

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
LEITER: PROF. DR. MED. DIRK HELLWIG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

„Tumor-Sink-Effekt bei bildbasierten Biomarkern
in der initialen FDG-PET/CT beim aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom:
Ergebnisse aus der multizentrischen OPTIMAL>60-Studie“

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Jürgen Lotter

2024

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
LEITER: PROF. DR. MED. DIRK HELLWIG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

„Tumor-Sink-Effekt bei bildbasierten Biomarkern
in der initialen FDG-PET/CT beim aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom:
Ergebnisse aus der multizentrischen OPTIMAL>60-Studie“

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Jürgen Lotter

2024

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Tobias Pukrop
Tag der mündlichen Prüfung:	18.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Epidemiologie von Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland	4
1.2 Kurzvorstellung der prätherapeutischen Diagnostik des DLBCL.....	4
1.3 FDG-PET/CT-Untersuchung bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.....	6
1.4 Bildbasierte Biomarker aus FDG-PET/CT-Daten.....	7
1.4.1 SUV-Quantifizierung	7
1.4.2 Einflussfaktoren des SUV	8
1.4.3 Metabolisches Tumervolumen	9
1.4.4 Standard-Uptake-Ratio (SUR)	10
1.5 Kurzvorstellung der OPTIMAL>60-Studie	12
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 FDG-PET/CT-Bildmaterial des untersuchten Patientenkollektivs	16
2.3 Erhebung der bildbasierten Biomarker aus den FDG-PET/CT-Daten.....	19
2.3.1 Festlegung der Referenzregionen.....	20
2.3.2 Auswertung der Lymphomherde.....	22
2.3.3 Behandlung von Sonderfällen	24
2.4 Abschätzung der Stoffwechsellage	26
2.5 Statistische Auswertung	27
3 Ergebnisse	30
3.1 Deskriptive Auswertung über das gesamte Kollektiv	30
3.2 Einflussfaktoren der bildbasierten Biomarker aus FDG-PET/CT-Daten.....	33
3.2.1 Einfluss der FDG-Verteilungszeit.....	33
3.2.2 Einfluss der Lymphomlast	36
3.2.3 Einfluss der Zuckerstoffwechsellage	39

3.3 Standorteffekte bei bildbasierten Biomarkern.....	40
3.3.1 Patientencharakteristika der Standorte	41
3.3.2 Standorteffekte bei Parametern mit Relevanz für Quantifizierung der PET/CT	42
3.3.3 Standortunterschiede der bildbasierten Biomarker in Referenzregionen.....	46
3.3.4 Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen	51
3.4 Vergleich der bildbasierten Biomarker auf Basis der IPI-Risikoprofile	57
3.5 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels bezüglich der Standorteffekte	58
3.5.1 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels der Referenzregionen	59
3.5.2 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels in Lymphom-Manifestationen.....	60
3.6 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels auf Basis der Risikogruppen	61
3.6.1 Kovarianzanalysen der bildbasierte Biomarker des Glukosestoffwechsels der Referenzregionen	62
3.6.2 Kovarianzanalysen der bildbasierte Biomarker des Glukosestoffwechsels in Lymphom-Manifestationen.....	62
4 Diskussion	64
4.1 Diskussion der Methodik	65
4.1.1 Festsetzung des FDG-Verteilungszeitrahmen.....	65
4.1.2 Festlegung der Referenzregionen zur Quantifizierung der FDG-PET/CT-Daten...	65
4.1.3 Abgrenzung der Lymphomherde	67
4.2 Diskussion der Ergebnisse	68
4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung	68
4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Einflussparameteranalyse	72
4.2.3 Diskussion der Standorteffekte	77
4.2.4 Diskussion der Ergebnisse aus dem IPI-Risikogruppenvergleich.....	80

4.3 Limitationen	82
4.4 Schlussfolgerungen	82
5 Zusammenfassung	84
6 Verzeichnisse	86
6.1 Abkürzungsverzeichnis	86
6.2 Abbildungsverzeichnis	88
6.3 Tabellenverzeichnis.....	90
7 Literaturverzeichnis.....	91
8 Danksagung.....	107

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien der lymphatischen Zellen dar. Nach Angaben des Robert-Koch-Institut kam es 2020 zu insgesamt 18.320 Neuerkrankungen bei Frauen und Männern in Deutschland, was einem Anteil von 3,7 % aller 493.250 Tumorerkrankungen in diesem Jahr entsprach. Mit 3,0 % war das NHL die achthäufigste Tumorentität bei Frauen und ordnete sich zwischen Tumoren des Magens mit 3,2 % und der Leber mit 2,6 % ein. Bei den Männern lag das Non-Hodgkin-Lymphom mit einem Anteil von 3,2 % zwischen der Häufigkeit von Tumoren der Speiseröhre (3,6 %) und Tumoren von Mundhöhle und Rachen (ebenfalls 3,2 %) auf dem neunten Rang der Tumorentitäten (1). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate nach der Europastandardpopulation betrug 2020 bei Frauen 11,0 und bei Männern 15,9 je 100.000 Personen und ist seit 1999 leicht ansteigend. Eine Erklärung hierfür könnte die Eingliederung der chronisch lymphatischen Leukämie in die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome sein. Das Risiko, an einem NHL zu erkranken, steigt mit dem Alter. Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 73 Jahren und für Männer bei 71 Jahren (1). Das Lebenszeitrisko für das NHL liegt zwischen 1,6 und 2,0 %, somit erkranken im Schnitt eine von 64 Frauen und einer von 51 Männern im Laufe ihres Lebens an einem NHL (1).

1.2 Kurzvorstellung der prätherapeutischen Diagnostik des DLBCL

Diese Arbeit konzentriert sich bei der Analyse auf die aggressiven, oder auch hoch-malignen, Formen der NHL abstammend von reifen B-Lymphozyten. Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit einem Anteil von 30-40 % die am häufigsten vorkommende Entität (2–5). In den USA zeigte sich zuletzt eine Inzidenz von 5,6 pro 100.000 Personen (3). Ein früherer Vergleich konnte dabei ähnliche Inzidenzen für Europa und den USA zeigen (2).

Nach der aktuellen Klassifikation von lymphoiden Neoplasien der „World Health Organisation“ (WHO) lässt sich das DLBCL der Klasse der großzelligen B-Zell Lymphome zuordnen und umfasst selbst wiederum Subtypen. Die Einteilung basiert dabei auf morphologischen, immunopathologischen und genetischen Eigenschaften (4). Als möglicher Risikofaktor wird ein Immundefizit, wie er beispielsweise durch eine HIV-Infektion, immunsupprimierender Therapie nach Transplantation oder im Rahmen einer Abschwächung im Alter bedingt werden kann, diskutiert (6–8). Eine chronische Entzündungsreaktion könnte ebenfalls ein Risikofaktor sein (6).

1 Einleitung

Das DLBCL kann sowohl das lymphatische als auch nicht lymphatische Gewebe infiltrieren und damit theoretisch jedes Organ befallen. In ca. 63 % der Fälle zeigt primär das lymphatische Gewebe eine Infiltration (9). Die Infiltration wird im weiteren Verlauf durch eine Schwellung des betroffenen Gewebes bemerkbar, was beispielsweise bei oberflächlich gelegenen Lymphknoten sicht- und tastbar wird. Bei tiefergelegenen Organen wird die Schwellung möglicherweise erst durch Obstruktion von Gefäßen, Nerven oder beispielsweise Atemwegen auffällig (3,9). Weitere klinische Hinweise wären das Vorliegen von starkem, nächtlichen Schwitzen, einem Fieber ohne bekannten Ursprung und ein übermäßiger Gewichtsverlust, was als B-Symptomatik zusammengefasst wird und relativ unspezifisch ist (3,9). Zur Bestätigung eines DLBCL sollte eine offene Biopsie wie eine Lymphknotenexzision durchgeführt werden. Bei eingeschränkter Durchführbarkeit der offenen Biopsie sollte eine Stanzbiopsie genommen werden. Eine Feinnadelbiopsie oder Aspirat hat keine ausreichende Aussagekraft (3,5). Das gewonnene Gewebe sollte histomorphologisch, immunhistochemisch und zytogenetisch auf MYC und BCL2 Rearrangierung untersucht werden, um die DLBCL-Subtypen besser voneinander abgrenzen zu können (3).

Nach der Bestätigung eines DLBCL sollte sich eine Ausbreitungsdiagnostik, Risikoeinschätzung und Organfunktionsdiagnostik anschließen, um die Durchführbarkeit oder eine nötige Anpassung der Therapie abschätzen zu können. Hierbei kann der Allgemeinzustand anhand des WHO-Aktivitätsindex eingeordnet werden. Zudem sollte ein geriatrisches Assessment erfolgen (10). Im Hinblick auf die Therapiedurchführbarkeit sollte vor allem auf die Leber- und Nierenfunktion geachtet werden. Außerdem sollte eine virale Hepatitis und eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden (3). Die bildgebende Diagnostik der Wahl für die prätherapeutische Stadieneinteilung ist die Positronenemissionstomographie in Kombination mit einer Computertomographie (PET/CT) (3).

Mit den Erkenntnissen aus der Diagnostik nach der Erstdiagnose kann der Krankheitsverlauf abgeschätzt werden. Hierfür erfolgt eine Einteilung der Patienten in vier Risikogruppen nach dem „International Prognostic Index“ (IPI). In die Einschätzung fließen das Alter, die Serumkonzentration der Lactatdehydrogenase (LDH), die Lymphomausbreitung, die Infiltration extralymphatischen Gewebes und der Allgemeinzustand mit ein. Die Patienten werden anhand der Summe der Risikofaktoren in Gruppen mit niedrigem (höchstens ein Risikofaktor, IPI I), intermediär-niedrigem (zwei Risikofaktoren, IPI II), intermediär-hohem (drei Risikofaktoren, IPI III) und hohem Risiko (mindestens 4 Risikofaktoren, IPI IV) eingeteilt. Mit der Zuteilung in eine höhere Gruppe sinkt die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien

1 Einleitung

Überlebens und des ereignisfreien Überlebens (3,11,12). Die prätherapeutische Diagnostik und die Risikoeinschätzung sollten innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein, sodass der Therapiestart nicht übermäßig verzögert wird (3).

1.3 FDG-PET/CT-Untersuchung bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Tracer F-18-Fluordesoxyglukose (FDG) ist im Patientenmanagement des NHL empfohlen (3,13). Die mit dem Positronenstrahler Fluor-18 markierte Glukose wird bei dieser Untersuchung dem Patienten intravenös injiziert und reichert sich, in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus, in den Zellen an. In der Zelle wird die markierte Glukose mit dem Enzym Hexokinase phosphoryliert, was einen Austritt aus der Zelle verhindert. Die weitere Verstoffwechslung wird durch die Markierung mit dem Fluor-18 unterbunden (14,15). Die daraus resultierende Akkumulation des FDG-6-Phosphats ermöglicht es, mit einem PET-Scanner die Radioaktivitätsverteilung des FDG im Gewebe über den Positronen-Zerfall des Fluor-18 zu Sauerstoff-18 zu messen und mittels in Computern implementierter Rekonstruktionsalgorithmen in einem dreidimensionalen Datensatz darzustellen. Fusioniert man die PET-Daten der FDG-Verteilung mit den Bildern einer Röntgen-Computertomographie (CT), kann eine genaue Zuordnung von vermehrt Glukose anreichernden Arealen zu anatomischen Strukturen erfolgen (16).

