

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

Das Metabolische Tumolvolumen im initialen Staging
als Prädiktor
für das Therapieansprechen
bei Patienten in frühen Stadien
des Hodgkin-Lymphoms

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

vorgelegt von
Colin Stuka
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 21. 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: Professor Dr. med. K. Hübel

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:

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

Dr. Lutz van Heek
Assistenzarzt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

Die in dieser Arbeit analysierten Bilddaten sind im Rahmen der HD16-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (*German Hodgkin Study Group*, GHSG) durch die kooperierenden hämato-onkologischen Kliniken und Schwerpunktpraxen in Deutschland sowie im europäischen Ausland akquiriert worden.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Messwerte sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Carsten Kobe von mir selbst erhoben worden.

Die Tabellen und Abbildungen sind durch mich und von Frau Helen Görden 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 2021/26) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.12.2024

Unterschrift:

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Das Hodgkin-Lymphom	9
2.1.1. Epidemiologie	9
2.1.2. Ätiologie	9
2.1.3. Symptomatik und Klinik	10
2.1.4. Pathologie und histologische Klassifikation	10
2.1.5. Diagnostik	12
2.1.6. Stadienadaptierte Therapie des Hodgkin-Lymphoms	12
2.2. Positronen-Emissions-Tomographie	15
2.2.1. Positronenzerfall	15
2.2.2. Vom Signal zum Bild	15
2.2.3. ^{18}F -FDG – radioaktiver Zucker	16
2.2.4. Fusion mit der Computertomographie	17
2.3. Rolle der ^{18}F -FDG-PET in der Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms	18
2.3.1. Metabolisches Tumervolumen und die „total lesion Glycolysis“	19
2.3.2. HD16-Studie	20
2.3.3. Zielsetzung	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Patienten	23
3.2. Berechnung des MTV und der TLG	25
3.3. Statistik	26
4. ERGEBNISSE	27
4.1. Patienten	27
4.2. MTV	29
4.3. TLG	30

4.4.	Einfluss von MTV auf die PET-2 Positivität	31
4.5.	Einfluss von TLG auf die PET-2 Positivität	32
5.	DISKUSSION	33
5.1.	MTV als prognostischer Faktor	34
5.2.	Berechnung des MTV	35
5.3.	PET-2 in der HD16-Studie	36
5.4.	Schlussfolgerung	37
6.	LITERATURVERZEICHNIS	38
7.	ANHANG	44
7.1.	Abbildungsverzeichnis	44
7.2.	Tabellenverzeichnis	44
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	45

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
AUC	Area under the curve
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin (=Oncovin®), Procarbazin und Prednison
CT	Computertomographie
DS	Deauville-Score
EANM	European Association of Nuclear Medicine
eBEACOPP	Chemotherapie mit eskalierten Dosierungen von Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin (=Oncovin®), Procarbazin und Prednison
EBV	Epstein-Barr-Virus
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose
FFP	Freedom from Progression
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (<i>German Hodgkin Study Group</i>)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
IPS	International Prognostic Score
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
MTV	Metabolisches Tumolvolumen

MTV _{2,5}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem absoluten Cut-off SUV 2,5
MTV _{4,0}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem absoluten Cut-off SUV 4,0
MTV _{41%}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem relativen Cut-off 41% vom SUV _{max}
MTV _{Lmax}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem Cut-off SUV _{max} der Leberhintergrundaktivität
MTV _{Lmean}	Metabolisches Tumolvolumen berechnet mit dem Cut-off SUV _{mean} der Leberhintergrundaktivität
NLPHL	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (<i>nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i>)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-2	Positronen-Emissions-Tomographie nach zwei Zyklen Chemotherapie mit dem eBEACOPP Regime
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SERI	Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation
SUV	Standardisierter Aufnahmewert (<i>standardized uptake value</i>)
SUV _{max}	Maximaler standardisierter Aufnahmewert
SUV _{mean}	Mittlerer standardisierter Aufnahmewert
VOI	Volume-of-Interest

1 Zusammenfassung

Die 18F-Fluordesoxyglukose (FDG) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) spielt eine entscheidende Rolle bei der Stadieneinteilung und der Beurteilung des Therapieansprechens bei Lymphompatienten. Die Studie konzentrierte sich darauf, die Vorhersagerelevanz des metabolischen Tumolvolumens (MTV) und der "total lesion glycolysis" (TLG) bei Patienten mit einem frühen Stadium eines Hodgkin-Lymphoms zu untersuchen, die innerhalb der HD16-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe behandelt wurden.

Für die Analyse wurden das MTV und die TLG anhand der FDG-PET/CT-Bilder von 107 Patienten aus der HD16-Studie im initialen Staging (vor Therapiebeginn) und im PET-2 (nach Chemotherapie) bestimmt. Drei verschiedene Schwellenwertmethoden (SUV4.0, SUV41% und SUV140%L) wurden angewendet, um die prognostische Bedeutung dieser Parameter auf das Vorliegen eines Therapieansprechens im Sinne von PET-Negativität nach 2 Zyklen Chemotherapie zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen den MTV- und TLG-Berechnungen mittels aller drei Schwellenwertmethoden und dem PET-Ansprechen nach 2 Zyklen Chemotherapie. Die besten Vorhersageergebnisse wurden dabei mit einem festen Schwellenwert von SUV4.0 für die Berechnung von MTV und TLG erzielt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sowohl das MTV als auch die TLG im initialen Staging eine prognostische Relevanz hinsichtlich der Vorhersage des Therapieansprechens auf zwei Zyklen der ABVD- beim Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien haben. Insbesondere die Verwendung eines festen Schwellenwerts von SUV4.0 für die Berechnung von MTV und TLG zeigt vielversprechende Ergebnisse.

2 Einleitung

2.1 Das Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin Lymphom zählt in den Industrienationen zu den häufigsten Krebserkrankungen im jungen erwachsenen Alter und ist die am häufigsten auftretende hämatonkologische Erkrankung im Alter zwischen 25 und 30 Jahren [7, 20]. In den letzten 50 Jahren hat es sich von einer in der Mehrzahl unheilbaren, oft letal verlaufenden Erkrankung, zu einer in der Regel heilbaren Erkrankung in der Onkologie gewandelt. Vor ca. 50 Jahren galt das Hodgkin Lymphom noch als nicht heilbare Erkrankung, heute liegen die Heilungsraten bei über 90 % [7]. Vor allem Verbesserungen in der Polychemotherapie und Strahlentherapie haben hierzu entscheidend beigetragen [34].

2.1.1 Epidemiologie

Das Hodgkin Lymphom hat in Deutschland eine jährliche Krankheitsinzidenz von ca. 3 Personen pro 100.000 Einwohnern. Somit ist es mit ca. 10 % unter den häufigsten Krebserkrankungen bei jungen Erwachsenen. Die Epidemiologie des Hodgkin Lymphoms verläuft in 2 Altersgipfel, einen ersten ungefähr beim 32. Lebensjahr sowie einen zweiten ungefähr um das 60. Lebensjahr. Die Geschlechterverteilung ist zu Lasten der Männer, sie erkranken im Verhältnis 3:2 deutlich öfter am Hodgkin Lymphom als Frauen [5].

2.1.2 Ätiologie

Die neoplastischen Zellen beim Hodgkin Lymphom leiten sich von B-Lymphozyten ab, somit ist das Hodgkin Lymphom eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die genaue Ursache ist aktuell noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Assoziationen wie zum Epstein-Barr-Virus (EBV) werden diskutiert, da entsprechende DNA in etwa 50 % von am Hodgkin Lymphom Erkrankten, bei HIV-Patienten sogar in ungefähr 90 %, nachgewiesen werden kann [5]. Zudem geht man, aufgrund von familiärer Häufung, von einer genetischen Prädisposition aus. Auch ein hoher

sozioökonomischer Status und rauchen zählen zu den vermuteten Risikofaktoren für das Hodgkin Lymphom [5].

2.1.3 Symptomatik und Klinik

Klinisch auffällig werden Patienten mit Hodgkin Lymphom meist durch eine schmerzlose, derbe bzw. gummiartige Lymphknotenschwellung die zu 70 % zervikal, gefolgt von axillär in 30 % der Fälle und zu 10 % inguinal auftritt [5]. Zusätzlich zu diesen klinisch auffälligen, weil tast- und/oder sichtbaren, Lokalisationen können Hodgkin Lymphom Patienten mediastinale Lymphknotenschwellungen entwickeln. Diese treten in ungefähr 60 % der Fälle auf und können zu Symptomen wie Reizhusten, retrosternalem Druckschmerz, Dyspnoe und einer oberen Einflusstauung führen. Seltener entwickeln sich abdominale Lymphknotenschwellungen [5].

