren 3 Patienten im Stadium I nach Ann-Arbor, 18 im Stadium II, 9 im Stadium III und 10 im Stadium IV.

Zum Zeitpunkt der Applikation des Tracers [^{18}F]FDG wurde ein durchschnittlicher Blutzuckerspiegel von 86,8 mg/dl mit einer Standardabweichung von 13 mg/dl gemessen.

Die Bildakquisition erfolgte durchschnittlich 69 (\pm 13) min nach Applikation von durchschnittlich 239,3 (\pm 42,5) MBq [^{18}F]FDG.

Die Patientencharakteristika, PET-Parameter und MTV-Ergebnisse werden in *Tabelle 4* dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika, PET-Parameter und Messwerte

Das metabolische Tumolvolumen (MTV) wurde mit einer absoluten Schwelle mit einem SUV von 4,0 (SUV4.0) und einer relativen Schwelle von 41% des lokalen SUV_{max} (SUV41%) gemessen. Die Messungen wurden in der ordered subset expectation maximization-Rekonstruktion (OSEM) und in der ultra-high definition-Rekonstruktion (UHD) vorgenommen. Verwendete Einheiten: Kilogramm (kg), Megabecquerel (MBq), Milliliter (ml) und Milligramm/Deziliter (mg/dl).

Patienten (n=40)		Durchschnitt ± Standardabweichung (SD)
Weiblich		14
Männlich		26
Gewicht, kg		75,6 ± 16,9
Alter, Jahre		41 ± 18,4
PET-Parameter		Durchschnitt ± Standardabweichung
Zeit bis zur Untersuchung, Minuten		69 ± 13
[¹⁸ F]FDG-Aktivität, MBq		239,3 ± 42,5
Blutglucosespiegel, mg/dl		86,8 ± 13
Ann-Arbor-Stadium		Patientenzahl
I		3
II		18
III		9
IV		10
MTV-Methode	PET-Rekonstruktion	Durchschnitt ± SD / Median
MTV4.0, ml	OSEM	210 ± 316 / 101
	UHD	216 ± 316 / 109
MTV41%, ml	OSEM	171 ± 253 / 78
	UHD	124 ± 239 / 54

4.2 Mit der MTV4.0-Methode sind die Ergebnisse in der UHD- und OSEM-Rekonstruktion vergleichbar, während mit der MTV41%-Methode größere Unterschiede aufgetreten sind.

In *Abbildung 6 und 7* ist bereits visuell nachzuvollziehen, dass die erfassten Tumoranteile mit der MTV4.0-Methode in beiden Rekonstruktionen deutlich ähnlicher sind als mit der MTV41%-Methode.

Die Verteilung der gemessenen metabolischen Tumorumfänge ist in *Abbildung 8* graphisch in Form von Boxplot-Diagrammen dargestellt. Die durchschnittlichen Messwerte und Standardabweichungen sowie der jeweilige Median finden sich zusätzlich in *Tabelle 4*.

Bei der Berechnung mit der MTV4.0-Methode ergab sich mit durchschnittlich 210 (\pm 316) ml in der OSEM-Rekonstruktion und 216 (\pm 316) ml in der UHD-Rekonstruktion sowie einem Median von 101 ml bzw. 109 ml ein sehr ähnliches metabolisches Tumorumfang. Demgegenüber führte die MTV41%-Methode mit durchschnittlich 171 (\pm 253) ml in der OSEM-Rekonstruktion und 124 (\pm 239) ml in der UHD-Rekonstruktion sowie im Median 78 ml bzw. 54 ml zu größeren Unterschieden in der MTV-Bestimmung und zu insgesamt geringeren gemessenen MTV-Werten.

Beim Vergleich fällt zudem auf, dass die Standardabweichung bei den Messungen mit der MTV4.0-Methode größer ist.