NHL, insbesondere die aggressiven Varianten, zeigen einen erhöhten Glukosemetabolismus und sind somit in einer FDG-PET-Untersuchung abgrenzbar (17,18). Aus diesem Grund ist die Kombination aus PET mit F-18-Fluordesoxyglukose und CT (FDG-PET/CT) der empfohlene Versorgungsstandard für die prä-, intra- und posttherapeutische Diagnostik von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (3,19). Die FDG-PET/CT-Datensätze werden dabei vor allem anhand visueller Kriterien bewertet. In der prätherapeutischen Phase werden fokale Signalanhebungen sowohl in lymphatischem Gewebe als auch in extralymphatischen Organen als positiv für eine Lymphom-Beteiligung gewertet. Das PET/CT besitzt eine höhere Sensitivität und erlaubt eine genauere Beurteilung im Hinblick auf Lymphom-Manifestationen als eine Kontrastmittel-unterstützte CT (20,21). Ausbreitungsstadien basierend auf PET/CT-Aufnahmen führen in manchen Fällen zu anderen Therapieentscheidungen im Vergleich zu Einschätzungen mit Hilfe der CT-Aufnahme (13). Orientierend an der Ann Arbor-Klassifikation und der Lugano-Klassifikation werden die aggressiven NHLs bei einem bezüglich des Zwerchfells einseitigen Befall in ein limitiertes und bei einem beidseitigen Befall in ein fortgeschrittenes Stadium eingeteilt. Im Falle des limitierten Stadiums wird noch unterschieden, ob es zusätzlich zu den lymphatischen Läsionen einen Befall des extralymphatischen Gewebes gibt oder nur das

1 Einleitung

lymphatische Gewebe betroffen ist (19). Für die Beurteilung des Therapieansprechens während oder nach der Therapie verwendet man den sogenannten Deauville-Score (DS). Dabei wird die visuell beurteilte FDG-Anreicherung anhand eines 5-Punkte-Systems unterteilt. Eine Läsion wird als Deauville 1 (D1) bewertet, wenn die Region keine erhöhte Aufnahme aufweist. Bei einer erhöhten Aufnahme noch unter dem Niveau des mediastinalen Blut-Pools (MBP), spricht man von D2, übertrifft die Aufnahme das Niveau des MBP, bleibt aber unter dem der Leber, von D3 und bei einer moderaten oder deutlich, bis auf das Doppelte erhöhten Aufnahme über dem Niveau der Leber von D4 beziehungsweise darüber von D5 (15,22). Schließlich geht man von einer kompletten Remission aus, wenn die Läsion mit der höchsten Aufnahme einen Deauville-Score von maximal drei erreicht und keine neuen Herde aufgetreten sind. Die partielle Remission zeigt einen DS von vier oder fünf ohne neu aufgetretene Herde, wobei im Vergleich zur Voraufnahme ein Rückgang der FDG-Speicherintensität und/oder eine Verminderung der Läsionszahl zu sehen ist. Als stabile Erkrankung werden Läsionen mit D4 oder D5 ohne Veränderung zur Voraufnahme betrachtet. Die fortschreitende Erkrankung umfasst dieselben DS und eine vermehrte FDG-Speicherung oder neue Läsionen verglichen mit der Voraufnahme (19).

1.4 Bildbasierte Biomarker aus FDG-PET/CT-Daten

1.4.1 SUV-Quantifizierung

Die visuelle Beurteilung der FDG-PET/CT-Bilder ist klinischer Standard, die quantitative Auswertung des Glukosemetabolismus konnte sich im Zuge des Patientenmanagement bei aggressiven NHL noch nicht etablieren. Der im Normalfall verwendete Parameter ist der „Standard Uptake Value“ (SUV), der die gemessene Aktivitätskonzentration auf die hypothetische Konzentration der applizierten Aktivität bei gleichmäßiger Verteilung in der gesamten Körpermasse bezieht. Mit diesem Parameter soll im Zuge einer FDG-PET-Untersuchung ein Rückschluss von der gemessenen Aktivität in einem Gewebe auf dessen Glukoseaufnahme möglich sein, was wiederum die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen malignen Neoplasien und gesunden Gewebe schafft (14,23). Die Verteilung im Körper kann abgeschätzt werden im Verhältnis zum Körpergewicht (KG), aber auch zur fettfreien Körpermasse (FFM), welche den Speicherfettanteil ausschließt, oder zur Körperoberfläche (KOF). Bei einer Normalisierung der gemessenen Aktivität auf Basis der beiden letzten genannten Parameter ist von einigen Studien eine bessere Unabhängigkeit von Unterschieden zwischen den Patienten beobachtet worden (24–26), dieses Analysemodell hat sich allerdings nicht durchgesetzt. In dieser Arbeit wird die

1 Einleitung

FDG-Anreicherung mit dem SUV bezogen auf das Körpergewicht des Patienten quantifiziert und besitzt folgende Formel als Berechnungsgrundlage (27):

$$\text{SUV} = \frac{C_{\text{VOI}}[\text{kBq/ml}]}{A_{\text{appl.}}[\text{MBq}] / \text{KG}[\text{kg}]}$$

C_{VOI} bezeichnet die mittels PET gemessene Aktivitätskonzentration in einem definierten „Volumen of Interest“ (VOI), $A_{\text{appl.}}$ die zerfallskorrigierte dem Patienten applizierte Aktivität und KG das Körpergewicht des Patienten. Auf dieser Berechnungsgrundlage würde sich die Einheit „g/ml“ für die SUV ergeben. Es entspricht jedoch dem Standard die SUV ohne Einheit anzugeben, was auch in der vorliegenden Arbeit umgesetzt wurde.

1.4.2 Einflussfaktoren des SUV

Der SUV steht unter dem Einfluss unterschiedlicher Faktoren, die eine Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit erschweren, und somit auf dem tumoralen Glukoseumsatz basierende Aussagen beeinflussen, nicht nur bezüglich aggressiver NHLs. Die in diesem Rahmen wichtige Faktoren können in unterschiedliche Aspekte bei einer FDG-PET-Untersuchung eingeteilt werden. Einfluss nehmen technische Bedingungen, wie beispielsweise die Kalibrierung der Messsysteme im PET-Scanner und der Messsysteme zur Bestimmung der applizierten Aktivitätsmenge, Differenzen bei der Einstellung der Uhren der genannten Systeme, unterschiedliche Rekonstruktionsmethoden oder unterschiedliche PET-Scanner mit sich unterscheidenden Auflösungsvermögen. Auch biologische Gegebenheiten zählen zu diesen Faktoren, wie zum Beispiel Unterschiede in der tumoralen FDG-Speicherung aufgrund variierender Zeitspannen zwischen FDG-Injektion und Beginn der PET-Aufnahme (FDG-Verteilungszeit), oder abweichender Blut-Glukose-Konzentrationen (28–30).

SUV von Referenzregionen wie beispielsweise dem Blut-Pool oder der Leber werden durch Umverteilungsprozesse beeinflusst. In diesem Sinne steht ein hohes, metabolisch aktives Tumorgewebe in Zusammenhang mit einer übermäßigen Aufnahme des FDG in die Tumorzellen, sodass die gemessene FDG-Aktivität im Blut-Pool oder der Leber unterdurchschnittlich ausfallen kann (31,32). Dieser Effekt wird als Tumor-Sink-Effekt bezeichnet (33). Eine andere Art der FDG-Umverteilung steht in Verbindung mit einer Insulinausschüttung oder Insulingabe bei erhöhten Blut-Glukose-Konzentrationen. Hierbei kommt es vor allem zu einer vermehrten Verschiebung des FDG in Muskelzellen der Skelettmuskulatur oder des Myokards, was wiederum die SUV des Blut-Pools beeinflusst (29,34–36).

1 Einleitung

Betrachtet man charakteristische SUVs wie den mittleren oder maximalen Wert in NHL-Manifestationen ($SUV_{mean}^{Lymphom}$, $SUV_{max}^{Lymphom}$), kommt die Methodik der tumoralen Abgrenzung, auch Konturierung genannt, zu den bereits genannten Einflussfaktoren hinzu (28,37,38). Wegen des Einflusses der genannten Faktoren wird empfohlen, sich bei FDG-PET/CT-Untersuchungen an standardisierte Richtlinien zu halten (26).

Der mittels SUV-Quantifizierung objektivierte Glukosemetabolismus ist bei einer Reihe von Tumorentitäten ein prognostischer Parameter, jedoch nicht durchgängig bei aggressiven NHLs. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, Nebennierenrindentumoren und das Weichteilsarkom der Extremitäten können als Beispielentitäten genannt werden, bei denen die Quantifizierung des tumoralen Glukosemetabolismus mittels SUV ein signifikanter Prognosefaktor ist (39–42). Für aggressive NHLs waren SUVs oder deren Veränderung während der Therapie teilweise signifikante Prognosefaktoren (43–48). Andererseits konnten diese Ergebnisse in anderen Studien nicht reproduziert werden (49–51) oder zeigten Unterschiede in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der FDG-PET (52).

1.4.3 Metabolisches Tumervolumen

Abgesehen von der Auswertung der SUVs kann als weiterer quantitativer Parameter das metabolische Tumervolumen (MTV) zur Analyse herangezogen werden. Das MTV umfasst dabei das Gewebe, das eine erhöhte FDG-Aufnahme zeigt. Das Vorgehen bei der Abgrenzung der tumoralen Läsionsgrenzen basiert auf den SUVs und ist bis jetzt noch nicht abschließend standardisiert. Es gibt dabei unterschiedliche Methoden, die unter anderem auf absolute SUV-Grenzen, auf relative SUV-Grenzen bezüglich des lokalen oder allgemeinen SUV-Maximums oder auf adaptives Eingrenzen setzten (53–55). Aktuell wird der Vorschlag diskutiert, dass man sich bei der Konturierung nicht auf ein einzelnes Kriterium festlegt, sondern ein Zusammenspiel aus mehreren Methoden die besten Ergebnisse liefert (53,56). Zusätzlich zu der Festlegung der Grenzen von tumoralen Läsionen ist auch eine Definition für die Selektion von Volumina, die als lymphomsuspekt und auswertbar zählen, nötig. In diesem Sinne können zum einen Regionen mit einer erhöhten FDG-Anreicherung durch visuelle Beurteilung des Untersuchers identifiziert und gegenüber Gewebe mit physiologisch hoher FDG-Speicherung, wie dem Gehirn, oftmals dem Myokard oder dem Urogenitaltrakt, unterschieden werden. Zum anderen lässt sich in Anlehnung an die „PET Response Criteria in Solid Tumors“ (PERCIST) ein Schwellwert für den maximalen SUV (SUV_{max}) der Läsion basierend auf der FDG-Aufnahme der Leber als Bedingungen für eine auswertbare NHL-Läsion festlegen, wobei zusätzlich ein Mindestvolumen von einem Milliliter gefordert werden kann (24).