Eine etwas unspezifischere aber nicht seltene Begleitsymptomatik zum Hodgkin Lymphom ist die B-Symptomatik, bestehend aus folgender Trias: Fieber über 38 °C, nicht anders erklärbares Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in 6 Monaten. Die B-Symptomatik findet sich in der Ann-Arbor Klassifikation wieder und hat Einfluss auf die Prognose [5, 7, 20].

Weiterhin können Hodgkin Lymphom Patienten Symptome wie Pruritus und Leistungsminderung entwickeln. Ein sogenannter Alkoholschmerz ist zwar sehr charakteristisch, aber selten und tritt nur in etwa 5 % der Fälle auf [5, 7, 9].

In fortgeschrittenen Stadien, etwa bei Organbefall, kann es außerdem zu Veränderungen des Blutbildes, neurologischen Symptomen, Knochenschmerzen, endokrinen Störungen und Hepato- sowie Splenomegalie kommen [5].

2.1.4 Pathologie und histologische Klassifikation

Der erste Schritt zur Diagnose stellt die vollständige Anamnese, das Erfragen der typischen Symptome und abklären der B-Symptomatik, dar. Wenn sich in der darauffolgenden körperlichen Untersuchung, bei Palpation der Lymphknoten und des

Abdomens, ein auffälliger Befund ergibt, muss die endgültige Diagnosesicherung durch eine histologische Untersuchung eines Lymphknotens erfolgen.

Häufig auffällige, aber uncharakteristische und nicht die Diagnose erlaubende Laborbefunde sind eine Erhöhung von BSG, CRP und LDH, eine Lymphozytopenie ($< 1.000 / \mu\text{l}$) sowie eine Eosinophilie [5].

Für die histologische Untersuchung sollte der Lymphknoten, falls möglich, im Ganzen entnommen werden. Die zytologische Untersuchung nach Feinnadelaspiration hat sich als unzureichend herausgestellt. Nach der Entnahme folgt die histopathologische Einteilung des Hodgkin Lymphom nach der WHO-Klassifikation [4]. Man unterscheidet das klassische (etwa 95%) vom lymphozytenprädominanten Hodgkin Lymphom (auch nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma = NLPHL, etwa 5%). Das NLPHL ist per definitionem EBV-negativ, die Tumorzellen werden als Popcorn-Zellen (auch LP-Zelle genannt) bezeichnet, sie sind eine Variante der Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen. Für das klassische Hodgkin Lymphom sind CD-30- und CD-15-positive, einkernige Hodgkin-Zellen typisch, hierbei handelt es sich um maligne monoklonale B-Lymphozyten. Zudem finden sich die mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen, welche aus dem Zusammenschluss mehrerer Hodgkin-Zellen entstehen. Diese werden gemeinsam auch Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) genannt. Diese Zellen machen allerdings nur 1 % der gesamten Zellen aus, die umgebenden, restlichen Zellen werden als Bystander-Zellen bezeichnet und sind vor allem CD3- sowie CD4-positive-T-Lymphozyten [5, 7, 20].

Das klassische Hodgkin Lymphom wird weiter in folgende vier Subtypen eingeteilt [5]:

- Nodulär-sklerosierender Typ (ca. 65% der Fälle). Häufigster Subtyp. Typisch sind Lakunarzellen (Sonderform der HRS-Zellen) sowie Kollagenfasern. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene und Frauen etwas häufiger als Männer.
- Mischtyp (ca. 25% der Fälle). Zweithäufigster Subtyp insgesamt und häufigster bei Patienten über 50 Jahren, sowie bei HIV-Patienten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.
- Lymphozytenreicher Typ (ca. 5% der Fälle). Mit 5% der Fälle eher seltener Subtyp, zeichnet sich der lymphozytenreiche Typ meist durch einen isolierten zervikalen oder axillären Lymphknotenbefall aus. Dieser Typ kommt gehäuft bei jungen Männern um das 30. Lebensjahr vor und hat eine gute Prognose.

- Lymphozytenarmer Typ (< 1% der Fälle). Sehr seltener Subtyp des Hodgkin Lymphoms, der sich oft durch abdominalen Befall zeigt. Weist schlechteste Prognose aller Subtypen auf und findet sich v.a. bei Frauen im hohen Alter.

2.1.5 Diagnostik

Zusätzlich zur besprochenen Anamnese, Histologie, sowie Immunphänotypisierung, spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle in Diagnostik und Staging des Hodgkin Lymphom. Ein Röntgen-Thorax in posterior-anteriorem Strahlengang zum Ausschluss eines Mediastinaltumors gehört ebenso zur Standarddiagnostik, wie eine KM-gestützte Computertomographie (CT) vom Gesichtsschädel bis zu den inguinalen Lymphknotenstationen, sowie eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) auf welche in folgenden Kapiteln näher eingegangen wird. Außerdem sollte eine ausführliche klinische Untersuchung von Herz, Lunge, Niere, Leber, Gonaden und Schilddrüse folgen, diese können der zur Einschätzung der Tolerabilität der folgenden Therapie dienen und können im Weiteren auch zur Therapiekontrolle hinzugezogen werden. Ein Blutbild gehört ebenfalls zur Standarddiagnostik. Die Biopsie des Knochenmarks ist durch die Einführung der PET obsolet geworden, eine Stanzbiopsie des Knochenmarks ist heutzutage in der Regel nicht mehr erforderlich. Eine psychoonkologische Evaluation über mögliche Notwendigkeit einer psychologischen Betreuung gehört hingegen zum Standard [7, 14, 20, 25, 36].

2.1.6 Stadienadaptierte Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Die Therapie des Hodgkin Lymphoms erfolgt stadienabhängig in spezialisierten Zentren [7, 25]. Die Risikoeinteilung wird unter Nutzung der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen. Zusätzlich entscheidend ist das Vorliegen von sogenannten Risikofaktoren, wie der Anzahl der befallenen Lymphknoten-Areale, der BSG, dem Vorliegen eines großen Mediastinaltumors und dem Vorliegen eines extranodalen Befalls. Die Risikoeinteilung erfolgt dann in frühe, intermediäre und fortgeschrittene Stadien [7].

Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung des Hodgkin Lymphoms [7]

- I. Befall einer Lymphknotenregion bzw. Befall genau eines Areals welches nicht zum lymphatischen System gehört
- II. Befall welcher nur auf einer Seite des Zwerchfells besteht und zwei oder mehr Lymphknotenregionen betrifft oder Befall welcher außerhalb des lymphatischen Systems besteht und von Lymphknotenregionen derselben Seite des Zwerchfells
- III. Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder Befall welcher Organe außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells betrifft
- IV. Diffuser, nicht lokalisierter oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen mit oder ohne dem Befall von lymphatischem Gewebe

Zusätze:

A: Es liegen keine Symptome vor

B: Symptome wie unerklärter Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber ($> 38\text{ °C}$)

Risikoeinteilung der GHSG [16]

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								

*) $\geq 50\text{ mm/h}$ ohne B-Symptome, $\geq 30\text{ mm/h}$ im Falle von B-Symptomen.
 †) $\geq 1/3$ des maximalen Thoraxquerdurchmessers, gemessen im Röntgen-Thorax

Tabelle 1: Stadien- und Risikoeinteilung

In frühen Stadien werden nach 2 Zyklen ABVD unabhängig von der PET die initial befallene Region oder die initial befallenen Regionen bestrahlt. Bei PET positivem Befund nach 2 Zyklen ABVD besteht die Möglichkeit einer Intensivierung der Chemotherapie [25].

Patienten mit Hodgkin-Lymphom in intermediären Stadien bekommen eine Chemotherapie über vier Zyklen, gefolgt von einer lokalisierter Strahlentherapie im Falle von PET-positiven Resten [34]. Begonnen wird die Chemotherapie mit 2 Zyklen nach dem eBEACOPP Schema, bestehend aus Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin,

Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison, gefolgt von 2 weiteren Zyklen ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) [25].

In fortgeschrittenen Stadien ist das eBEACOPP Schema dem ABVD Schema bezüglich progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberleben deutlich überlegen [25, 32, 35] und damit der in Deutschland aktuelle Standard. Dabei kann die Zahl der gegebenen Zyklen Chemotherapie bei PET-negativem Befund nach den ersten 2 Zyklen auf insgesamt 4 Zyklen verkürzt werden. In fortgeschrittenen Stadien kann die Bestrahlung auf PET-positive Reste beschränkt werden [25, 34].