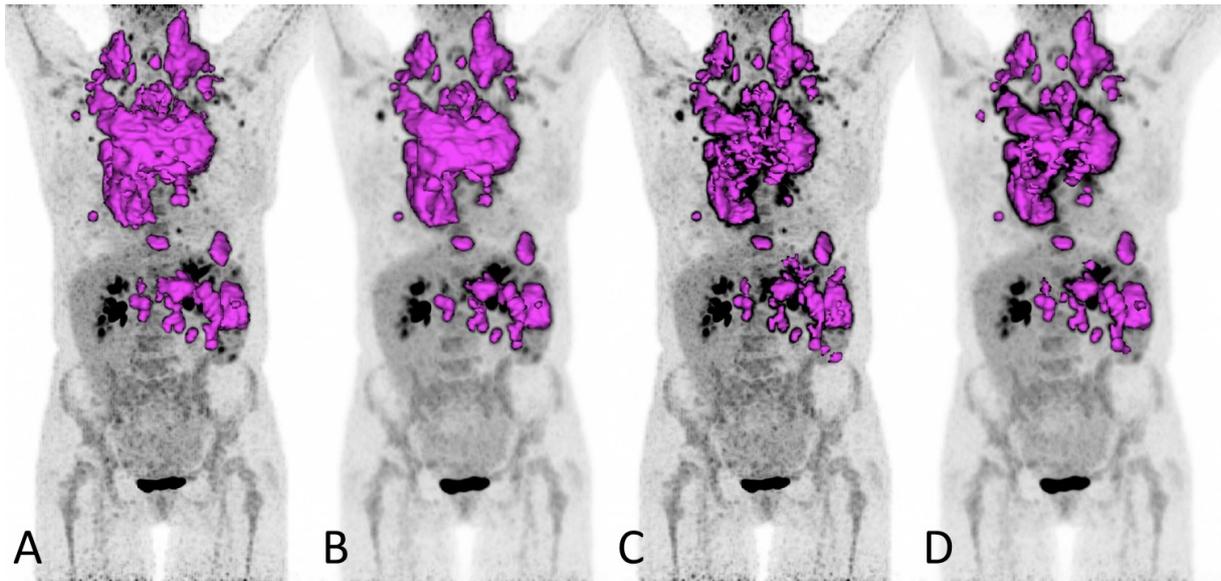


Abbildung 6: [^{18}F]FDG-PET/CT zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (Patient 15). Messung des MTV bei Verwendung verschiedener Messmethoden und Bildrekonstruktionen:

- A: MTV_{4.0} in der UHD-Rekonstruktion (MTV: 1268 ml)
- B: MTV_{4.0} in der OSEM-Rekonstruktion (MTV: 1312 ml)
- C: MTV_{41%} in der UHD-Rekonstruktion (MTV: 566 ml)
- D: MTV_{41%} in der OSEM-Rekonstruktion (MTV: 791 ml)

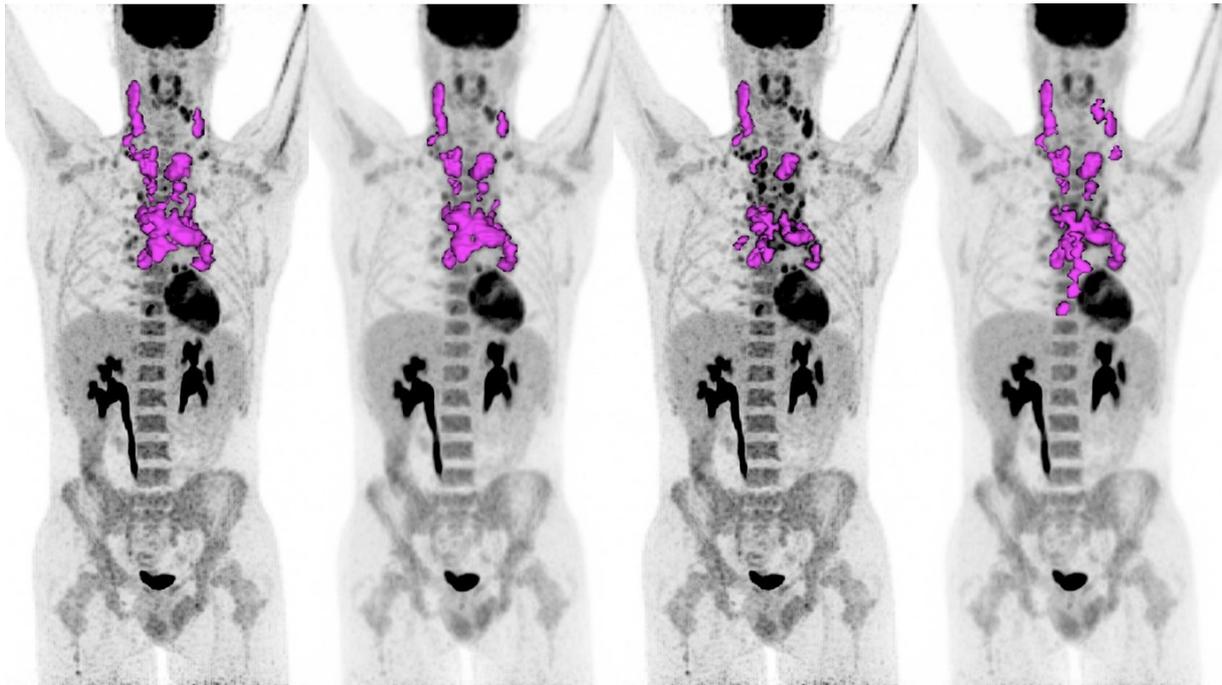


Abbildung 7: [^{18}F]FDG-PET/CT zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (Patient 13). Messung des MTV bei Verwendung verschiedener Messmethoden und Bildrekonstruktionen:

- A: MTV_{4.0} in der UHD-Rekonstruktion (MTV: 183 ml)
- B: MTV_{4.0} in der OSEM-Rekonstruktion (MTV: 176 ml)
- C: MTV_{41%} in der UHD-Rekonstruktion (MTV: 83 ml)
- D: MTV_{41%} in der OSEM-Rekonstruktion (MTV: 168 ml)