1 Einleitung

Ein weiterer Auswertungsparameter, der mit dem MTV zusammenhängt, ist die „total lesion glycolysis“ (TLG). Diese ergibt sich aus der Multiplikation aus dem mittleren SUV (SUV_{mean}) in der Gesamtmasse des NHL mit dem MTV und soll eine Erfassung des gesamten Glukoseumsatzes der Tumorlast ermöglichen. Trotz der bisher fehlenden verbindlichen Standardisierung bezogen auf die Methodik bei der MTV-Erhebung zeigen MTV und TLG in unterschiedlichen Studien einen signifikanten prognostischen Wert bei Patienten mit aggressiven NHLs. Dabei konnten in den unterschiedlichen Analysen keine allgemein übereinstimmenden Trennwerte für eine Einteilung der NHL-Patienten in eine Hoch- und Niedrig-Risikogruppe festgelegt werden (49,51,54,56,57). Mit Einbezug des MTV und der anerkannten Risikofaktoren des DLBCL wurden die Modelle zur Risikoeinschätzung bezüglich des Krankheitsverlauf entwickelt. Diese Modelle zeigen eine Überlegenheit zu dem bereits etablierten Vorgehen zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs (58,59).

1.4.4 Standard-Uptake-Ratio (SUR)

Wie bereits erwähnt, schreibt man den SUVs ein Defizit bezüglich Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit vor allem zwischen unterschiedlichen Studien zu (60). Um die Anfälligkeit für systematische Fehler bei der quantitativen Auswertung von FDG-PET/CT zu verringern, wird diskutiert, eine Normalisierung der SUVs im neoplastischen Gewebe mit SUVs in Regionen mit physiologischer FDG-Speicherung, deren Kinetik bezüglich des Tracers bekannt ist, vorzunehmen. Regionen, die unter anderem für die Normalisierung geeignet scheinen, sind die Leber und der MBP. Es wird dabei das Verhältnis zwischen dem ermittelten SUV der untersuchten Region und dem mittleren SUV der Referenzregion gebildet, woraus man die „Standard-Uptake-Ratio“ erhält. Dadurch erzielt man eine höhere Unabhängigkeit von Unterschieden zwischen den Messsystemen für die FDG-PET/CT-Untersuchung, die die quantitative Auswertung mit SUVs beeinflussen, da der Referenzpunkt in den Bilddatensatz des einzelnen Patienten verlegt und unter anderem eine Kreuzkalibration der Messsysteme entbehrlich wird (61,62).

In dieser Arbeit steht die Normalisierung der SUVs mit dem mittleren SUV im MBP und die Analyse des so berechneten Parameters „Tumor-to-Blood Standard-Uptake-Ratio“ (SUR) im Zentrum. Die SUR zeigen zusätzlich zur höheren Unabhängigkeit zur Kalibration der Messsysteme den Vorteil, dass sie eine höhere Korrelation mit der zellulären Glukose-Aufnahmerate als die SUV zeigen (63). Erklärbar ist dies über das Patlak-Modell, das die Verteilung eines Stoffes über zwei abgetrennte Körperkompartimente über die Zeit beschreibt. Dabei muss die Voraussetzung gelten, dass der Stoff vom ersten Kompartiment in das zweite übergeht und das

1 Einleitung

zweite Kompartiment nicht mehr verlassen kann (64). Übertragen auf den Tracer FDG kann man das Blutvolumen als erstes Kompartiment und das Zellvolumen als zweites Kompartiment betrachten. Wie bereits erwähnt, kann das phosphorylierte FDG die Zelle nicht mehr verlassen und wird durch das Fluor auch nicht weiter verstoffwechselt, womit auch die Voraussetzung der Irreversibilität gegeben ist. Nach dem Patlak-Modell lässt sich die FDG-Verteilung demnach wie folgt beschreiben (64):

$$c_t(t) = K_m \times \int_0^t c_a(s) ds + V_r \times c_a(t)$$

Hierbei steht c_t für die FDG-Konzentration in der betrachteten Region zum Zeitpunkt t , K_m steht für die FDG-Aufnahmerate in das zweite Kompartiment und c_a für die FDG-Konzentration im Blutvolumen zum Zeitpunkt t . V_r bezeichnet das Verteilungsvolumen des FDG. Untersuchungen zeigten mit Bezugnahme auf das Patlak-Modell, dass bei einer Quantifizierung der FDG-Verteilung mittels SUV die Korrelation mit der FDG-Aufnahmerate in Abhängigkeit zur zeitlichen Änderung der FDG-Konzentration im Blut ist. Diese ist allerdings interindividuell nicht als konstant zu betrachten, was zu Ungenauigkeiten bezüglich der Quantifizierung der zellulären FDG-Aufnahme führt (63). Die Quantifizierung mittels SUR, dem Verhältnis aus dem SUV des untersuchten Gewebes und des SUV des Blutvolumens, zeigte dagegen eine höhere Korrelation zur FDG-Aufnahmerate mit geringerer Abhängigkeit zur Änderung der FDG-Konzentration im Blut (63). Daraus lässt sich schließen, dass im Rahmen von statischen PET-Aufnahmen, bei denen die individuelle Änderung der FDG-Blutkonzentration nicht bekannt ist, die Quantifizierung der FDG-Aufnahme mittels SUR einen Vorteil gegenüber SUV bietet.

Dies gilt jedoch nur wenn bei den Untersuchungen die Zeit zwischen der FDG-Injektion und der PET-Aufnahme konstant ist (65,66). Deshalb sollten zur quantitativen Auswertung von FDG-PET/CT-Aufnahmen die zeitkorrigierten SUR (SUR_{TC}) verwendet werden. Sie ergeben sich aus folgender Formel (66):

$$SUR_{TC} = \frac{T_0}{T} \times \left(\frac{SUV_{Tumor}}{SUV_{Blut}} - \bar{V}_r \right) + \bar{V}_r$$

Dabei entspricht die SUV quantifizierte FDG-Speicherung im Tumor (SUV_{Tumor}) und im mediastinalen Blut-Pool (SUV_{Blut}). T_0 und T werden zur Zeitkorrektur benötigt und stellen die Referenzzeit bei FDG-PET-Untersuchungen (T_0), typischerweise 75 min, und die tatsächliche Zeitspanne zwischen FDG-Injektion und PET-Aufnahme (T) dar. Der Parameter \bar{V}_r steht für das relative Verteilungsvolumen und kann als konstant betrachtet, bei einigen Tumoren sogar vernachlässigt werden (63,65,66). Damit vereinfacht sich die Berechnung des SUR_{TC} auf folgende Formel:

$$SUR_{TC} = \frac{T_0}{T} \times \frac{SUV_{Tumor}}{SUV_{Blut}}$$

Im Rahmen von Untersuchungen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus konnte bereits die Überlegenheit von SURs über SUVs bezüglich des prognostischen Wertes gezeigt werden (67,68). Die Relevanz für das Patientenmanagement mit aggressiven NHL soll in aktuellen Studien geprüft werden.

1.5 Kurzvorstellung der OPTIMAL>60-Studie

Als Quelle für die FDG-PET/CT-Untersuchungsdaten von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen diene in dieser Arbeit die OPTIMAL>60-Studie (NCT01478542), für welche die Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Regensburg als Referenznuklearmedizin aktiv ist. Die Analyse der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Parameter aus der Population der Studie, wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

Das Hauptziel der Studie war eine Verbesserung der Therapieergebnisse und Reduktion der Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit aggressivem, CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphom. Diese sollte erreicht werden durch eine optimierte Gabe von Rituximab, einem monoklonalen Antikörper, dem Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin und FDG-PET-basierter Therapiereduktion in Verbindung mit einer Vitamin-D-Substitution (69). Voraussetzungen für den Einschluss eines Patienten in die Studie waren unter anderem ein Alter zwischen 61 und 80 Jahren sowie eine histologisch gesicherte Diagnose eines unbehandelten, aggressiven und CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphoms in den Stadien I-IV nach Ann-Arbor. Der Einschluss war unabhängig von den Risikofaktoren nach dem „International Prognostic Index“ (IPI). Wesentliche Begleiterkrankungen, die nicht durch das Lymphom verursacht wurden, durften nicht bestehen (69). Die OPTIMAL>60-Studie wurde als offene, multizentrische Studie geplant und teilte die Patienten in zwei Kohorten ein. Die Einteilung erfolgte zum einen in die Gruppe mit „günstiger“ Prognose und zum anderen in die Gruppe mit „weniger günstigen“ Prognose. Teilnehmer der Gruppe mit „günstigen“ Prognose hatten außer dem Alter über 60 Jahre keinen weiteren Risikofaktor laut des IPI und keine Diagnose einer „bulky disease“, definiert als Befall mit einem Durchmesser von mindestens 7,5 cm. Sie bekamen vier Zyklen einer Immunochemotherapie bestehend aus Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison, wobei ein Teil der Patienten konventionelles und der andere Teil liposomales Vincristin erhielt (R-CHOP/R-CHLIP). Im Falle eines visuell positiven FDG-PET/CTs nach den ersten vier Zyklen wurde die Therapie um zwei weitere Zyklen R-CHOP/R-CHLIP, zwei zusätzliche Gaben von Rituximab und einer Bestrahlung aller

1 Einleitung

ursprünglich betroffenen Regionen erweitert, die zum Zeitpunkt der Studienplanung im Jahr 2009 als Behandlungsstandard betrachtet wurde. Bei einer negativen PET/CT-Bildgebung nach den vier Zyklen wurden dem Patienten vier weitere Dosen Rituximab verabreicht (69). Bei Diagnose einer „bulky disease“ und/oder mehr als einem Risikofaktor nach dem IPI wurden die Patienten in die Gruppe mit einer „weniger günstigen“ Prognose eingeteilt. Diese Patienten wurden 2x2-randomisiert zu zwei unterschiedlichen Schemata der Rituximabgabe, wobei diese sich unter anderem durch eine frühere Aufsättigung der Rituximabspiegel unterschieden, beziehungsweise dem Einsatz von liposomalen statt konventionellem Vincristin zugeordnet. Nach dem ersten Schema erhielten die Patienten sechs Zyklen Immunchemotherapie plus eine Gabe Rituximab. Darauf folgte eine Evaluation mittels FDG-PET/CT. War dieses visuell negativ, wurde den Patienten eine weitere Dosis Rituximab verabreicht. Bei einem positiven Ergebnis bestrahlte man zusätzlich zu der Rituximabgabe die positiven Herde. Das zweite Schema sah bereits vor dem Beginn der sechs Zyklen Chemotherapie eine Gabe von zwei Rituximabdosen zur schnelleren Aufsättigung vor. In Abhängigkeit von der auf die sechs Zyklen folgenden FDG-PET/CT-Aufnahme zur Evaluation bekamen die Patienten bei einer visuell negativen PET vier weitere Gaben Rituximab und bei einem positiven Befund zusätzlich zu den vier Rituximabgaben eine Bestrahlung der FDG-positiven Herde. Die Gesamtfallanzahl betrug planmäßig 1152 Patienten, wobei der letzte Patient im Mai 2020 eingeschlossen wurde und nun die mehrjährige Nachbeobachtungszeit läuft mit Verfügbarkeit von Ergebnissen zur Überlebenszeit im Frühjahr 2025 (69).