2.2 Positronen-Emissions-Tomographie

2.2.1 Positronenzerfall

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, welches Positronen nutzt, die beim Zerfall von Radionukliden abgegeben werden. Hierbei handelt es sich beispielsweise um ^{18}F , ^{11}C oder ^{124}I . Diese auch als Positronen Strahler bezeichnet haben alle einen Überschuss an Protonen, was wiederum zu Instabilität innerhalb des Atomkerns führt. Das Proton zerfällt im Kern der Nuklide zum Neutron, was durch Verlust der positiven Ladung und der positiven Energie des Positrons geschieht. Durch diesen Vorgang verringert sich die Kernladungszahl des Nuklids um 1, wohingegen die Massenzahl unverändert bleibt. In der Folge verlässt das Positron den Atomkern und wird in den umliegenden Raum abgegeben und in diesem abgebremst, dabei legt das Positron abhängig von der kinetischen Energie in der Regel mehrere Millimeter zurück. Sollten dabei Elektron und Positron aufeinander treffen zerfallen beide unter Entstehung von Vernichtungs- auch Annihilationsstrahlung. Eine Koexistenz von Elektron und Positron ist nicht möglich, da sie sich zueinander wie Materie und Antimaterie verhalten. Die Energie die beim Annihilationsprozess frei wird, errechnet sich aus der Äquivalenz von Masse und Energie, entsprechend der Ruhemassen von Positron und Elektron und beträgt rund 1022 keV. Die freiwerdende Energie verteilt sich auf zwei, sich diametral, im 180° Winkel voneinander fortbewegenden Gammaquanten, die je die Hälfte der Energie, also 511 keV in sich tragen [6, 13, 15, 19, 31].

2.2.2 Vom Signal zum Bild

Der PET-Scanner besteht aus einem Detektorring, zusammengesetzt aus Szintillationskristallen und Detektoren. Dieser Detektorring ist ungefähr 15 cm breit, längsaxiales Field-of-View, der Ringdurchmesser beträgt ungefähr 60 cm, transaxiales Field-of-View. Dabei entstehen Szintillationen durch das Auftreffen von Gammaquanten auf die Szintillationskristalle des Detektorrings, was wiederum kleine Lichtblitze im Kristall durch Ionisation entstehen lässt. Das dadurch ausgesendete Licht wandelt sich dann mithilfe des photoelektrischen Effekts durch Detektoren auf der Rückseite der Kristalle in elektrische Signale um und wird von einem Computer registriert. Die Grundlage des PET-Signals bildet die sogenannte Koinzidenzmessung, für welche die

Flugbahnen der beiden Gammaquanten des Annihilationsprozesses innerhalb des Field-of-Views liegen und auf den Detektorring treffen müssen. Im Verlauf werden, innerhalb weniger Nanosekunden, beide Gammaquanten eines Annihilationsvorgangs auf dem Detektorring registriert. Der genaue Ort des Zerfallsereignisses kann aufgrund der abgegebenen Signale durch den Computer rekonstruiert werden. Hierbei wird sich die Line-of-Response zunutze gemacht, die Linie zwischen den aktivierten Detektorelementen. Durch das sog. „Time of Flight“-Prinzip wird der Ort des Zerfallsereignisses weiter eingegrenzt, dazu wird die zeitliche Differenz der Signalregistrierung auf dem Detektor genauer quantifiziert. Da bei der PET Millionen Kernzerfälle pro Sekunde stattfinden, welche Positronen freisetzen, werden viele Annihilationsprozesse in kurzer Zeit koregistriert. Das endgültige Bild wird umso genauer, je mehr Zerfallsereignisse vom System registriert werden. Weitere Prozesse, wie Iterationen und Filterungsprozesse, optimieren die Daten. Durch mathematische Modelle werden mögliche Fehlerquellen herausgerechnet. Der letzte Schritt ist die Generierung eines dreidimensionalen Datensatzes [13, 31].

Wichtig bei der Beurteilung einer PET ist, dass der Ursprung der Signale nicht am Ort des Kernzerfalls liegt, sondern durch Annihilationsstrahlungen einige Millimeter davon entfernt entstehen, wenn das abgebremste Positron auf das Elektron trifft. Da die kinetische Energie der Positronen beim Zerfall variieren, wird eine Unschärfe der PET-Bilder verursacht. Dies wiederum führt zur Limitierung der räumlichen Auflösung der PET [13, 31].

2.2.3 ^{18}F -FDG – radioaktiver Zucker

Tracer, Spürsubstanzen an die Positronenstrahler gebunden werden, dienen der nuklearmedizinischen Bildgebung. Der in der Klinik gebräuchlichste Tracer für die PET ist ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG), ein ^{18}F -markierter, modifizierter Traubenzucker. Dieser wird zur Energiegewinnung unselektiv von Zellen durch Glukosetransporter aufgenommen. 60 Minuten nach intravenöser ^{18}F -FDG Injektion beginnt die PET Messung beim nüchternen Patienten [13, 31].

Wenn Gewebe durch entzündliche Prozesse oder Tumore verändert sind, steigert das ihren Energiebedarf, was zu einer Erhöhung der Anzahl der Glukosetransporter an der Zelloberfläche und so einer Steigerung des Glukosehypermetabolismus führt. Nachdem ^{18}F -FDG über die Glukosetransporter aufgenommen wurde, wird es in der Zelle

phosphoryliert und kann diese nicht mehr verlassen. Dies lässt sich indirekt durch an FDG gebundenes ^{18}F in der ^{18}F -FDG-PET darstellen. Dadurch lässt sich die Affinität der unterschiedlichen Gewebe für Glukose und somit deren Energiebedarf darstellen. Klinisch lassen sich so Rückschlüsse auf Krankheitsprozesse im Körper ziehen [13, 31].

2.2.4 Fusion mit der Computertomographie

Fusion von PET und CT Bildgebung ermöglicht die Schwächungskorrektur der PET Daten zur Quantifizierung sowie eine anatomische Korrelation. Die CT basiert auf der Schwächung von Röntgenstrahlen und liefert morphologische Informationen. Die Bestimmung des standardisierten Aufnahmewertes (*standardized uptake value*, SUV), ein dimensionsloser Vergleichsparameter der Aktivitätskonzentration innerhalb eines Volumens, wird durch die absolute Quantifizierung ermöglicht. Kombinationsgeräte, in denen PET und CT gemeinsam verbaut sind, vermeiden Artefakte und Ungenauigkeiten durch Umlagerung weitestgehend [13, 31].

2.3 Rolle der ¹⁸F-FDG-PET in der Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms

Zur Diagnostik und Stadieneinteilung des Hodgkin Lymphoms hat sich die ¹⁸F-FDG-PET/CT bereits vor Jahren etabliert. Zudem wird durch die ¹⁸F-FDG-PET/CT das Therapieansprechen des Patienten bewertet. Durch die Möglichkeit der Beurteilung Stoffwechsel aktiver Areale ist die ¹⁸F-FDG-PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT in der Lage pathologisch verändertes Gewebe in morphologisch unauffälligen Strukturen wie in nicht pathologisch vergrößerten Lymphknoten oder im Knochenmark zu erkennen und dadurch eine genauere Stadieneinteilung zu ermöglichen [10]. Die Knochenmarkbiopsie ist damit im initialen Staging des Hodgkin Lymphoms heutzutage in der Regel nicht mehr erforderlich [36].

Die PET ermöglicht somit durch ein frühes Therapiemonitoring eine genaue personalisierte Behandlungsstrategie [4]. Spiegelt die PET ein schnelles metabolisches Therapieansprechen wider, welches der morphologischen Größenabnahme normalerweise zeitlich vorausgeht, kann somit Toxizität und therapieassoziierte Morbidität durch Therapiedeescalation eingespart werden, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Andersrum gibt ein metabolisches Nichtansprechen einen ersten möglichen Hinweis auf einen Progress, was durch Therapieintensivierung beantwortet werden kann [2, 4, 7, 8, 9, 17, 21]. Das Deauville-5-Punkte-Scoring-System kann dabei Aufschluss über das metabolische Therapieresponse geben (**Tabelle 2**). Standard in fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms ist die PET-adaptierte Radiochemotherapie [7, 8, 9, 25].