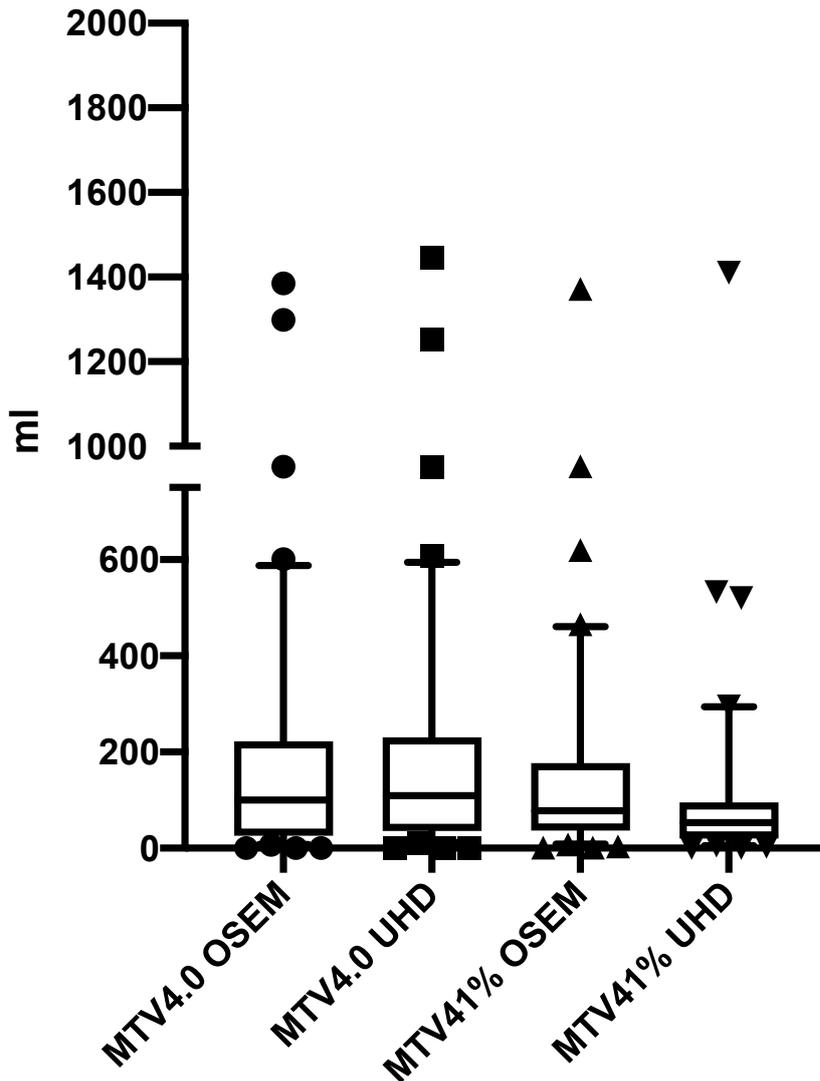


Abbildung 8: Deskriptive Auswertung des metabolischen Tumervolumens (MTV) in der ultra-high definition (UHD)- und ordered subset expectation maximization (OSEM)-Rekonstruktion mit MTV-Berechnung mittels einer absoluten Schwelle mit einem SUV von 4,0 (MTV4.0) und einer relativen Schwelle von 41% des lokalen SUV_{max} (MTV41%).

Boxplot-Diagramm mit Darstellung der Verteilung aller MTV-Werte. Beim Vergleich der UHD- und OSEM-Rekonstruktion fällt auf, dass die MTV-Werte mit der MTV4.0-Methode auf einem vergleichbaren Niveau liegen, während sich die Ergebnisse der MTV41%-Methode stärker voneinander unterscheiden und auch insgesamt geringer sind als bei der MTV4.0-Methode.⁷¹

4.3 Die absoluten MTV-Differenzen zwischen der UHD- und OSEM-Rekonstruktion sind signifikant kleiner mit der MTV4.0- als mit der MTV41%-Methode.

Die durchschnittliche absolute Differenz zwischen den metabolischen Tumorumfängen zwischen UHD- und OSEM-Rekonstruktion bei Verwendung der MTV4.0-Methode war 13 ± 15 ml (logarithmierte Differenz: 0.904 ± 0.048 ml) bzw. im Median 7 ml. Bei Nutzung der MTV41%-Methode waren die Volumenunterschiede größer und führten zu einer durchschnittlichen absoluten Differenz zwischen beiden Rekonstruktionen von 49 ± 52 ml (logarithmierte Differenz: 1.46 ± 0.519 ml) bzw. von 27 ml im Median. Beides ist auch in *Abbildung 9 A und B* dargestellt.

Bei der weiteren Analyse der normalverteilten logarithmierten absoluten Differenzen konnte nachgewiesen werden, dass diese bei Verwendung der MTV4.0-Methode signifikant kleiner sind als mit der MTV41%-Methode ($p < 0.001$).