Ein wichtiger Bestandteil der Studie war die FDG-PET-abhängige Therapiereduktion, um bei einer möglichen kompletten Remission keine nebenwirkungsreiche Immunchemotherapie fortführen zu müssen. Eine FDG-PET/CT-Untersuchung eignet sich als Grundlage für die Entscheidung, eine Therapiereduktion durchzuführen, weil sie nach der Induktionstherapie einen hohen negativen prädiktiven Wert besitzt (44,50). Das initiale Staging mittels FDG-PET/CT fand sowohl in der Gruppe mit „günstiger“ als auch in der Gruppe mit „weniger günstigen“ Prognose bis zu sechs Wochen vor dem Beginn jedweder Therapie statt. Eine Ausnahme hiervon stellte eine Notfallindikation zur Therapie dar (69). Die initialen FDG-PET-Aufnahmen der Patienten stellen die Grundlage für die Analyse der bildbasierten Biomarker in dieser Arbeit dar.

Aufgrund der noch laufenden Nachbeobachtungsphase ist keine Analyse der prognostischen Aussagekraft der in dieser Arbeit untersuchten Biomarker möglich.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Die Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung bildbasierter Biomarker aus FDG-PET/CTs von Patienten mit aggressiven NHL, die zum prätherapeutischen Staging im Rahmen der multizentrischen, prospektiven OPTIMAL>60-Studie erstellt wurden. In vorausgehenden Abschnitten wurde bereits auf die Defizite der SUV-basierten quantitativen Auswertung von FDG-PET/CTs eingegangen und die möglichen Vorteile eines Ersatzes der SUVs durch SURs aufgezeigt. Basierend auf den PET/CT-Daten werden die bildbasierten tumoralen Parameter SUV, SUR, MTV und TLG erhoben ($SUV_{mean}^{Lymphom}$, $SUV_{max}^{Lymphom}$, $SUR_{mean}^{Lymphom}$, $SUR_{max}^{Lymphom}$). Die SUV und SUR werden in diesem Zug auch für die Referenzregionen im mediastinalen Blut-Pool und der Leber ermittelt (SUV_{mean}^{Blut} , SUR_{mean}^{Blut} , SUV_{mean}^{Leber} , SUR_{mean}^{Leber}). Von besonderem Interesse sind die Unterschiede in der Ausprägung und der Verteilung der SUV und SUR innerhalb von Subkollektiven der Studienpopulation.

Eine Fragestellung der Arbeit betrifft die Untersuchung der FDG-Verteilungszeit als möglicher Einflussfaktor der SUV beziehungsweise SUR. Aufgrund der bereits beschriebenen Kinetik der Fluor-18-markierten Glukose akkumulierte diese mit der Zeit in den Zellen, wohingegen die Konzentration im Blut aufgrund der Ausscheidung über die Niere und die Aufnahme in sonstigen Zellen mit der Zeit abnimmt. Aufgrund der relativen großen Stichprobe dieser Arbeit sollte es demnach möglich sein herauszufinden, ob bei unterschiedlich langer FDG-Verteilungszeit auch unterschiedliche SUV zu messen sind. Hierbei ist vor allem der Vergleich zu den SUR von Interesse, da diese eine Korrektur für die FDG-Verteilungszeit beinhalten.

Neben der FDG-Verteilungszeit soll auch der Einfluss der Tumorlast der untersuchten Patienten im Hinblick auf die Auswertung der bildbasierten Biomarker SUV und SUR untersucht werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine hohe Tumorlast in Form eines hohen metabolisch aktiven Tumolvolumens zu einer übermäßig hohen Aufnahme des Tracers im Tumorgewebe führt, sodass in der Leber und dem Blut-Pool niedrigere Aktivitäten des FDG zu messen sind. Dieser Effekt wird als Tumor-Sink-Effekt bezeichnet (33). Inwieweit dieses Phänomen auch bei aggressiven B-Zell Lymphomen zu beobachten ist und ob sich daraus Konsequenzen für die quantitative Einschätzung des Glukosemetabolismus der Lymphomläsionen ergeben, ist eine offene Frage und daher Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit.

In Bezug auf mögliche Einflussgrößen waren in der Analyse der Daten niedrige SUV_{mean}^{Blut} auffällig. Darauf basierend wird in dieser Arbeit eine explorative Analyse im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der FDG-PET/CT

1 Einleitung

Untersuchung und den SUV_{mean}^{Blut} durchgeführt. Diese soll die Frage behandeln, ob eine Insulin-Effekte Auswirkung auf die Messung des SUV_{mean}^{Blut} haben kann.

Ein weiteres zentrales Ziel der Arbeit ist es aufzuzeigen, ob und inwieweit die bildbasierten Biomarker von den einzelnen nuklearmedizinischen Standorten abhängig sind. In diesem Sinne werden die Rahmenbedingungen in den einzelnen teilnehmenden nuklearmedizinischen Standorten mit einer Mindestpatientenzahl von 30, also einer hohen Stichprobengröße, auf Vergleichbarkeit untersucht. Dazu werden die Faktoren Patientengewicht, applizierte Aktivitätsmenge des FDG und die Zeitspanne zwischen FDG-Injektion und FDG-PET/CT-Aufnahmestart unter den Abteilungen verglichen. Darüber hinaus werden die erhobenen bildbasierten Biomarker des Glukosemetabolismus sowie Volumen-assoziierten Parameter der Patienten der nuklearmedizinischen Standorte gegenübergestellt.

Für die Subpopulation der verglichenen Standorte werden die bildbasierten Biomarker in Zusammenhang mit dem Risikoprofil der Patienten nach dem IPI untersucht. Dabei möchte die Arbeit herausfinden, ob Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil auch unterschiedliche Ausprägungen der beobachteten Parameter aufweisen. Daneben wird kontrolliert, ob die Risikoprofilverteilung in den verglichenen Standorten vergleichbar ist.

Die Unterschiede unter den Standorten im Hinblick auf die SUV und SUR der Referenzregionen und der Tumormanifestationen werden abschließend auf einen Zusammenhang mit den untersuchten Einflussparametern FDG-Verteilungszeit und Tumorlast untersucht. Dabei soll untersucht werden, ob die genannten Einflussparameter Unterschiede zwischen nuklearmedizinischen Standorten bedingen könnten. Auf die gleiche Weise werden die Unterschiede zwischen den IPI-Risikogruppen auf Zusammenhänge mit der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Fälle der bereits erwähnten OPTIMAL>60-Studie analysiert. Aus diesem Grund waren die Patientencharakteristiken durch die Einschlusskriterien dieser Studie vorgegeben. Dementsprechend wurden in dieser Arbeit die Daten von Patienten mit einem Alter von 61 bis 80 Jahren und einem neu diagnostizierten, aggressiven, CD-20 positiven NHL ausgewertet. Die Diagnose musste mittels einer offenen Biopsie wie einer Lymphknotenexzision oder entsprechenden Gewebeprobe eines extranodalen Befalls histologisch gesichert worden sein. Eine Stanz- oder Feinnadelbiopsie war dabei nicht ausreichend. Der Allgemeinzustand, bewertet anhand der ECOG-Einteilung, durfte nach der Vorphasentherapie nicht größer 2 sein (69).

Die Patienten durften vor Antritt der Studie noch keine Therapie des NHL erhalten haben. Eine Organdysfunktion, die nicht auf das Lymphom zurückzuführen war, und/oder ein weiteres Tumorleiden waren Ausschlusskriterien. Eine gleichzeitige Teilnahme oder eine Teilnahme innerhalb der vorangegangenen sechs Monate an anderen klinischen oder therapeutischen Studien sowie eine vorangegangene Chemotherapie, Bestrahlung oder Langzeit-Steroideinnahme waren nicht erlaubt. Fälle mit ZNS-Beteiligung, lymphoblastische Lymphome und MALT-Lymphome wurden ausgeschlossen (69).

2.2 FDG-PET/CT-Bildmaterial des untersuchten Patientenkollektivs

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der FDG-PET/CT-Aufnahmen gewährleisten zu können, wurden durch das Protokoll bzw. das Imaging-Manual der OPTIMAL>60-Studie bestimmte Kriterien für die Eigenschaften der PET- und PET/CT-Scanner, die durchführenden nuklearmedizinischen Einrichtungen sowie das Akquisitionsprotokoll vorgegeben. Nur PET-, PET/CT- oder PET/MRT-Geräte, die einen Vollring-Detektor besitzen, waren erlaubt, koinzidenzfähige Doppelkopf-Kameras waren ungeeignet für die Studie. Seit Juli 2014 wurden nach einem Protokoll-Amendment PET-Geräte ohne eingebaute CT-Einheit ebenso als ungeeignet angesehen. Durch die medizinphysikalische und klinische Referenz-Nuklearmedizin, ansässig am Universitätsklinikum Regensburg, wurden die visuelle Qualität der Aufnahmen wie auch die Validität der quantitativen Parameter überprüft (69). Alle PET-Untersuchungen mussten als Grundlage eine rechtfertigende Indikation nach der Strahlenschutzverordnung aufweisen (69,70).

2 Material und Methoden

Die Richtlinien zur Vorbereitung der Patienten orientierte sich an den Empfehlungen der „European Association of Nuclear Medicine“ aus dem Jahr 2010 (27). Im Studienprotokoll wurde festgelegt, dass die Patienten für mindestens 4 Stunden vor dem Start der FDG-PET-Untersuchung nüchtern sein mussten. Es sollte darauf geachtet werden, jede Art der Kohlenhydratgabe oral wie intravenös zu vermeiden. Eine ausreichende Hydrierung in Form von einem Liter Wasser in den zwei Stunden vor der Untersuchung wurde empfohlen. Ebenso musste sich der Patient in einer euglykämischen Stoffwechsellage befinden. Bei einem Blutglukose-Wert von über 150 mg/dl konnte ein kurz-wirksames Insulinpräparat verabreicht werden. In diesem Fall war die Verabreichung des FDG um mindestens 45 min zu verschieben. Um eine vermehrte Aufnahme des FDGs in braunes Fettgewebe zu vermeiden, sollte der Patient vor der FDG-Gabe und in der Anreicherungsphase warmgehalten werden. In diesem Sinne konnte auch Betablocker bei fehlender Kontraindikation eingesetzt werden. Zur weiteren Verbesserung der Bildqualität waren die Patienten dazu angehalten, sich im Zeitraum zwischen FDG-Applikation und PET-Untersuchung möglichst nicht zu bewegen und zu entspannen. Eine beschleunigte renale Tracerelimination über Diurese konnte durch eine Gabe von bis zu 20 mg Furosemid und einer zusätzlichen intravenösen oder oralen Hydrierung mit 500 ml Wasser erzielt werden. Um Artefakte durch die Ansammlung von FDG in der Harnblase zu vermeiden, sollte der Patient kurz vor dem PET-Scan urinieren. Allgemein sollte mindestens eine Wartezeit zwischen der FDG-Injektion und dem PET-Aufnahme Start von 45 min eingehalten werden, aber 120 min nicht überschreiten (27,69).