Score 1	Kein Uptake über Hintergrundaktivität
Score 2	Uptake ≤ Mediastinum
Score 3	Uptake > Mediastinum aber ≤ Leber
Score 4	Uptake moderat gesteigert im Vergleich zur Leber
Score 5	Uptake deutlich gesteigert im Vergleich zur Leber und neue Herde
Score X	Neue Areale mit Uptake ohne Zusammenhang zum Hodgkin-Lymphom

Tabelle 2: Deauville-5-Punkte-Scoring-System (Meignan et al., 2009) [17, 26]

2.3.1 Metabolisches Tumervolumen (MTV) und die „total lesion Glycolysis“ (TLG)

Durch das metabolische Tumervolumen (MTV) lässt sich die metabolisch aktive und somit vitale Tumorlast abbilden. Avitale und nekrotische Areale werden durch das MTV nicht wiedergegeben. Für die Berechnung des MTV ist die Bestimmung eines Schwellenwerts der Aktivitätskonzentration notwendig, welcher die Abgrenzung von metabolisch aktivem Tumor und dem restlichen Gewebe ermöglicht [24].

Aktuelle Studien legen den Zusammenhang von hohem initialem metabolisch aktivem Tumor und schlechtem Outcome nahe [11, 33]. Zusätzlich konnte die Bedeutung von im CT gemessenen initialen Tumervolumen bei Hodgkin Lymphom Patienten gezeigt werden [18]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche und vielversprechende Arbeiten über die prognostische Aussagekraft des MTV bei Hodgkin Lymphom [1, 11, 12, 22, 24, 28, 33].

Die „total lesion Glycolysis“ (TLG) berechnet sich aus dem MTV multipliziert mit dem SUV („standardized uptake value“), welches wiederum zur physiologischen Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen in der PET verwendet wird. Der SUV-Wert gibt den quantitativen Glukosestoffwechsel eines Tumors wieder und errechnet sich aus der Aktivitätskonzentration im gemessenen MTV. Somit bildet die TLG den Glukoseumsatz des gesamten MTV ab [4, 24].

2.4 HD16-Studie

In den HD7- und HD10- Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group, GHSG) wurde gezeigt, dass durch eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie eine hohe primäre Tumorkontrolle erreicht werden kann. 2 Zyklen ABVD wurden bei der HD7-Studie mit einer Extended-Field (EF) Bestrahlung kombiniert. Die 7-Jahresauswertung zeigte, dass die FTF-Rate (Freedom From Treatment Failure) für die kombinierte Therapie (nach 87 Monaten bei 88%) signifikant besser war als bei alleiniger EF-Strahlentherapie (67%). Bei der HD10-Studie, bestehend aus 2 bzw. 4 Zyklen ABVD mit anschließender 20 oder 30 Gy Bestrahlung in Involved Field (IF) Technik, lag die FTF-Rate bei 92% und die OS-Rate sogar bei 96%. Die Ergebnisse von HD7 und HD10 zeigen somit eine herausragende Tumorkontrolle einer Therapie mit zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer Bestrahlung in EF/IF-Technik. Zahlreiche Studien bestätigten daraufhin das günstige mittel- und langfristige Toxizitätsprofil von ABVD, dieses scheint gut abschätzbar. In der HD-16 Studie wurde deshalb weiter auf 2 Zyklen ABVD als Standardchemotherapie Schema gesetzt [16].

Ziel der Studie war es die Therapie von Patienten in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms dem Ansprechen des Patienten auf das Behandlungsschema anzupassen und nur die Patienten die ein unzureichendes Ansprechen zeigten einer weiteren Radiotherapie zu unterziehen. Die Beurteilung erfolgte mittels FDG-PET nach 2 Zyklen ABVD. Ziel war es den Patienten, welche ein gutes Ansprechen zeigten, die zusätzliche Toxizität einer Radiotherapie zu ersparen. Abschließend sollte die Nichtunterlegenheit des experimentellen Armes, Patienten mit gutem Ansprechen auf die 2 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung, gegenüber dem Standardarm, 2 Zyklen ABVD plus 20 Gy IF-RT, bezüglich des primären Endpunktes gezeigt werden. Gesamtüberlebenszeit, CR-Rate, Anteile der nach 2 Zyklen ABVD PET-positiven und der PET-negativen Patienten, Spättoxizität sowie die Rate an Sekundärneoplasien waren sekundäre Studienziele [16].

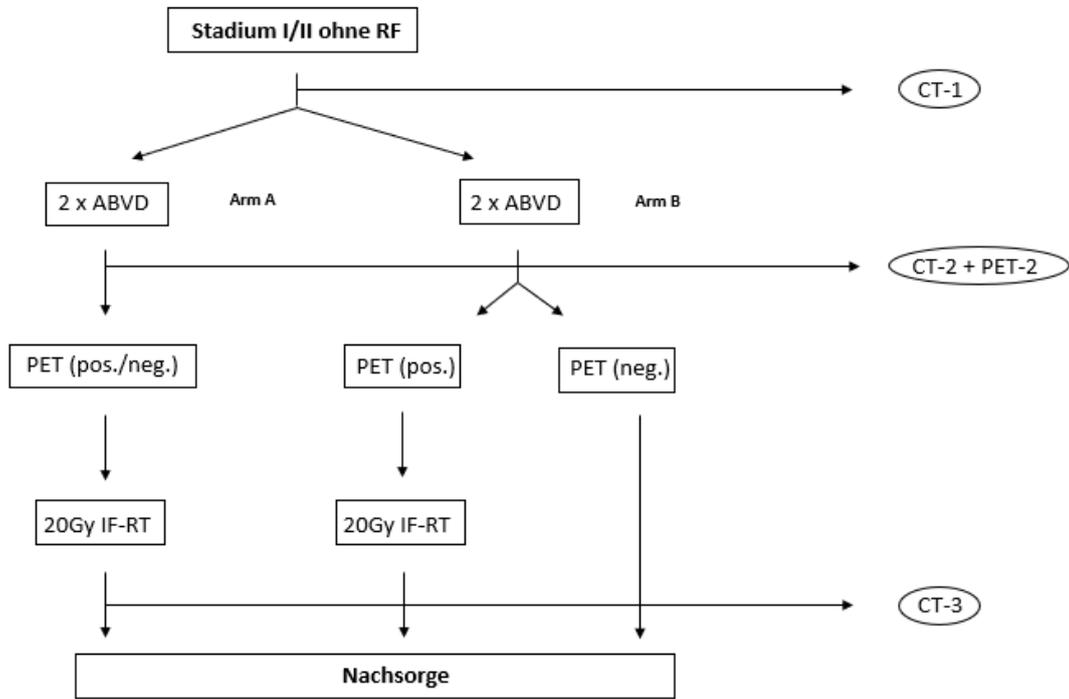


Abbildung 1: Fließdiagramm - HD16 Studie

- CT-1: Staging
- CT-2: CT nach 2 Zyklen ABVD
- CT-3: Restaging nach Ende der Bestrahlung
- PET-2: PET nach 2 Zyklen ABDV

2.5 Zielsetzung

Im frühen Stadium des Hodgkin Lymphoms haben mehrere randomisierte Studien (darunter HD10, HD16 und RAPID) gezeigt, dass der Verzicht auf eine Strahlentherapie bei Patienten, die nach der ABVD-Chemotherapie (bestehend aus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) PET-negativ sind, mit einem signifikanten Anstieg von Tumorrezidiven und einem Verlust der Tumorkontrolle einhergehen kann. Dies unterstreicht die Bedeutung der Strahlentherapie für optimale Ergebnisse bei Patienten im frühen Stadium [16, 29, 30].

Somit hat die alleinige Verwendung von PET-Scans zur Anpassung der Behandlungsentscheidungen nach zwei Zyklen ABVD in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms offensichtlich ihre Grenzen. Es besteht daher ein dringender Bedarf an zusätzlichen prognostischen Faktoren, um die Behandlungsstrategien auch in frühen Studien besser zu steuern [16, 29, 30].

Als Reaktion auf diese Notwendigkeit wurde eine Analyse des MTV und der TLG durchgeführt, die aus PET-Scans während des Stagings abgeleitet wurden. Diese Parameter wurden als potenzielle prädiktive Faktoren untersucht, um bei der Behandlung von Hodgkin Lymphom Patienten in frühen Stadien zu helfen. Durch die Bewertung von MTV und TLG zusammen mit den PET-Ergebnissen erhoffen wir uns, weitere Erkenntnisse über das Verhalten der Erkrankung zu gewinnen und zusätzliche Möglichkeiten zur Optimierung und Individualisierung der Behandlung zu generieren [16, 29, 30].

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Von November 2009 bis Dezember 2015 wurden für die prospektive, multizentrische Phase-III-Studie (HD16-Studie), insgesamt 1150 Hodgkin Lymphom Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren rekrutiert, welche bisher noch keine Therapie erhalten hatten. Die HD16-Studie schloss Hodgkin Lymphom Patienten im Stadium I und II nach Ann Arbor, ohne Risikofaktoren, ein [16].