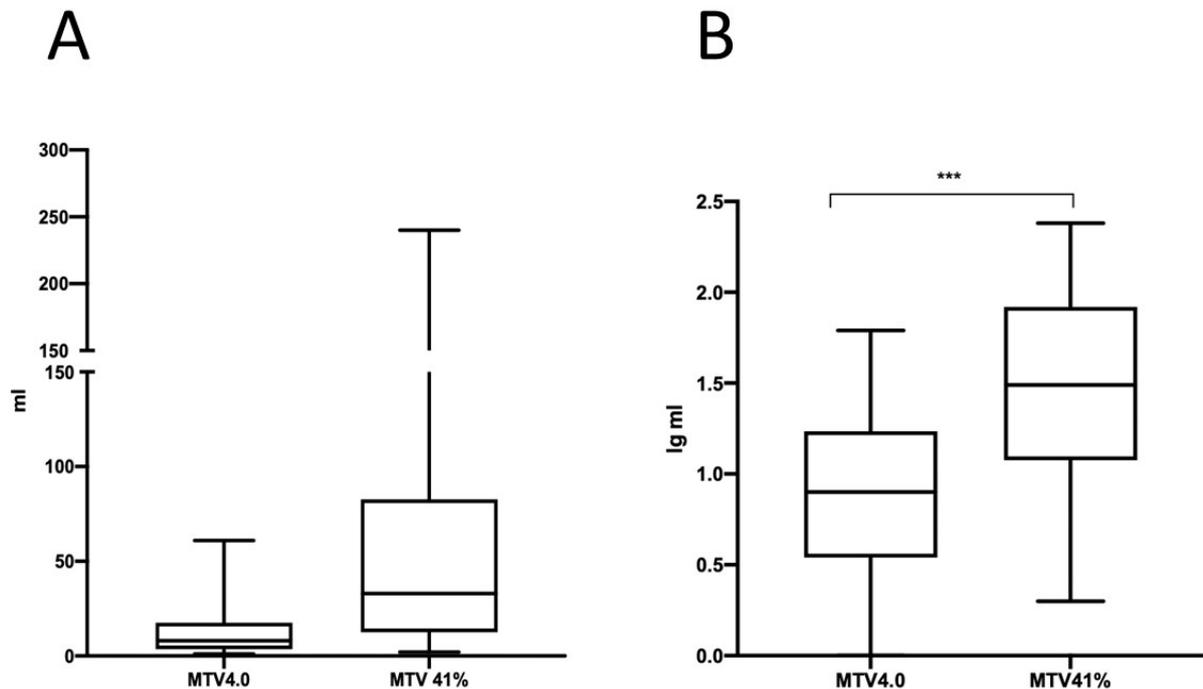


Abbildung 9: Boxplot-Diagramm mit Darstellung der absoluten (A) und logarithmierten absoluten (B) Differenzen der Messungen des metabolischen Tumervolumens (MTV) zwischen ultra-high definition (UHD)- und ordered subset expectation maximization (OSEM)-Rekonstruktion bei Verwendung der MTV4.0- und der MTV41%-Methode.

Der Vergleich der UHD- und OSEM-Rekonstruktion zeigt in (A) deutlich geringere absolute Unterschiede bei Verwendung der MTV4.0-Methode als bei der MTV41%-Methode, bei der die Daten auch weiter gestreut sind. Die logarithmierten normalverteilten Werte in (B) zeigen bei ähnlicher Streuung ebenfalls geringere Differenzen bei Einsatz der MTV4.0-Methode.⁷¹

4.4 Die relativen MTV-Differenzen zwischen der UHD- und OSEM-Rekonstruktion sind signifikant kleiner mit der MTV4.0- als mit der MTV41%-Methode

Im nächsten Schritt wurden die relativen Differenzen des MTV in der UHD- und OSEM-Rekonstruktion analysiert.

Die MTV-Werte unterschieden sich bei Verwendung der MTV4.0-Methode um $24 \pm 36 \%$ (logarithmiert: $0.884 \pm 0.56\%$) zwischen UHD- und OSEM-Rekonstruktion.

Demgegenüber zeigten die Messungen mit der MTV41%-Methode einen relativen Unterschied von $41 \pm 23\%$ (logarithmiert: $1.504 \pm 0.263 \%$) in der UHD- und OSEM-Rekonstruktion, wie auch in *Abbildung 10 A und B* dargestellt wurde.

Auch bei den normalverteilten logarithmierten relativen Differenzen konnte nachgewiesen werden, dass sich diese bei Verwendung der MTV4.0-Methode signifikant weniger unterschieden als bei der MTV41%-Methode ($p < 0.001$).