Wie bereits erwähnt stellen die initialen (Staging) FDG-PET/CT-Aufnahmen der OPTIMAL>60-Studie die Grundlage dieser Arbeit da. An der Studie nahmen 1152 Patienten teil, wobei von 676 Patienten eine FDG-PET/CT-Aufnahme zum initialen Staging zur Auswertung vorlag. Keine Staging-FDG-PET/CT wurde angefertigt bei 85 Patienten wegen einer dringlich zu beginnenden Therapie, in 295 Fällen wegen nicht weiter beschriebenen organisatorischen oder logistischen Problemen, 91 Datensätze lagen unvollständig vor, wobei es keine nähere Begründung für das Fehlen der Aufnahme gab, und bei fünf Patienten war die Zusendung der Bilddaten seit Längerem angekündigt, aber bis jetzt nicht erfolgt. In dieser Arbeit konnten von den 676 vorhandenen Aufnahmen 670 ausgewertet werden, da in vier Fällen eine SUV-Skalierung fehlte und somit keine Auswertung möglich war und zwei Bilddatensätze nur als nicht nachträglich quantifizierbare Fusionsbilder vorlagen. Abbildung 1 (Abb. 1) zeigt schematisch die Anzahl der auswertbaren Datensätze. Für die Mehrheit der FDG-PET-Daten war ein CT-Bild die Basis für die Zuordnung von vermehrt Tracer-speichernden Arealen zu anatomischen

2 Material und Methoden

Strukturen. Bei neun Fällen wurde anstelle der CT eine MRT durchgeführt. Da der Großteil der Daten als FDG-PET/CT-Hybridbildgebung vorlag und die quantitative Analyse ausschließlich auf den Daten der PET-Komponente beruht, wird weiterhin nur von PET/CT-Aufnahmen gesprochen. Die ausgewerteten Datensätze stammten aus 59 nuklearmedizinischen Abteilungen und Zentren aus Deutschland, in denen PET/CT-Scanner der folgenden Firmen eingesetzt wurden: Siemens Healthcare beziehungsweise CTI (Erlangen, Deutschland), GE Healthcare Systems (Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) und Philips Healthcare (Eindhoven, Niederlande). Soweit vorhanden wurden für jeden Bilddatensatz die Rahmenparameter applizierte FDG-Aktivität, Zeitspanne zwischen FDG-Applikation und PET-Startzeitpunkt, Datum der Aufnahme, Standort der nuklearmedizinischen Abteilung oder des Zentrums, Hersteller des PET/CT-Scanners, Modellname des PET/CT-Scanners und die verwendete Rekonstruktionsmethode dokumentiert. Des Weiteren wurden patientenspezifische Variablen wie die Studien-Patienten-ID, das Gewicht, die Größe und die primäre Risikostratifizierung in die Gruppen mit „günstiger“ und „weniger günstiger“ Prognose vermerkt. Darüber hinaus wurde für die Patienten der Standorte mit mehr als 30 auswertbaren Fällen die LDH-Serumkonzentration, der WHO-Aktivitätsindex-Score, die Infiltration extralymphatischen Gewebes, das Ann Arbor-Stadium und der IPI-Score dokumentiert.

2 Material und Methoden

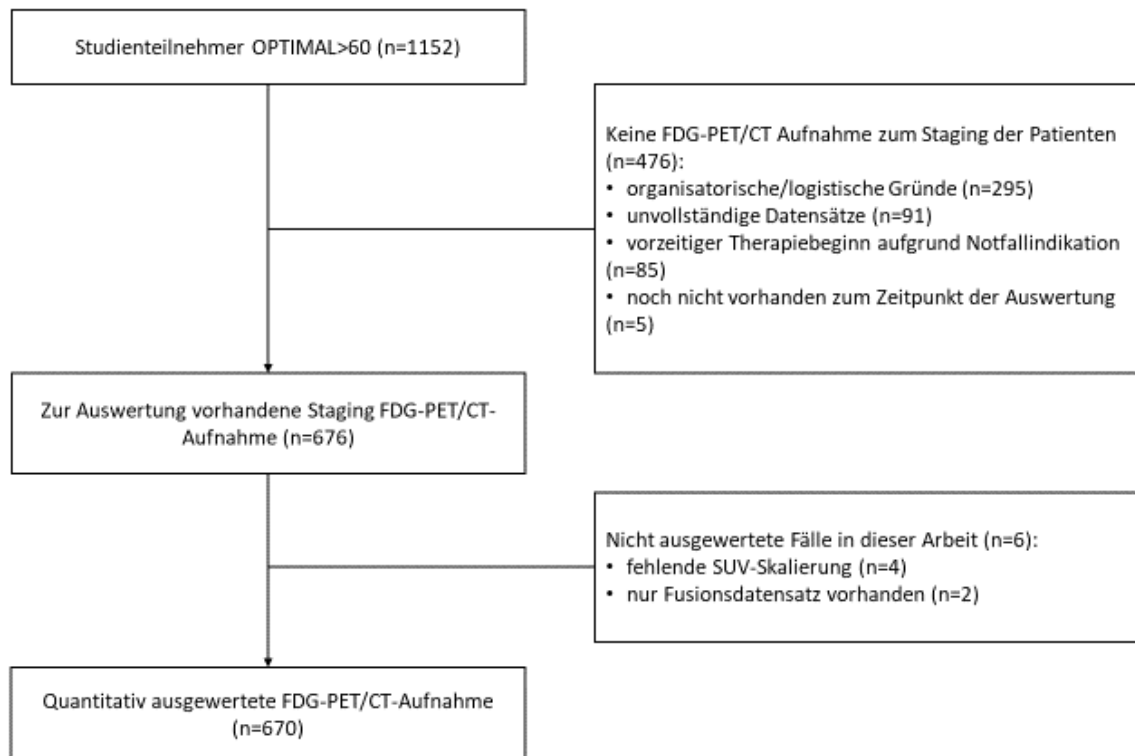


Abbildung 1: Dokumentation der auswertbaren Datensätze und Gründe für den Ausschluss von der Analyse

2.3 Erhebung der bildbasierten Biomarker aus den FDG-PET/CT-Daten

Die Auswertung der FDG-PET/CT-Datensätze erfolgte mit dem Programm ROVER in der Version 3.0.58h (ABX GmbH, Rossendorf), das über eine Forschungskooperation mit Prof. Jörg van den Hoff vom Forschungszentrum Dresden-Rossendorf zur Verfügung gestellt wurde. Die Software ermöglicht die visuelle Darstellung der PET- und CT-Bilder in den gängigen Schnittführungen transversal, coronal und sagittal, wie auch die Möglichkeit einer Visualisierung als „Maximum Intensity Projection“ (MIP). Auch die Fusion der PET- und CT-Aufnahmen wird von dem Programm unterstützt, um die Zuordnung von FDG-anreichernden Regionen zu anatomischen Strukturen zu erleichtern. In dieser Arbeit wurden die fusionierten Bilddatensätze zur Auswertung der quantitativen Parameter herangezogen, wobei im Zuge der Fusion die Voxelgröße der PET-Bilder auf die Größe in der CT transformiert wurde.

Die untersuchten Parameter in dieser Analyse waren der „Standard Uptake Value“ (SUV), die „Tumor-to-Blood Standard Uptake Ratio“ (SUR) und das „metabolische Tumervolumen“ (MTV). Ebenso waren die errechneten Werte der „Total Lesion Glycolysis“ (TLG) und die dabei auf SUR basierende Variante, die TLG_{SUR} , Gegenstand der Auswertung. Die Mittelwerte, die Standardabweichung und die jeweiligen Maxima von SUVs und SURs wurden für die

Referenzregionen mit physiologischer FDG-Anreicherung wie auch für das jeweilige gesamte Tumervolumen ermittelt. Auf die genaue Abgrenzung der auszuwertenden Regionen, auch „Regions of Interest“ (ROIs) oder „Volumes of Interest“ (VOIs) genannt, wird im weiteren Verlauf eingegangen. Im Allgemeinen verfolgte ROVER die Strategie, dass der Benutzer zu Beginn der Auswertung 3-dimensionale maskierende Regionen festlegte, die die zu untersuchenden ROIs beziehungsweise VOIs beinhalteten. Diese händisch definierten Regionen wurden als Masken bezeichnet und können mehrere ROIs beziehungsweise VOIs umfassen.

Zur SUR-Berechnung setzte ROVER auf die in Punkt 1.4.4 vorgestellte vereinfachte Formel, wobei als Standardzeit (T_0) die üblichen 75 min verwendet wurden. Als tatsächliche Zeitspanne zwischen FDG-Injektion und PET-Aufnahme berechnete ROVER eine für jede ROI beziehungsweise VOI individuelle Zeitspanne mit zusätzlichem Einbezug der vergangenen Zeit während des Scans, bis das jeweilige ROI/VOI im Bild erfasst wurde. Somit konnte von einer relativ genauen Abschätzung der vergangenen Zeit zwischen FDG-Injektion und Aktivitätsmessung ausgegangen werden (71).

2.3.1 Festlegung der Referenzregionen

Im Kontext dieser Arbeit wurden zum einen eine fadenförmige Referenzregion im Zentrum der thorakalen Aorta descendens und zum anderen eine kugelförmige Region im rechten Leberlappen definiert. Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Abgrenzung der Referenzregion in der Aorta beziehungsweise der Leber. Die Region in der Aorta wurde zur Abschätzung des zum Zeitpunkt der PET-Aufnahme vorhandenen FDG-Konzentration im Blutvolumen (SUV_{mean}^{Blut}) benötigt und bildete somit unter anderem die Grundlage zur Berechnung der SURs. Die Software ROVER bot hierfür die Möglichkeit einer supervidiert automatischen Abgrenzung dieser Region basierend auf Informationen der fusionierten CT-Aufnahme. Dafür wurde dem Programm ein Zielvolumen der fadenförmigen Referenzregion von ca. 9,5 ml bei einem Durchmesser von ca. 1,2 cm, in Form einer Voxelanzahl, vorgegeben. Lieferte die automatische Abgrenzung kein sinnvolles Ergebnis, wurden die Vorschriften bezüglich des Zielvolumens leicht angepasst oder die Aortenregion händisch eingegrenzt, indem schichtweise geeignete Voxel ausgewählt wurden. Hierbei wurde insbesondere bei einem mediastinalen Befall durch ein Non-Hodgkin-Lymphom darauf geachtet, dass die dadurch erhöhte Aktivitätskonzentration neben der thorakalen Aorta descendens keinen verfälschenden Einfluss auf das Innere der Aorta hatte. In einem solchen Fall wurden die Anteile der Regionen entfernt, die sich in der Nähe einer übermäßig speichernden Läsion befanden. Falls in der thorakalen Aorta kein unbeeinflusstes Volumen zur Verfügung stand, wurde eine äquivalente Referenzregion in die abdominelle Aorta gelegt. Somit

konnte in jedem Fall eine Region im Blut-Pool abgegrenzt werden. Durch diese Vorgehensweise ergaben sich unterschiedliche Volumina der Regionen.