In der HD16-Studie wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder dem Standard- oder dem experimentellen-Arm zugeteilt. Im Standardarm folgte auf 2 Zyklen ABVD das PET-2 und die konsolidierende Strahlentherapie, unabhängig vom PET-2-Ergebnis. Im experimentellen Arm fiel die Bestrahlung nach den 2 Zyklen ABVD bei PET-2 Negativität weg. Das erwähnte PET-2 war in der HD-16 Studie für alle Patienten obligatorisch, wohingegen ein Staging-PET vor Behandlungsbeginn kein fester Bestandteil des Protokolls war. Die PET-Untersuchungen wurden nach den jeweiligen nationalen Richtlinien durchgeführt, welche keine SUV Standardisierung beinhalteten. Entsprechend bestand unser Analysesatz aus 107 Patienten mit PET-0 und im Verlauf PET-2 Bildern, deren Datensätze sich für die quantitative Auswertung als geeignet erwiesen (Abbildung 2).

Die HD16 Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki in Übereinstimmung mit den Good-Clinical-Practice-Grundsätzen der International Conference of Harmonization durchgeführt. Alle Patienten hatten vor Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

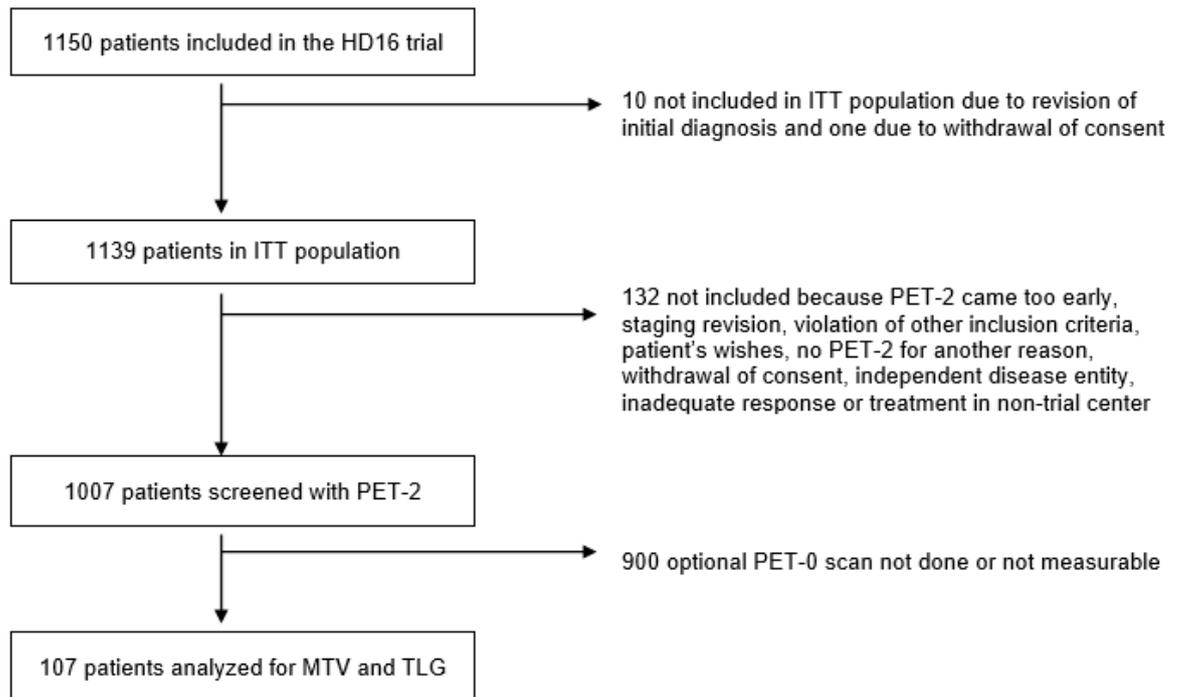


Abbildung 2: Fließdiagramm - Patientenkollektiv

1150 Patienten wurden für die HD16 Studie rekrutiert. Bei 1007 Patienten wurde nach 2 Zyklen Chemotherapie ein ¹⁸F-FDG PET zentral begutachtet, von denen 107 für quantitative Auswertungen wie der Bestimmung des MTV und TLG geeignet waren.

ITT = Intention to treat

HL = Hodgkin lymphoma

MTV = metabolic tumor volume

TLG = total lesion glycolysis

3.2 Berechnung des MTV und der TLG

Die Ausgangswerte für das MTV und die TLG wurden in allen für quantitative Analysen verfügbaren Ausgangs-PET-Scans unter Verwendung des PET/CT Viewer FIJI (ImageJ) berechnet. Zuerst wurde der SUVmax (maximal standard uptake value) für die Leber aus einem kugelförmigen, 3-cm-Volumen großem Bereich des rechten Leberlappens bestimmt. Anschließend wurde der SUVmax innerhalb aller Tumorareale mit erhöhter F-FDG-Aufnahme gemessen. In Fällen in denen Nicht-Lymphom-Gewebe in die automatische Berechnung einbezogen wurde, wurden manuelle Korrekturen durchgeführt.

MTV-Berechnungen wurden dann unter Verwendung der folgenden Schwellenwertmethoden durchgeführt:

1. *41% des SUVmax innerhalb einer VOI (MTV41%),*
2. *ein festes SUV von 4.0 (MTV4.0),*
3. *140% des SUVmax des Leberhintergrunds (MTV140%L)*

Innerhalb dieser MTVs wurde der SUVmean bestimmt und die TLG als Summe der überschwelligen Voxel aller Lymphomläsionen multipliziert mit dem SUVmean innerhalb der jeweiligen MTV wie folgt berechnet:

1. *Summe aus MTV41% multipliziert mit dem SUVmean (TLG41%),*
2. *Summe aus MTV4.0 multipliziert mit SUVmean (TLG4.0),*
3. *Summe von MTV140%L multipliziert mit SUVmean (TLG140%L)*

3.3 Statistik

Häufigkeitsverteilungen der MTV von Patientencharakteristika wurden anhand deskriptiver Statistik dargestellt und mittels Histogramme visualisiert.

Mittels Pearson-Korrelation wurden die Schwellenwertmethoden verglichen und Receiver operating characteristic (ROC) Analysen durchgeführt.

Zur Untersuchung des prädiktiven Werts des MTV bezüglich des Therapieansprechens in der PET-2 wurden Receiver operating characteristic (ROC) Analysen durchgeführt. Hierfür gilt eine metabolische Aktivität innerhalb der Lymphommanifestation die visuell höher sind als die Leberhintergrundaktivität als PET-positiv (Deauville-Score 4) [17, 26]. Mittels t-Tests wurden Unterschiede der log-transformierten MTV von PET-2 positiven und PET-2 negativen Gruppen auf Signifikanz getestet.

Anhand des Cox-Modells wurde die prognostische Aussagekraft bezüglich PFS und OS getestet und abschließend mit dem IPS verglichen. Dabei wurde PFS als Zeitraum von der Komplettierung des initialen Stagings bis zum Progress definiert: Rezidiv, Tod jeglicher Ursache oder das Datum des letzten Nachweises der Remission. Aus dem Datum des Abschlusses des initialen Stagings bis zum möglichen Datum des Todes, bzw. bis zum Zeitpunkt des letzten Eingangs von Informationen wurde das OS berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Von den 1139 Patienten aus der Intention-to-Treat-Population der HD16-Studie waren 107 mit verfügbarem PET-0 für die vorliegende Analyse geeignet. Die Merkmale geeigneter und nicht geeigneter Patienten sind in **Tabelle 3** aufgeführt. Unter den vier teilnehmenden Ländern war der Anteil der Patienten, die einen PET-0-Scan erhielten, in Deutschland am niedrigsten. Andere Merkmale waren bei Patienten mit und ohne PET-0 ähnlich. Im PET-2 waren 16 (15%) der untersuchten Patienten positiv (Deauville Score 4), während 91 Patienten (85%) negativ waren (Deauville Score <4).