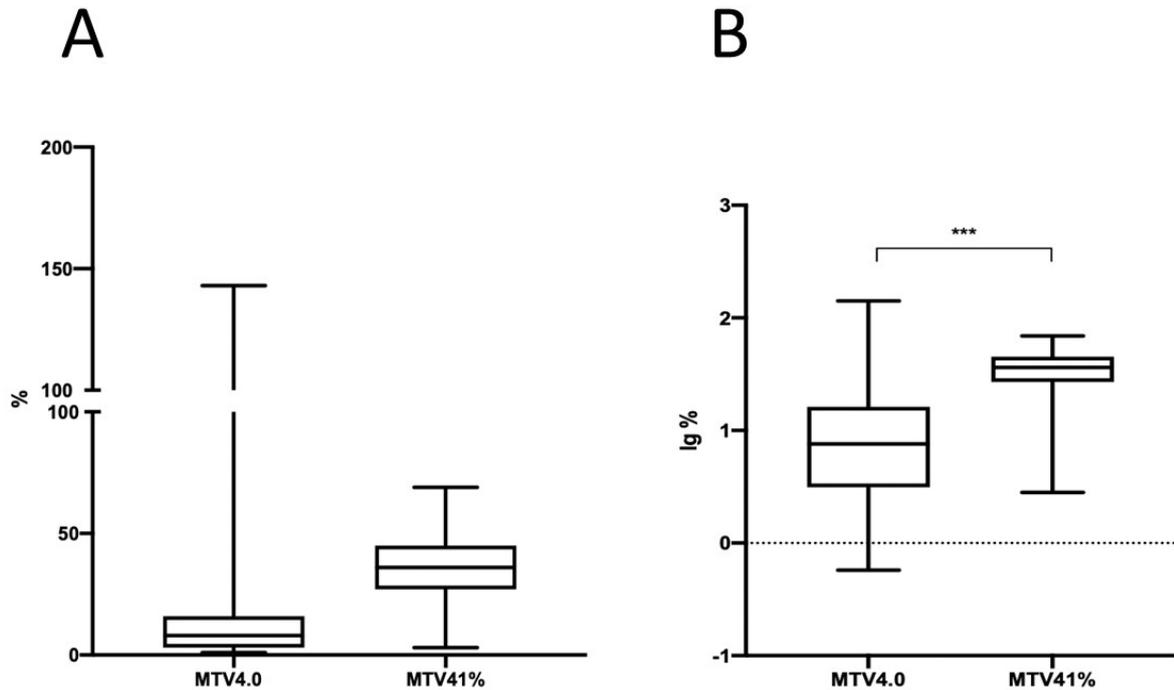


Abbildung 10: Boxplot-Diagramm mit Darstellung der relativen (A) und logarithmierten relativen (B) Differenzen der Messungen des metabolischen Tumolvolumens (MTV) zwischen ultra-high definition (UHD)- und ordered subset expectation maximization (OSEM)-Rekonstruktion bei Verwendung der MTV4.0- und der MTV41%-Methode.

Beim Vergleich der UHD- und OSEM-Rekonstruktion zeigen sich in (A) mit der MTV4.0-Methode deutlich geringere relative Unterschiede als mit der MTV41%-Methode. Nach Logarithmierung findet sich bei den nun normalverteilten Werten zwar eine größere Streuung als bei der MTV4.0-Methode, die Differenzen sind aber dennoch geringer als bei der MTV41%-Methode.⁷¹

5 Diskussion

5.1 Einordnung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der verwendeten PET-Rekonstruktion auf die Messung des metabolischen Tumervolumens untersucht. Dazu wurde in zwei unterschiedlich rekonstruierten PET-Datensätzen das MTV jeweils mit einer absoluten und einer relativen Schwelle gemessen.

Dabei zeigte sich, dass die Ergebnisse der MTV-Berechnung bei Verwendung einer absoluten Schwelle bei der MTV4.0-Methode deutlich robuster gegenüber der Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionsalgorithmen waren. Im Gegensatz dazu resultierte der Einsatz einer relativen Schwelle bei der MTV41%-Methode in signifikant größeren Abweichungen bei der MTV-Bestimmung zwischen der UHD- und der OSEM-Rekonstruktion. Zudem wurden mit der relativen Schwelle geringere metabolische Tumervolumina gemessen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die MTV4.0-Methode ein robuster und verlässlicher Ansatz für die Quantifizierung ist, der weniger empfindlich auf die Vorverarbeitung der PET-Datensätze reagiert. Dies könnte möglicherweise erklären, dass in einer Studienkohorte mit Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium mit der MTV4.0-Methode die beste Vorhersage für den Therapieerfolg möglich war, obwohl zuvor zwischen den beteiligten PET-Zentren keine Standardisierung der PET-Akquisition oder Rekonstruktion erfolgte.⁶⁵

Andere Autoren konnten den Vorteil der MTV4.0-Methode nicht bestätigen. Kanoun et al. konnten zwar ebenfalls mit dem MTV bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms den Therapieerfolg prognostizieren, die MTV4.0-Methode war dabei aber anderen Ansätzen nicht überlegen, sondern gleichwertig.⁷² Bei dieser Studie war jedoch nur ein Zentrum beteiligt und der Einfluss der PET-Rekonstruktion wurde nicht untersucht, sodass der Vorteil der MTV4.0-Methode möglicherweise insbesondere in der Robustheit gegenüber der unterschiedlichen Bildrekonstruktion liegt.