Die kugelförmige Leberreferenzregion diente als individuelle Grundlage zur Definition der Lymphomläsionen und wurde manuell in einen Bereich mit möglichst homogener FDG-Aufnahme des rechten Leberlappens gelegt. Der Durchmesser der Kugel betrug circa drei Zentimeter, das Volumen dementsprechend mit Diskretisierungseffekten um die 14 ml. Bei einer Lymphombeteiligung der Leber wurde, ähnlich zur Festlegung der Aortenregion, auf einen ausreichenden Abstand zu Arealen mit erhöhter Tracer-Anreicherung geachtet. Große intrahepatische Gefäße wurden bei Kontrastmittel-gestützten CT-Aufnahmen so weit wie möglich ausgeschlossen. In den Fällen, bei denen sich die Atemlage während des CTs zur Atemlage des PETs unterschied, kam es zu einer falschen Überlagerung der beiden Bilder und damit zu Artefakten bei der Schwächungskorrektur der PET-Bilder, weshalb für die Referenzregion ein artefakt-freies Areal mit korrekter Fusionierung gesucht wurde.

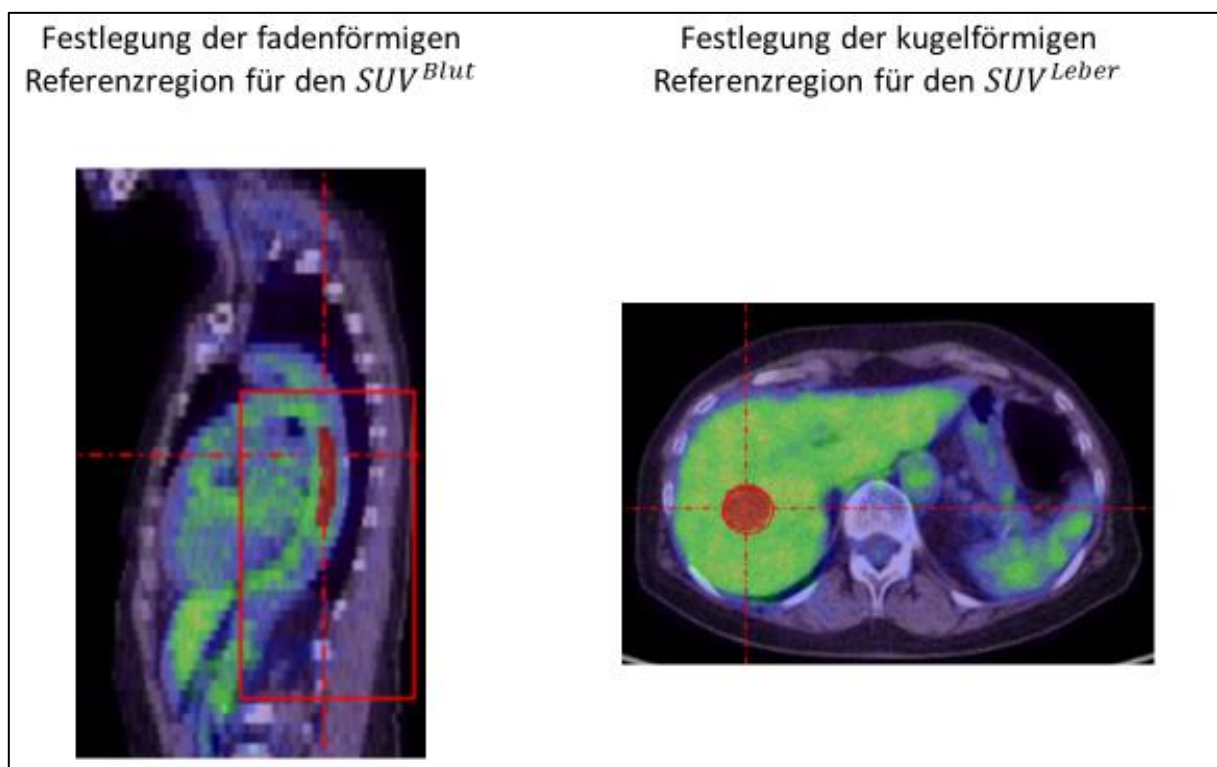


Abbildung 2: Beispiel für die Abgrenzung einer Referenzregion in der Aorta (links) und der Leber (rechts)

2.3.2 Auswertung der Lymphomherde

Um die Ausprägung der quantitativen Parameter in den Lymphom-Läsionen untersuchen zu können, müssen zuerst die auszuwertenden Regionen festgelegt werden. Diese Untergliederung in auszuwertende und nicht auswertbare Bereiche wurde einerseits durch die Festlegung der Masken in der Software ROVER vorgenommen. Eine Maske umfasste dabei eine oder mehrere Areale, deren visuell erkennbare Tracer-Aufnahme über dem Niveau der jeweiligen Umgebung in diesem Bereich liegt. Regionen mit einem physiologisch hohem Glukosestoffwechsel und somit hoher FDG-Anreicherung, wie gelegentlich das Myokard und regelhaft das Gehirn, wurden bei der Definition der Masken soweit möglich ausgeschlossen. Weiterhin wurden abflussbedingte FDG-Anreicherungen in harnableitenden Organen als normales Tracer-Verteilungsmuster nicht in die Analyse mit aufgenommen, da über diesen Weg die FDG-Eliminierung erfolgt. Ähnlich wurde bei einer aktivierungsbedingten vermehrten Aktivität in muskulärem Gewebe oder bei FDG-Aufnahme in braunes Fettgewebe verfahren.

Andererseits wurden, in Anlehnung an die Empfehlungen zur Auswertung der PET-Scans aus der OPTIMAL>60 Studie, Areale mit erhöhter FDG-Speicherung ohne Korrelat in der CT nur bei einem Durchmesser von mindestens zwei Zentimeter in die Auswertung einbezogen. Tracer-Anreicherungen mit CT-Korrelat wurden auch unter zwei Zentimeter eingeschlossen. Hiläre Lymphknoten wertete man nur als befallen, wenn das PET-Bild auch an einer anderen Stelle positiv für eine Tumorläsion ist. Eine (multi)fokal erhöhte Tracer-Anreicherung im Knochenmark wurde als ein Lymphombefall des Knochenmarkes gewertet. Eine diffuse, leichte Erhöhung der Aktivitätskonzentration war nicht ausreichend, um das Knochenmark als beteiligt zu werten (69).

Für einen Grenzwert zur Unterscheidung zwischen auszuwertendem Lymphom-suspektem und nicht befallenem Gewebe orientiert sich diese Arbeit an den „PET Response Criteria in Solid Tumors“ (PERCIST). Nach diesen Kriterien wird eine Tumorläsion dann als quantifizierbar gewertet, wenn ihr Volumen über einem Milliliter liegt und ihr „standardized uptake value corrected for lean body mass“ (SUL) einen gewissen Schwellwert überschreitet. Der SUL ist, im Vergleich zu dem SUV, nicht auf das eigentliche Körpergewicht bezogen, sondern auf die fettfreie Körpermasse. Den Schwellwert überschreiten muss der SULpeak, welcher sich aus dem mittleren SUL in einem ein Milliliter messenden Volumen um das Voxel mit der höchsten FDG-Aufnahme der Läsion errechnet. Der Schwellwert errechnet sich aus dem anderthalbfachen des SUL-Mittelwertes in einem drei Zentimeter durchmessenden Kugelvolumen im rechten Leberlappen addiert mit der zweifachen Standardabweichung dieser Region (69,72).

Zur Unterscheidung der auswertbaren Läsionen von physiologischem Gewebe und nicht auswertbaren Läsionen wurde in dieser Analyse von einigen der eben genannten PERCIST-Kriterien abgewichen. Es wird nicht SUL als Grundlage für die Quantifizierung der FDG-Aufnahme verwendet, sondern der SUV, insbesondere wegen der häufig fehlenden Angaben zur Körpergröße der Patienten, die zur Abschätzung der „Lean body mass“ erforderlich ist. Da es sich bei dem PERCIST-Kriterium um ein relatives Selektionskriterium handelt und der SUV mit dem SUL linear skaliert, ist diese Änderung unerheblich. Des Weiteren wurde in der Arbeit die Bedingung gesetzt, dass für die Selektion einer Läsion das Maximum und nicht deren Peak-Wert über dem errechneten Schwellenwert liegen muss.

Die Konturierung der Volumengrenzen einer Lymphomläsion wurde mit Hilfe eines iterativen, Hintergrund-korrigierten Algorithmus der ROVER Software durchgeführt. Ein beispielhaftes Abgrenzungsergebnis dieses Algorithmus bietet Abbildung 3. Im Zuge des Algorithmus wird ein SUV-Grenzwert berechnet, der in Abhängigkeit von der FDG-Speicherung des Hintergrunds und der maximalen Tracer-Anreicherung der Läsion steht. Alle Voxel, deren SUV über dem Grenzwert liegt, werden der Tumorkontur zugeordnet. Ändert sich im nächsten Schritt der Iteration der Wert für den Hintergrund oder der maximalen Traceranreicherung, wird der Schwellenwert neu berechnet und die Läsionsgrenzen ändern sich dementsprechend. Dies geschieht so lange, bis die Änderung zwischen zwei Iterationsschritten einen definierten Wert unterschreitet und somit die Tumorkontur vom Hintergrund abgegrenzt ist. Die Festlegung des Schwellenwertes in einem Iterationsschritt geschieht dabei nach der Formel (73):

$$S = T \times (C_{ref} - Bg) + Bg$$

„S“ steht dabei für den errechneten Schwellenwert und „T“ für die relative, Hintergrund-korrigierte Schwelle, die auf 0,39 festgelegt wurde. C_{ref} ist das Maximum der Läsion, welches als Referenz-Wert dient, und Bg entspricht dem Bezeichner für den Hintergrund-Wert. Um zu Beginn eine vorläufige ROI zu erhalten, anhand derer der erste Hintergrund und das erste Läsionsmaximum festgelegt werden können, muss ein Startschwellenwert für den Maximalwert eines ROIs vorgegeben werden. Dieser Startschwellenwert wurde in dieser Arbeit auf die SUV-Grenze gesetzt, die zuvor aus den SUVs der Leberregion errechnet wurde. Es ist dabei wichtig zu betonen, dass der finale Schwellenwert nur in Abhängigkeit zu dem Hintergrund und dem maximalen SUV der Läsionen steht und unabhängig vom Startschwellenwert ist (73). Dennoch kann so gewährleistet werden, dass das Maximum der konturierten Läsionen über dem PERCIST-Schwellenwert liegt. In Zusammenhang mit einer heterogenen Verteilung der FDG-Aufnahme kommt es bei dem Algorithmus mitunter zu einer zu hohen Festlegung des Grenzwertes, wobei

2 Material und Methoden

ein Teil des Lymphomherdes als Hintergrund verkannt wird, was wiederum zu einer Unterschätzung des Läsionsvolumen führt (74). In einem solchen Fall, der durch Supervision feststellbar ist, wurden bei der Analyse Masken über die visuell sichtbar verfehlten Regionen gelegt, um sie unter Ausschluss des bereits abgegrenzten Gebietes konturieren zu können.