		MTV and TLG measured N=107	PET-0 not done or not measurable N=1032
Age	Median (range)	36 (18-75)	38 (18-75)
Sex	Female	44 (41%)	441 (43%)
	Male	63 (59%)	591 (57%)
Country	Germany	82 (77%)	935 (91%)
	Switzerland	13 (12%)	49 (5%)
	Austria	7 (7%)	34 (3%)
	Netherlands	5 (5%)	14 (1%)
Performance status	ECOG=0	100 (94%)	948 (92%)
	ECOG=1	7 (6%)	82 (8%)
	ECOG=2	-	1 (<1%)
Ann Arbor stage	IA	31 (29%)	278 (27%)
	IB	4 (4%)	42 (4%)
	IIA	69 (65%)	656 (64%)
	IIB	3 (3%)	56 (5%)
Treatment group	Standard CMT	59 (55%)	514 (50%)
	PET-stratified	48 (45%)	518 (50%)
PET-2 result	DS1	49 (46%)	463/932 (50%)
	DS2	13 (12%)	159/932 (17%)
	DS3	29 (27%)	199/932 (21%)
	DS4	16 (15%)	111/932 (12%)
Failure in terms of PFS	No	99 (93%)	943 (91%)
	Yes	8 (7%)	89 (9%)

Tabelle 3: *Patientencharakteristika*

4.2 MTV

Die Histogramme der MTV-Verteilungen (**Abbildung 3**) zeigen eine rechtsschiefe Verteilung für alle Schwellenwertmethoden. Die Medianwerte von MTV41%, MTV4.0 und MTV 140%L betragen 28,7 ml (Bereich 0,9 - 238,9), 27,4 ml (Bereich 0,34 – 397,8) und 24,4 ml (Bereich 0,1 – 386,4). Die Korrelation zwischen den beiden relativen Schwellenwertmethoden betrug 0,70, während die Korrelation mit der absoluten Schwellenwertmethode (MTV4.0) 0,70 für MTV41% bzw. 0,94 für MTV140%L betragen. Die geringere Korrelation von MTV41% kann durch das kleinere Volumen im Vergleich zu MTV4.0 und MTV140L bei einem höheren SUVmax verursacht sein.

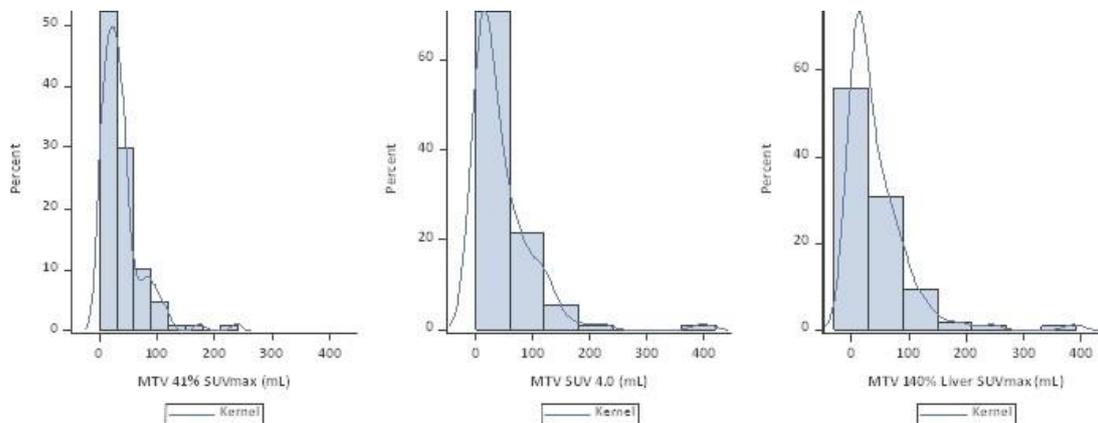


Abbildung 3: Histogramme der MTV-Verteilung, bewertet mit verschiedenen Schwellenwertmethoden.

Der MTV wurde unter Verwendung der folgenden Schwellenwert ermittelt: 41% des SUVmax innerhalb der jeweiligen Lymphomläsion (MTV41%), ein fester SUV von 4,0 (MTV 4,0) und 140% des SUVmax des Leberhintergrunds MTV140%L

Hintergrund MTV_{140%L}

Abkürzungen: MTV, metabolic tumor volume

4.3 TLG

In **Abbildung 4** sind die Histogramme der TLG-Verteilungen dargestellt und zeigen eine rechtsschiefe Verteilung für alle Schwellenwertmethoden. Der SUV-Mittelwert für $MTV_{41\%}$ betrug 6.8 (+/- 3.2), $MTV_{4.0}$ 6.3 (+/- 1.8) und $MTV_{140\%L}$ 6.6 (+/- 2.0) ml. Der Median von $TLG_{41\%}$, $TLG_{4.0}$ und $TLG_{140\%L}$ betrug 162.0 (Bereich 5.8-2771.5), 160.5 (Bereich 1.4-3715.3) und 147ml (Bereich 0.2-3670.8). Die Korrelation zwischen den beiden relativen Schwellenwertmethoden betrug 0.94, während die Korrelation mit der absoluten Schwellenwertmethode ($TLG_{4.0}$) 0.92 für $TLG_{41\%}$ bzw. 0.97 für $TLG_{140\%L}$ betragen.

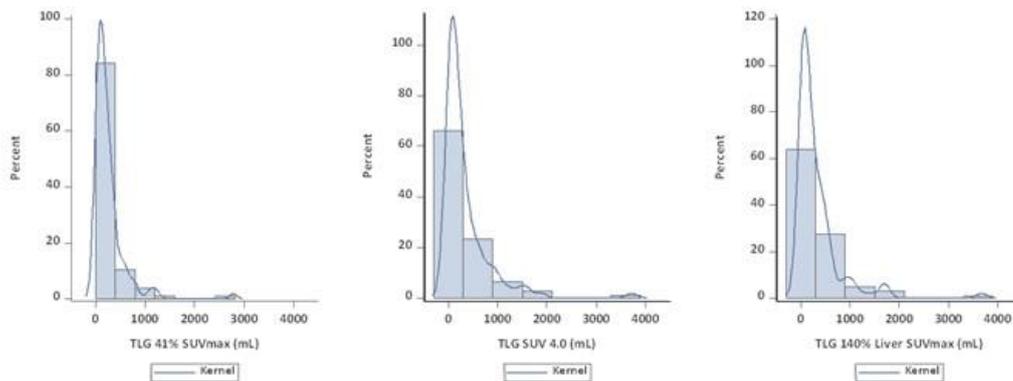


Abbildung 4: Histogramme der TLG-Verteilung, bewertet mit verschiedenen Schwellenwertmethoden.

TLG wurde unter Verwendung der folgenden Schwellenwerte ermittelt: 41% des SUVmax innerhalb der jeweiligen Lymphomläsion ($TLG_{41\%}$), ein fester SUV von 4,0 ($TLG_{4.0}$) und 140% des SUVmax des Leberhintergrunds ($TLG_{140\%L}$)

Abkürzung: TLG, total lesion glycolysis

4.4 Einfluss von MTV auf die PET-2 Positivität

Die ROC-Kurven für die PET-Reaktion nach zwei ABVD-Zyklen wurden mithilfe verschiedener Schwellenwertmethoden aus MTV abgeleitet und sind in **Abbildung 5** dargestellt. Die Flächen unter der Kurve (Area under the curve; AUC) für MTV_{41%}, MTV_{4.0} und MTV_{140%L} betragen 0.61 (95% CI 0.45-0.76, $P_{\text{logist}} = 0.29$), 0.69 (0.55 – 0.83, $P_{\text{logist}} = 0.031$) und 0.66 (0.53 – 0.80, $P_{\text{logist}} = 0.052$).

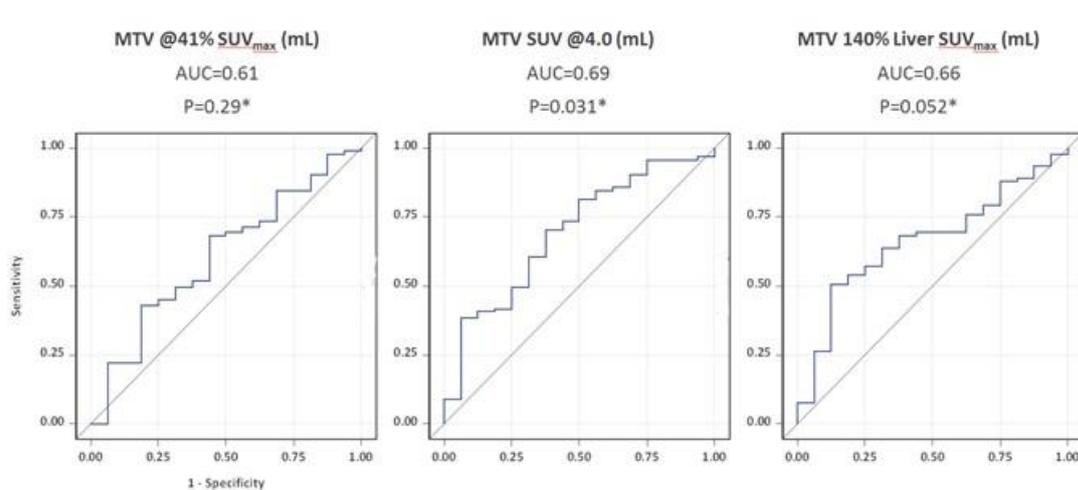


Abbildung 5: ROC-Kurven der MTV-Verteilung, bewertet mit verschiedenen Schwellenwertmethoden für die PET-Reaktion nach zwei ABVD-Zyklen (16/107 = 15% PET-2-positive Patienten mit Deauville-Score 4).