Während der Arbeit an diesem Projekt ist zudem der Eindruck entstanden, dass die MTV4.0-Methode nicht nur unabhängiger von der verwendeten PET-Rekonstruktion ist, sondern auch einfacher in der Handhabung. Dies konnte auch von Barrington et al. bestätigt werden, die verschiedene Methoden zur automatisierten MTV-Bestimmung beim großzelligen B-Zell-Lymphom untersucht haben.⁷³ Dort zeigte sich für die MTV4.0-Methode eine signifikant höhere Erfolgsquote und geringere Fehlerrate verglichen mit anderen Methoden. Dabei waren bei der Mehrzahl der Patienten keine und in den übrigen Fällen nur geringe Korrekturen notwendig,

um eine gute Schätzung des MTV vorzunehmen. Der Grund für die schlechtere Performance anderer Ansätze, wie der MTV41%-Methode, war die deutliche Unterschätzung des metabolischen Tumolvolumens. Die Unterschätzung des MTV lässt sich auch in unserer Arbeit sowohl visuell (*Abbildung 6 und 7*), als auch in den statistischen Ergebnissen wiederfinden, da insbesondere die Tumolvolumina in der UHD-Rekonstruktion mit der MTV41%-Methode deutlich geringer gemessen wurden als in der OSEM-Rekonstruktion oder mit der MTV4.0-Methode in beiden Rekonstruktionen. Letztlich findet sich damit ein weiterer Vorteil für die MTV4.0-Methode, insbesondere im klinischen Alltag jenseits kontrollierter Studienbedingungen.

Auch Ferrández et al. konnten an einer Kohorte aus 19 Patienten mit verschiedenen Lymphomen zeigen, dass die MTV-Messung nicht nur von der Methode der Messung, sondern auch vom Rekonstruktionsalgorithmus der PET-Daten abhängt.⁷⁴ Auch hier zeigte sich die MTV4.0-Methode robuster gegenüber unterschiedlichen Rekonstruktionen.

In der Arbeit wurde zusätzlich die ComBat-Harmonisierung angewendet, um nach der MTV-Messung äußere Einflüsse zu korrigieren. ComBat ist eine datenbasierte Methode, die ohne vorherige Kalibrierung der PET-Scanner bei ausreichender Datenmenge den Standort-Effekt (z. B. durch den verwendeten PET-Scanner oder das durchgeführte Untersuchungsprotokoll) schätzen und die gemessenen Daten wie SUV- oder MTV-Werte direkt korrigieren kann, ohne die Notwendigkeit einer neuen Bildrekonstruktion oder neuer Messungen.⁷⁵ Da die ComBat-Harmonisierung normalverteilte Daten voraussetzt, war der Ansatz insbesondere nach vorheriger Logarithmierung erfolgreich.

Die nachträgliche Korrektur der Messwerte bei Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionen oder PET-Scanner ist damit ein interessanter Ansatz, dennoch verweisen die Autoren auf eine geringere Genauigkeit der Ergebnisse und fordern eine Angleichung der Untersuchungsprotokolle für PET-Untersuchungen wie zum Beispiel im Rahmen der EARL-Standards der EANM sowie einen Konsens für die Messmethode des MTV.⁷⁴

Zur Etablierung eines solchen Standards kann diese Arbeit beitragen.

5.2 Limitationen

Es handelt sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs, das aus der klinischen Patientenversorgung stammt. Damit werden die Ansprüche an eine hochwertige Studie, wie ein prospektives Design mit vorher festgelegten Parametern, nicht erfüllt.

In dieser Arbeit wurde mit nur zwei Messmethoden für das MTV im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine geringere Anzahl an Methoden analysiert. Das ist vor allem darin begründet, dass mit syngo.via für diese Arbeit bewusst eine Software verwendet wurde, die in der klinischen Routine in der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln zur Befundung von PET/CT-Untersuchungen eingesetzt wird und bisher nicht auf die Verwendung komplizierterer Segmentierungsmethoden ausgelegt ist.

Alle Untersuchungen wurden mit nur einem PET-Scanner durchgeführt, sodass die Aussagen nur auf unterschiedliche Rekonstruktionen des gleichen Geräts bezogen werden können. Hier wären in Zukunft weitere Untersuchungen interessant, um die Frage zu beantworten, ob die MTV4.0-Methode auch bei Einsatz von Scannern unterschiedlicher Hersteller mit anderer Messtechnik und anderen Rekonstruktionsalgorithmen ähnlich robust ist.

Zudem wurde ein Scanner der vorherigen Generation verwendet, der noch auf der Verwendung von Photomultipliern basiert, wohingegen die aktuelle Generation mit digitalen Detektoren ausgestattet ist. Es ist zwar ein ähnliches Ergebnis zu vermuten, da bereits mit dem hier verwendeten Scanner in der modernen und höher aufgelösten UHD-Rekonstruktion ein geringeres MTV mit der MTV41%-Methode gemessen wurde, es sollten jedoch zukünftig weitere Untersuchungen erfolgen, um diese Frage zu beantworten.