Schließlich wurde das finale Ergebnis der Konturierung mit der visuellen Abgrenzung der Tumorkläsionen verglichen und bewertet. Es konnten drei Fälle im Rahmen der Bewertung auftreten. Die Abgrenzungen konnten entweder übereinstimmen oder die Definition der Tumorgrenzen durch den Algorithmus führte im Vergleich zur visuellen Einschätzung zu einem Unter- oder Überschätzen des Tumolvolumens. Die letzten beiden Fälle wurden dabei noch untergliedert, inwieweit die Abweichung nur geringfügig oder deutlich ausgeprägt war.

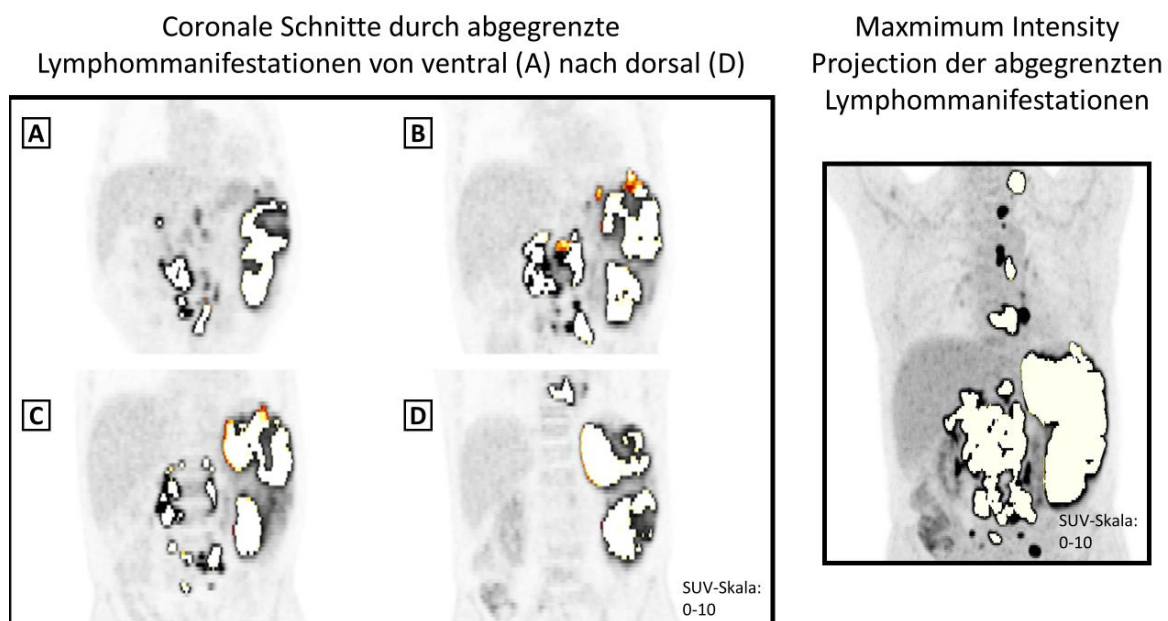


Abbildung 3: Beispiel für die Abgrenzung von Lymphom-Manifestationen anhand coronaler Schnitte (links) durch die Manifestationen und einer Maximum Intensity Projection (rechts); SUV-Skalierung: 0 - 10

2.3.3 Behandlung von Sonderfällen

Nicht alle FDG-PET/CT-Datensätze erfüllten die Voraussetzung für die Auswertung aller bildbasierter Biomarker. Dies konnte einerseits an Fehlern bei der Dokumentation der Datensatzdefinierenden Parameter liegen, die in „Digital Imaging and Communications in Medicine-Tags“ (DICOM-Tags) gespeichert werden. Andererseits waren Unterschiede in der Akquirierung der Datensätze vorhanden, die eine Abweichung von dem normalen Auswertungsprozess verlangten.

2 Material und Methoden

Einige Fälle zeigten in ihrer Dokumentation einen nicht plausiblen Wert für die Zeitspanne zwischen der FDG-Applikation und dem Start der PET-Untersuchung. Die Zeit nach der Applikation war abweichend von dem Zeitrahmen zwischen 45 und 120 min, wie sie eigentlich in der Methodik des Imaging Manuals der OPTIMAL>60-Studie vorgegeben wurde (69). In manchen Fällen war der Fehler auf die Anonymisierung der DICOM-Bilddaten zurückzuführen und konnte mitunter durch anderweitige Dokumentation korrigiert werden. War eine Korrektur der Zeitspanne nicht möglich, wurde bei der Auswertung der Daten nur das metabolische Tumervolumen berücksichtigt, da für die restlichen Parameter SUR und SUV keine Validität gewährleistet werden konnte. Schließlich wurde bei 40 Fällen von einer Auswertung der SUV- und SUR-Parameter wegen einer abweichenden Zeitspanne verzichtet. Zusätzlich warnte die Software ROVER bei vier Datensätzen vor einer nicht korrekt durchgeführten Zerfallskorrektur, die ebenso mit fehlenden Daten in den DICOM-Tags zusammenhing, wahrscheinlich als Nebenbefeekt der Anonymisierung. Da eine Validität der SUV dabei nicht gewährleistet werden konnte, wurden in diesen Fällen lediglich das metabolische Tumervolumen und die SURs ausgewertet. Die SURs konnten hierbei weiterhin ausgewertet werden, da ihr Referenzpunkt in den PET-Daten liegt, und sie somit weniger abhängig vom Tracer-Zerfall vor dem PET-Aufnahmestart sind. In drei weiteren Fällen wurde ebenso auf eine weitere Auswertung der SUVs verzichtet, da es in diesen Bilddatensätzen zu einer fehlerhaften Skalierung der SUVs kam.

In einigen Fällen erfolgte die Abbildung der NHL-Herde in zwei PET/CT-Aufnahmen, weil entweder der Kopf-Hals-Bereich oder die unteren Extremitäten in einer Zusatzaufnahme mit sich unterscheidender Zeitspanne zwischen FDG-Applikation und PET-Aufnahme-Beginn erforderlich waren. Da die Leber als Referenzorgan in diesem Kontext nicht mehr in derselben PET-Aufnahme wie die separat abgebildeten NHL-Manifestationen lag, wurde für die Zusatzaufnahme die Bedingung für eine auswertbare Läsion ersatzweise auf ein SUV-Maximum von mindestens 4,0 gesetzt. War es möglich, in der Zusatzaufnahme eine äquivalente Referenzregion in der Aorta zu definieren, beispielsweise beim Anschnitt des kranialen Thoraxdrittels, konnten auch in dieser Aufnahme die SURs ausgewertet werden. Andernfalls musste eine Analyse des SUR-Parameters für den Lymphombefall unterbleiben (elf Fälle). Wenn Teile des NHL in beiden Datensätzen vorkamen, wurde bei der Festlegung der Masken darauf geachtet, dass sich die Konturierung in den beiden Bildern nicht überschneidet. Zur Orientierung wurden dabei markante anatomische Strukturen in der CT-Aufnahme gewählt. Für die Zusammenführung der Parameter im Hinblick auf den gesamten Patienten wurden die einzelnen Ergebnisse aus den

Teilaufnahmen entsprechend verrechnet. In Abbildung 4 wird die Zusammensetzung der ausgewerteten FDG-PET/CT-Aufnahmen schematisch dargestellt.

In Verbindung mit einem ubiquitären Befall der Leber durch das NHL, wobei kein adäquates Kugelvolumen zur Berechnung der Läsionsbedingung festgelegt werden konnte, wurde ebenso ersatzweise die untere Schwelle für das SUV-Maximum auf 4,0 gesetzt. In diesem Fall wurde auch auf eine weitere Auswertung der bildbasierten Biomarker der Leber verzichtet.

Im Rahmen eines nicht übereinstimmenden Abbildungsbereichs der PET- und CT-Aufnahmen oder einer nicht korrigierbaren, fehlerhaften Fusionierung der beiden Datensätze wurde die PET allein in Zusammenschau der CT ausgewertet. In diesem Kontext wurde der PET-Scan ohne Transformation der PET-Voxelgröße auf die CT analysiert.

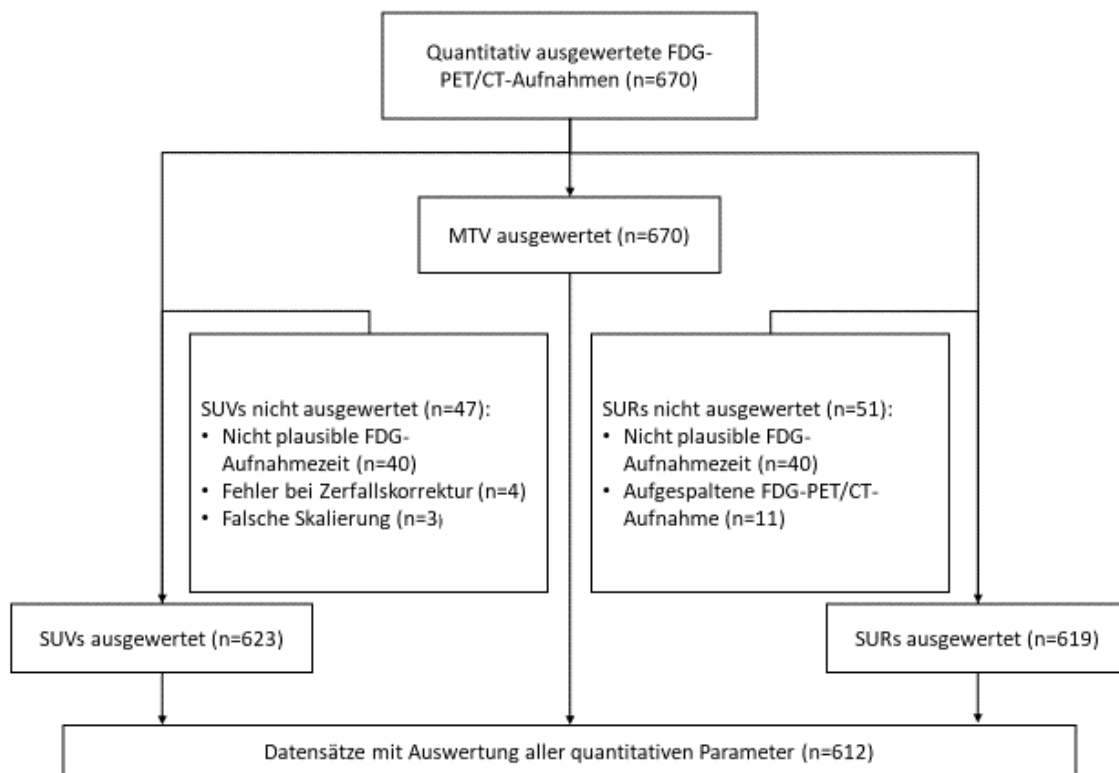


Abbildung 4: schematische Darstellung der ausgewerteten FDG-PET/CT-Datensätze

2.4 Abschätzung der Stoffwechsellage

Um den Zusammenhang zwischen der Stoffwechsellage und den SUV_{mean}^{Blut} zu untersuchen, wurde für die Fälle mit einem $SUV_{mean}^{Blut} \leq 1,4$ und einem $MTV \leq 100\text{ml}$, sowie einer gleichgroßen Zufallsstichprobe mit einem $SUV_{mean}^{Blut} \geq 1,4$ und einem $MTV \leq 100\text{ml}$ die Stoffwechsellage visuell bestimmt. Da die Motivation für die Untersuchung auf niedrige SUV_{mean}^{Blut} der vorliegenden Arbeit zurückzuführen ist, wurde der Schwellwert für „hohe“ beziehungsweise „niedrige“