Der MTV wurde unter Verwendung der folgenden Schwellenwerte ermittelt: 41% des SUV_{max} innerhalb der jeweiligen Lymphomstelle s.o. (MTV_{41%}), ein fester SUV von 4.0 (MTV_{4.0}) und 140% des Leberhintergrunds (MTV_{140%L})

Abkürzungen: MTV, metabolic tumor volume. AUC, area under the curve

4.5 Einfluss von TLG auf die PET-2 Positivität

Die ROC-Kurven für das PET-Reaktion metabolische Therapieansprechen nach zwei ABVD-Zyklen wurden aus TLG unter Verwendung verschiedener Schwellenwertmethoden abgeleitet und sind in **Abbildung 6** dargestellt. Die AUC für TLG_{41%}, TLG_{4.0} und TLG_{140%L} betrug 0.64 (95% CI 0.49-0.80, P_{logist} = 0.12), 0.69 (0.55 – 0.82, P_{logist} = 0.035) und 0.67 (0.54 – 0.81, P_{logist} = 0.052).

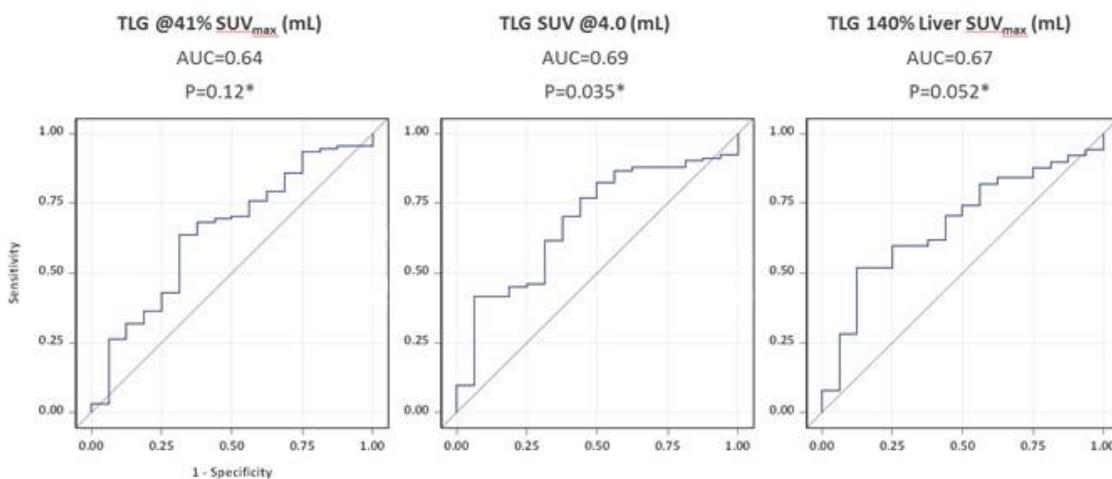


Abbildung 6: ROC-Kurven der TLG-Verteilung, bewertet mit verschiedenen Schwellenwertmethoden für die PET-Reaktion nach zwei ABVD-Zyklen (16/107 = 15 % PET-2-positive Patienten mit Deauville-Score 4).

TLG wurde unter Verwendung der folgenden Schwellenwerte ermittelt: 41 % des SUV_{max} innerhalb der jeweiligen Lymphomstelle (TLG_{41%}), ein fester SUV von 4.0 (TLG_{4.0}) und 140% des SUV_{max} des Leberhintergrunds (TLG_{140%L}).

Abkürzungen: TLG, Total Läsion Glykolyse. AUC, Fläche unter der Kurve

5 Diskussion

Die folgenden Ergebnisse ergeben sich aus unserer Analyse von 107 Patienten mit Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien: alle drei zur Berechnung von MTV und TLG verwendeten Methoden zeigen einen moderaten prädiktiven Einfluss hinsichtlich des im PET bestimmten Ansprechens nach 2 ABVD-Zyklen beim Hodgkin-Lymphom im frühen Stadium. Sowohl die Berechnung von MTV als auch TLG mit SUV4.0 als festem Schwellenwert zeigten einen kleinen Vorteil im Vergleich zu den anderen verwendeten Methoden.

5.1 MTV als prognostischer Faktor

Verschiedene Studien haben bereits auf das prognostische Potenzial des Baseline-MTV bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom hingewiesen [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31]. Akhtari und Kollegen zeigten, dass MTV und TLG dazu beitragen können, ein schlechtes Therapieansprechen bei 267 Patienten mit Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien vorherzusagen. Darüber hinaus ließen sich durch MTV oder TLG zwei unterschiedliche Kategorien unterscheiden: niedrige und hohe Krankheitslasten [23]. In einer Studie an 59 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, die mit einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie behandelt wurden, hoben Kanoun und Kollegen eine mögliche Einteilung in zwei Risikogruppen im Hinblick auf den Langzeiterfolg anhand des MTV und der metabolischen Signatur hervor [24]. Cottreau und Kollegen zeigten, dass der Ausgangs-MTV ein starker prognostischer Faktor bei 258 Patienten mit Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien ist. Auch dieses Patientenkollektiv konnte anhand des MTV in zwei Risikogruppen eingeteilt werden [25]. In einer weiteren Gruppe von 127 Patienten zeigten Song und Kollegen, dass das MTV ein prognostischer Faktor ist und auch die Auswahl des notwendigen Therapieschemas sinnvoll beeinflussen kann [26]. Bei 65 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom stellten Moskowitz und Kollegen fest, dass das MTV ein sehr starker Prognosefaktor ist und auch den Vorhersagewert der PET vor einer autologen Stammzelltransplantation verbessern kann [27]. Mettler und Kollegen zeigten bei 310 Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom, dass das MTV das Therapieansprechen nach zwei Zyklen eBEACOPP vorhersagen kann, unabhängig von der zu seiner Bestimmung verwendeten Methode [28]. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurven in der Studie deuteten nicht auf eindeutige Grenzwerte hin, sondern auf eine breite Palette möglicher Grenzwerte [28]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit auch bei Patienten mit Hodgkin Lymphom im frühen Stadium beobachtet werden. Durch die Analyse einer Gruppe von 140 DLBCL-Patienten zeigten Kim und Kollegen, dass die metabolische Tumorlast, ausgedrückt als TLG, ein prognostischer Faktor für das Überleben nach R-CHOP sein kann [31]. Alle diese Studien stimmen mit der Feststellung der vorliegenden Studie überein, dass anfänglicher MTV und TLG Parameter sind, die zusätzlich für das Therapieansprechen nützlich sind.

5.2 Berechnung des MTV

Bislang gibt es kein standardisiertes Verfahren zur Messung von MTV und TLG [32]. Zur MTV- und TLG-Berechnung werden derzeit unterschiedliche Methoden und Software eingesetzt. Der Einsatz von Algorithmen mit festen oder relativen Schwellenwerten und adaptiven Schwellenwerten ist in diesem Zusammenhang häufig anzutreffen [33]. Unter Verwendung eines relativen Schwellenwerts von 41 % des SUVmax für 106 Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom zeigten Cottreau und Kollegen, dass der Ausgangs-MTV ein relevanter Risikofaktor ist [25]. Kanoun und Kollegen zeigten, dass die MTV-Berechnung unter Verwendung eines festen Schwellenwerts von SUV 2,5 ein höheres Volumen ergab als ein relativer Grenzwert von 41 % von SUVmax [24]. In ihrer Kohorte von 140 DLBCL-Patienten zeigten Kim und Kollegen, dass ein mit 50 % des SUVmax berechnetes TLG die höchste prognostische Genauigkeit aufweist, wenn ein relativer Schwellenwert verwendet wird [31]. Dies steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, die darauf hindeuten, dass ein fester Schwellenwert einen höheren Vorhersagewert hat als ein relativer Schwellenwert. Darüber hinaus beobachteten Tutino und Mitarbeiter in einer Gruppe von 121 Patienten, dass die MTV-Berechnung mit einem festen Schwellenwert von SUV4.0 weniger vom Untersucher abhängt und besser reproduziert werden kann als die Berechnung mit einem relativen Schwellenwert von SUV41 % [35]. Dies steht im Einklang mit unserer Beobachtung, dass MTV und TLG bei Verwendung eines festen Grenzwerts von 4,0 hinsichtlich der Vorhersage der PET-2-Positivität möglicherweise etwas besser sind. Dass die Berechnung des MTV mit einem fixen Schwellenwert von 4,0 die beste Vorhersagekraft hat, haben wir in einer Kohorte beobachtet, in der keine SUV-Standardisierung zwischen den teilnehmenden PET-Zentren durchgeführt wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Methode robust gegenüber nicht nur unterschiedlichen Untersuchern, sondern auch unterschiedlichen Geräten und Rekonstruktionsmethoden sein könnte [16].