Das Patientenkollektiv im untersuchten Zeitraum ist hinsichtlich des Ann-Arbor-Stadiums relativ heterogen zusammengesetzt, sodass die Aussagekraft insbesondere für das Ann-Arbor-Stadium I (n=3) limitiert ist.

5.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung bestätigt, dass die Bestimmung des metabolischen Tumorzvolumens mit einem absoluten SUV von 4,0 als Schwelle für die Segmentierung sehr robust gegenüber der vorherigen Rekonstruktion der PET-Datensätze ist. Die Methode ist damit sowohl für den Einsatz in klinischen Studien, als auch für den Einsatz in der klinischen Routine vielversprechend.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin; 2021.
2. Huang J, Pang WS, Lok V, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* 2022; **15**(1): 57.
3. Rates RS. SEER Cancer Statistics Review 1975-2002. *National Cancer Institute, Bethesda, MD seer cancer gov/csr* 1975.
4. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010; **20**(1): 30-44.
5. Singh D, Vaccarella S, Gini A, De Paula Silva N, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *Int J Cancer* 2022; **150**(12): 1941-7.
6. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; **70**(6): 443-59.
7. Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; **184**(4): 1495-505.
8. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; **91**(23): 10962-6.
9. Poppema S, van Imhoff G, Torensma R, Smit J. Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1985; **84**(3): 385-90.
10. Levine PH, Ablashi DV, Berard CW, Carbone PP, Waggoner DE, Malan L. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer* 1971; **27**(2): 416-21.
11. Hjalgrim H, Ekström Smedby K, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer research* 2007; **67**(5): 2382-8.
12. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; **1**: 375-404.
13. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; **351**(9119): 1833-9.
14. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol* 2013; **24**(9): 2245-55.

15. Kerzin-Storarr L, Faed MJ, MacGillivray JB, Smith PG. Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1983; **47**(5): 707-12.
16. Banfi A, Bonadonna G, Carnevali G, Oldini C, Salvini E. Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas. *Eur J Cancer (1965)* 1968; **4**(3): 319-24.
17. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; **361**(9361): 943-51.
18. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; **15**(2): 124-8.
19. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; **37**(2): 895-9.
20. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; **31**(11): 1860-1.
21. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, Rizzo SC, Ascari E. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; **51**(10): 1934-6.
22. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902; **10**: 133-96.
23. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilk* 1898; **19**: 21-90.
24. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019; **134**(7): 591-6.
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.2, AWMF Registernummer: 018/029 OL. 2022. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.2.pdf (zuletzt abgerufen am: 30.07.2023).
26. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; **9**(3): 206-16.
27. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. 1999.
28. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; **26**(3): 434-9.
29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon, France; 2008.

30. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; **19**(3): 317-44.
31. Fuchs M, Borchmann P, Greil R, et al. Hodgkin Lymphom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html> (zuletzt abgerufen am: 13.08.2023).
32. 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.
33. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017; **35**(18): 1999-2007.
34. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; **385**(9976): 1418-27.
35. 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.
36. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**(9): 907-13.
37. Borchmann P, Plütschow 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.
38. 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.
39. Borchmann P, Moccia AA, Greil R, et al. BRECADD IS NON-INFERIOR TO EBEACOPP IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: EFFICACY RESULTS OF THE GHSG PHASE III HD21 TRIAL. *Hematological Oncology* 2023; **41**(S2): 881-2.
40. Phelps ME. PET : physics, instrumentation, and scanners. New York: Springer; 2006.
41. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M, editors. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 8. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2017.

42. Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, editors. Medizinische Physik: Grundlagen–Bildgebung–Therapie–Technik. Berlin: Springer Spektrum; 2018.
43. Conti M, Bendriem B, Casey M, et al. First experimental results of time-of-flight reconstruction on an LSO PET scanner. *Phys Med Biol* 2005; **50**(19): 4507-26.
44. Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; **25**(7): 907-21.
45. Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; **44**(Suppl 1): 17-31.
46. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med* 2008; **49**(11): 1804-8.
47. Bensinger SJ, Christofk HR. New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Semin Cell Dev Biol* 2012; **23**(4): 352-61.
48. Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den stoffwechsel der carcinomzelle. *Naturwissenschaften* 1924; **12**(50): 1131-7.
49. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J* 2006; **2**(4): e57.
50. Croteau E, Renaud JM, Richard MA, Ruddy TD, Bénard F, deKemp RA. PET Metabolic Biomarkers for Cancer. *Biomark Cancer* 2016; **8**(Suppl 2): 61-9.
51. Ratib O, Phelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Schelbert HR. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1982; **23**(7): 577-86.
52. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen vom: 18.10.2018. Köln: BAnz AT 16.01.2019 B5. <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?2> (zuletzt abgerufen am: 07.10.2023).
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen. Berlin. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5337/2018-10-18_MVV-RL-PET_Initial-Staging_Hodgkin-Lymphome_TrG.pdf (zuletzt abgerufen am: 07.10.2023).
54. Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol* 2018; **29**(9): 1926-31.

55. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin* 2007; **46**(6): 291-301.
56. Stattaus J. Staging und Therapiemonitoring maligner Lymphome. *Radiologie up2date* 2014; **14**(02): 143-60.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht Beratungsverfahren MB Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung / Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung / Qualitätssicherungs-Maßnahmen Positronenemissionstomographie; Positronenemissionstomographie/Computertomographie beim Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen. Berlin. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7700/2021-07-15_MVV-RL_PET-HL_ZD.pdf (zuletzt abgerufen am: 07.10.2023).
58. 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.
59. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013; **54**(5): 683-90.
60. Follows GA, Ardeschna KM, Barrington SF, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; **166**(1): 34-49.
61. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; **44**(Suppl 1): 97-110.
62. Zasadny KR, Kison PV, Francis IR, Wahl RL. FDG-PET Determination of Metabolically Active Tumor Volume and Comparison with CT. *Clin Positron Imaging* 1998; **1**(2): 123-9.
63. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* 2018; **52**(1): 5-15.
64. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**(2): 328-54.
65. 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.
66. Mettler J, Müller H, Voltin CA, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* 2018; **60**(2): 207-11.
67. 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): 881-7.

68. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(7): 1142-54.
69. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; **32**(27): 3048-58.
70. 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.
71. Knaup H, Weindler J, van Heek L, et al. PET/CT Reconstruction and Its Impact on [Measures of] Metabolic Tumor Volume. *Acad Radiol* 2024; **31**(7): 3020-5.
72. 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.
73. Barrington SF, Zwezerijnen B, de Vet HCW, et al. Automated Segmentation of Baseline Metabolic Total Tumor Burden in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Which Method Is Most Successful? A Study on Behalf of the PETRA Consortium. *J Nucl Med* 2021; **62**(3): 332-7.
74. Ferrández MC, Eertink JJ, Golla SSV, et al. Combatting the effect of image reconstruction settings on lymphoma [(18)F]FDG PET metabolic tumor volume assessment using various segmentation methods. *EJNMMI Res* 2022; **12**(1): 44.
75. Orhac F, Eertink JJ, Cottureau AS, et al. A Guide to ComBat Harmonization of Imaging Biomarkers in Multicenter Studies. *J Nucl Med* 2022; **63**(2): 172-9.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT mit physiologischer Verteilung des Glucosestoffwechsels (links) und ausgedehntem Befall eines Hodgkin-Lymphoms (rechts)	21
Abbildung 2:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT und auxiliäres CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms: Extranodaler Befall im rechten Lungenoberlappen (A + B) sowie primärer pulmonaler Lymphombefall (C + D)	22
Abbildung 3:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms: Ossärer Lymphombefall im Sternum (oben) und im linken Os ilium (unten).....	23
Abbildung 4:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (A + C) und Verlaufsbildgebung nach den ersten zwei Zyklen Chemotherapie (B + D)	24
Abbildung 5:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms. Darstellung in der Software syngo.via bei Messung des MTV	28
Abbildung 6:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (Patient 15). Messung des MTV in verschiedenen Messmethoden und Bildrekonstruktionen.....	33
Abbildung 7:	[¹⁸ F]FDG-PET/CT bei Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms (Patient 13). Messung des MTV in verschiedenen Messmethoden und Bildrekonstruktionen.....	34
Abbildung 8:	Boxplot-Diagramm mit Darstellung der Verteilung aller MTV-Werte in verschiedenen Messmethoden und Bildrekonstruktionen.....	35
Abbildung 9:	Boxplot-Diagramm mit Darstellung der absoluten (A) und logarithmierten absoluten (B) Differenzen der Messungen des MTV in verschiedenen Messmethoden und Bildrekonstruktionen	37
Abbildung 10:	Boxplot-Diagramm mit Darstellung der relativen (A) und logarithmierten relativen (B) Differenzen der Messungen des MTV in verschiedenen Messmethoden und Bildrekonstruktionen	39

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Subtypen und histologische Merkmale des klassischen Hodgkin-Lymphoms gemäß WHO.....	11
Tabelle 2:	Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation	12
Tabelle 3:	Deauville-Score und Definition	23
Tabelle 4:	Patientencharakteristika, PET-Parameter und Messwerte.....	31

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teilergebnisse und die darauf basierenden statistischen Analysen, Tabellen, Abbildungen und Interpretationen sind in Form eines Manuskriptes mit dem Titel „*PET/CT Reconstruction and Its Impact on [Measures of] Metabolic Tumor Volume*“ bereits vorab am 27.12.2023 bei dem Fachjournal Academic Radiology von mir als geteiltem Erstautor und den weiteren beteiligten Koautoren veröffentlicht worden.⁷¹ (doi.org/10.1016/j.acra.2023.12.016)