5.3 PET-2 in der HD16-Studie

Aufgrund der begrenzten Anzahl von Überlebensereignissen beschränkten sich unsere Analysen auf die PET-Positivität nach 2 Zyklen ABVD. Eine weitere Untersuchung des Einflusses auf die Langzeitwirksamkeit im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben steht derzeit noch aus. Da jedoch der prognostische Einfluss von PET-2 auf das progressionsfreie Überleben für die HD16-Studie nachgewiesen wurde [8], könnte die PET-2 als Ersatz für eine längerfristige Wirksamkeit angesehen werden. Um das Therapieansprechen besser vorhersagen zu können und die risikoadaptierte Individualisierung der Therapie weiter zu verbessern, sind die Beurteilung zusätzlicher Risikofaktoren erforderlich. Zu diesen Risikofaktoren kann die Verwendung von MTV und TLG, möglicherweise in Kombination mit der PET-2 gehören, muss aber nicht darauf beschränkt sein. Auch die Evaluation neuer Biomarker wie aktivierungsregulierte Chemokine oder zellfreie Tumor DNA scheint sinnvoll, um die Behandlung bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom individuell anzupassen [36].

5.4 Schlussfolgerung

MTV und TLG im initialen Staging zeigen einen prädiktiven Wert nach zwei Zyklen ABVD beim Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien. Zur Bestimmung von MTV und TLG bevorzugen wir aufgrund der höheren Reproduzierbarkeit und eines leichten, diagnostischen Vorteils gegenüber einem relativen Schwellenwert einen fixen Grenzwert von SUV 4.0.

Es muss jedoch noch gezeigt werden, dass diese Faktoren auch einen nützlichen Effekt auf die Prognose haben können, wenn sie z.B. in Kombination mit der PET-2-Beurteilung und anderen Biomarkern beim Hodgkin-Lymphom im Frühstadium angewendet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, Mawlawi O, Abou Yehia Z, Gunther J, Osborne EM, Andraos TY, Wogan CF, Rohren E, Garg N, Chuang H, Khoury JD, Oki Y, Fanale M, Dabaja BS (2018). Re-classifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. 131(1):84-94
2. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J (2017). 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*. 35(16):1786-94
3. Barrington SF, Johnson PWM (2017). ¹⁸F-FDG PET/CT in Lymphoma: Has Imaging-Directed Personalized Medicine Become a Reality? *J Nucl Med*. 58(10):1539-44
4. Bernd J. Krause, Andreas K. Buck, Markus Schwaiger: Nuklearmedizinische Onkologie. In: *ecomед Medizin* (c) 2007, ISBN 978-3-609-76308-8, S. 56 ff.
5. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., & Moch, H. (2012). *Pathologie* (5. Auflage). Urban & Fischer in Elsevier
6. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ (2010). FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37(1):181-200
7. Borchmann P (2016). *Das Hodgkin-Lymphom*. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag

8. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Hüttmann A, Dierlamm J, Soekler M, Beck, HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Schmitz N, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Kuhnert G, Diehl V, Dietlein M, Engert A (2017). 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*. 390(10114):2790-802
9. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, Markova J, Feuring-Buske M, Meissner J, Dührsen U, Ostermann H, Keller U, Maschmeyer G, Kuhnert G, Dietlein M, Kobe C, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Diehl V, Engert A (2017). 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*. 18(4):454-63
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 32(27):3059-68
11. Cottreau AS, Hapdey S, Chartier L, Modzelewski R, Casasnovas O, Itti E, Tilly H, Vera P, Meignan MA, Becker S (2017). Baseline Total Metabolic Tumor Volume Measured with Fixed or Different Adaptive Thresholding Methods Equally Predicts Outcome in Peripheral T Cell Lymphoma. *J Nucl Med*. 58(2):276-81
12. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, Bardet S, Castagnoli A, Brice P, Raemaekers J, Deau B, Fortpied C, Raveloarivahy T, Van Zele E, Chartier L, Vander Borght T, Federico M, Hutchings M, Ricardi U, Andre M, Meignan M (2018). Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 131(13):1456-63
13. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M (2017). *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag

14. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M (2012). 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.* 30(36):4508-14
15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V; (2012). 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.* 379(9828):1791-9
16. 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 II HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019; 37(31): 2835-45
17. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Maignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S, Salvi F, Luminari S, Hutchings M (2014). 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.* 99(6):1107-13
18. Gobbi PG, Valentino F, Bassi E, Coriani C, Merli F, Bonfante V, Marchianò A, Gallamini A, Bolis S, Stelitano C, Levis A, Federico M, Angrilli F, Di Giulio G, Corazza GR (2011). Chemoresistance as a function of the pretherapy tumor burden and the chemotherapy regimen administered: differences observed with 2 current chemotherapy regimens for advanced Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 11(5):396-402

19. Hasenclever D, Diehl V (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 339(21):1506-14

20. Herold G (2016). *Innere Medizin.* Köln: Eigenverlag

21. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J, Barrington S (2016). Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 374(25):2419-29

22. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas RO (2014). Baseline metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 41(9):1735-43

23. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger JM, Vrigneaud JM, Legrand L, Humbert O, Casasnovas O, Brunotte F, Cochet A (2015). 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.* 10(10):e0140830

24. Kuhnert G, Boellaard R, Sterzer S, Kahraman D, Scheffler M, Wolf J, Dietlein M, Drzezga A, Kobe C (2016). Impact of PET/CT image reconstruction methods and liver uptake normalization strategies on quantitative image analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 43(2):249-58

25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 2.0, 2018; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: 23.08.2023)

26. Maignan M, Gallamini A, Haioun C (2009). Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 50(8):1257-60

27. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A (2014). Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41(6):1113-22
28. Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, McCall SJ, Cadzin BR, Fox SY, Gerecitano J, Grewal R, Hamlin PA, Horwitz SM, Kumar A, Matasar M, Ni A, Noy A, Palomba ML, Perales MA, Portlock CS, Sauter C, Straus D, Younes A, Zelenetz AD, Moskowitz CH (2017). Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 130(20):2196-203
29. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372:1598-1607
30. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, et al. Omitting Radiotherapy in Early positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated with an Increased Risk of Early Relaps: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(12): 1188-94
31. Schober O, Heindel W (2007). PET-CT. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
32. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B (2017). Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 5:CD007941
33. Song MK, Chung JS, Lee JJ, Jeong SY, Lee SM, Hong JS, Chong A, Moon JH, Kim JH, Lee SM, Kim SJ, Shin HJ (2013). 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*. 104(12):1656-61
34. van Heek, L., Weindler, J., Gorniak, C., et al. (2023, August 29). 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. *European Journal of Haematology*. Abgerufen von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37644732/>

35. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A (2012). Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 30(9):907-13
36. Voltin CA, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, Oertl J, Klaeser B, Moccia A, Drzezga A, Engert A, Borchmann P, Dietlein M, Kobe C (2018). 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*. 29(9):1926-31

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Fließdiagramm - HD16 Studie</i>	22
Abbildung 2: <i>Fließdiagramm - Patientenkollektiv</i>	25
Abbildung 3: <i>MTV-Verteilung</i>	30
Abbildung 4: <i>TLG-Verteilung</i>	31
Abbildung 5: <i>ROC-Kurven der MTV Verteilung</i>	32
Abbildung 6: <i>ROC-Kurven der TLG Verteilung</i>	33

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Risikoeinteilung der GSH</i>	14
Tabelle 2: <i>Deauville-5-Punkte-Scoring-System</i>	19
Tabelle 3: <i>Patientencharakteristika</i>	29

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Im Folgenden ist die Publikation aufgeführt, die auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bzw. auf der zugrundeliegenden Studie beruht.

Van Heek L, **Stuka C**, Kaul H, Müller H, Mettler J, Hitz F, Baues C, Fuchs M, Borchmann P, Engert A, Dietlein M, Voltin CA, Kobe C (2022). Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma - Data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. Journal Name PMID: 35717166 PMCID: PMC9206242 doi: 10.1186/s12885-022-09758