2 Material und Methoden

SUV_{mean}^{Blut} orientierend auf eine Standardabweichung unterhalb des SUV_{mean}^{Blut} -Mittelwertes dieser Arbeit festgelegt. Mit der Begrenzung des MTV sollte der Tumor-Sink-Effekt als mögliche Ursache für erniedrigte SUV_{mean}^{Blut} ausgeschlossen werden. Die Stoffwechsellage konnte nicht anhand der Blut-Glukose-Werte abgeschätzt werden, da diese für die vorliegende Arbeit nicht in ausreichender Anzahl vorlagen. Eine Insulin-induzierte Umverteilung von Glukose aus dem Blut-Pool in die Zellen kann nach einer Mahlzeit durch Körper-eigenes Insulin oder im Rahmen eines Diabetes mellitus durch externes Insulin beobachtet werden. In Zusammenhang mit einer FDG-PET/CT Untersuchung führt das Insulin zu einer vermehrten Umverteilung des FDG in die Zellen, wobei vor allem Muskelzellen eine vermehrte Aufnahme zeigen (29,34,36,75). Die Umverteilung des FDG könnte daher auch die SUV_{mean}^{Blut} beeinflussen.

Als visuelle Anzeichen einer Insulin-assoziierten Stoffwechsellage in einer FDG-PET/CT Untersuchung können eine vermehrte Anreicherung im Myokard sowie der Skelettmuskulatur gesehen werden (34–36). Die genannten Fälle wurden auf eine visuell abgeschätzte Mehraufnahme untersucht und das Ergebnis notiert. Abbildung 5 zeigt Beispiele für positive Befunde.

Maximum Intensity Projection mit
myokardialer FDG-Anreicherung



Maximum Intensity Projection mit
muskulärer FDG-Anreicherung



Abbildung 5: Beispiele für erhöhte FDG-Anreicherung im Myokard (links) und in der Skelettmuskulatur (rechts); SUV-Skalierung: 0-10

2.5 Statistische Auswertung

Zur Untersuchung der bereits vorgestellten Fragestellung wurden die ermittelten Daten zuerst anhand deskriptiver Gesichtspunkte untersucht. In diesem Sinne wurden die Mittelwerte,

2 Material und Methoden

Mediane, Standardabweichungen, Konfidenzintervalle und Spannweiten der untersuchten Parameter ermittelt. Davon abgesehen wurde die Verteilung der Ausprägung der genannten Parameter beschrieben.

Für die Abschätzung des Effekts der FDG-Verteilungszeit und der Lymphomlast auf die quantitative Auswertung des Glukosemetabolismus der untersuchten Regionen wurden zuerst lineare Korrelationen untersucht, wobei Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt wurden. Für stark schiefe Parameter wurde auf die Korrelationsanalyse nach Kendall ausgewichen. Korrelationskoeffizienten größer 0,5 sprachen in dieser Arbeit für einen starken, zwischen 0,3 und 0,5 für einen mittelstarken und zwischen 0,1 und 0,3 für einen schwachen Zusammenhang (76). Um den Effekt genauer zu beschreiben, wurden lineare Regressionsanalysen in Abhängigkeit zu der FDG-Verteilungszeit sowie zu der Lymphomlast berechnet. Für die einfachen Regressionsanalysen der Referenzregionen zählten zu den unabhängigen Variablen die FDG-Verteilungszeit und die TLG (Lymphomlast). Für die einfachen Regressionsanalysen der Lymphom-Manifestationen wurden die unabhängigen Variablen FDG-Verteilungszeit und MTV (Lymphomlast) herangezogen. Die abhängigen Variablen waren die bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels der Regionen.

Zur Untersuchung des Einflusses der Stoffwechsellage auf die SUV_{mean}^{Blut} wurde mittels eines Chi²-Tests auf eine unterschiedliche Verteilung der Fälle mit Anzeichen eines Insulin-Effektes in den Gruppen mit hohen und niedrigen SUV_{mean}^{Blut} geprüft. Ebenso wurde mit einem Mann-Whitney-U Test auf einen SUV_{mean}^{Blut} -Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Anzeichen einer Insulin-Effekt getestet.

Für den Vergleich der erhobenen Parameter zwischen den nuklearmedizinischen Standorten wurden einfache Varianzanalysen durchgeführt, gefolgt von einer Post-Hoc-Analyse nach Schéffe, um mögliche Unterschiede den Standorten zuordnen zu können. Falls die Parameter eine stark schiefe Verteilung aufwiesen, wurde anstelle der Varianzanalyse das nicht-parametrische Verfahren des Kruskal-Wallis-Tests angewandt. Um dabei die Unterschiede genau den Standorten zuzuordnen, wurden schrittweise nach absteigender Mittelwertdifferenz Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

In dieser Untergruppe wurden die bildbasierten Biomarker auch anhand der Risikogruppen nach dem „IPI“ untersucht. Zur Untersuchung auf Differenzen wurden die Fälle mit niedrig oder niedrig-intermediär Risiko und intermediär-hohen oder hohem Risiko für einen Erkrankungsprogress miteinander verglichen. Für den Vergleich wurde auf t-Tests zurückgegriffen. Für stark schiefverteilte Parameter wurden Mann-Whitney-U Tests angewandt.

2 Material und Methoden

Abschließend wurden Kovarianzanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Tumorlast und der FDG-Verteilungszeit auf potenzielle Unterschiede zwischen den nuklearmedizinischen Standorten oder den Risikogruppen zu untersuchen. Hierfür wurden der Standort beziehungsweise die Risikogruppe als unabhängige Variable und die FDG-Verteilungszeit, das MTV und die TLG als Kovariaten mit einbezogen. Untersucht wurden die SUV und SUR der Referenzregionen sowie der Lymphom-Manifestationen.

Als Software für die statistische Analyse und die grafische Aufbereitung der Daten wurde SPSS Statistics v.26.0.0.0 (IBM Corporation, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung über das gesamte Kollektiv

Die 670 FDG-PET/CT-Aufnahmen zum Staging der Patienten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis Mai 2020 deutschlandweit in 59 nuklearmedizinischen Abteilungen angefertigt.

Die Körpergröße wurde für 252 Patienten übermittelt und belief sich im Mittel auf 171 ± 9 cm (Spannweite: 146 – 202 cm). Die Variablen, welche zur Berechnung der quantitativen Parameter vorausgesetzt wurden, waren bei allen untersuchten Patienten vorhanden. Dabei betrugen das Patientengewicht im Mittel 79 ± 16 kg (Spannweite: 41 – 141 kg) und die mittlere Aktivität des verabreichten FDG 262 ± 65 MBq (Spannweite: 47 – 453 MBq) bei einer Aktivitätsdosis von $3,5 \pm 1,1$ MBq/kg (Spannweite: 0,6 – 7,5 MBq/kg). In 40 Fällen wurde eine FDG-Aufnahmezeit außerhalb des vorgegeben Zeitrahmens von 45 – 120 min dokumentiert. Bezieht man diese 40 Fälle mit ein, wurde im Schnitt eine FDG-Aufnahmezeit von 73 ± 21 min (Spannweite: <0 – 176 min) eingehalten. Bei sehr niedrigen, und einem sogar negativen Wert für die FDG-Aufnahmezeit handelte es sich offensichtlich um Fehldokumentationen. Ohne Einbezug der Fälle außerhalb des Akzeptanzbereiches von 45 – 120 min kam man im Mittel auf einen Zeitraum von 74 ± 15 min (Spannweite: 45 – 117 min).

Nach dem Shapiro-Wilk-Test zeigte nur die Körpergröße eine Normalverteilung. Die Parameter Körpergewicht, Aktivitätsmenge, Aktivitätsdosis und FDG-Verteilungszeit zeigen eine Abweichung von der Normalverteilung ($p < 0,01$). Da die Histogramme der Parameter eine annähernde Normalverteilung anzeigten, wurden zur deren Analysen parametrische Tests verwendet. Abbildung 6 zeigt ein Histogramm der FDG-Verteilungszeit.

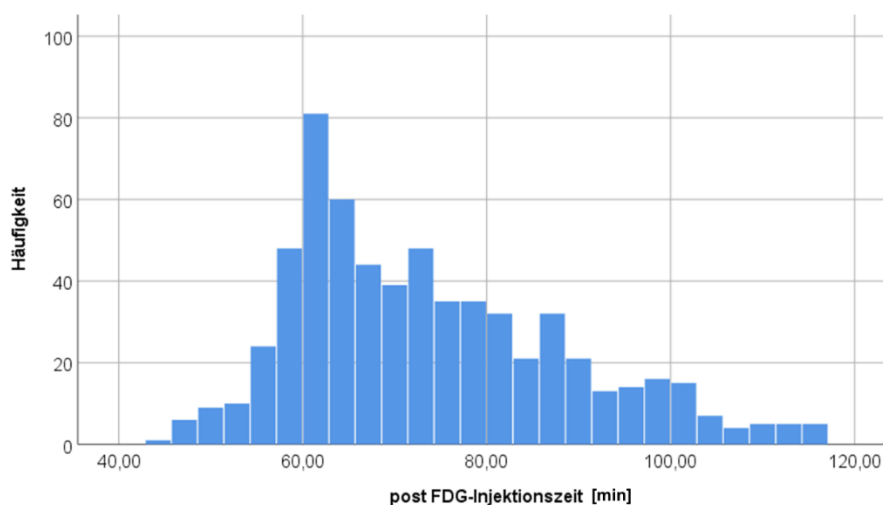


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der FDG-Aufnahmezeit

3 Ergebnisse

Die Referenzregion im mediastinalen Blut-Pool hatte durchschnittlich ein Volumen von $9,5 \pm 1,1$ ml (Spannweite: 2,8 – 18,3 ml) und ein mittleres SUV_{mean} von $1,77 \pm 0,43$ (Spannweite: 0,36 – 3,84; Median: 1,75), wobei ein SUV_{mean}^{Blut} größer 4,0 als nicht physiologisch gewertet und von der Analyse ausgeschlossen wurde. Diese falschen Blut-Pool-SUV-Werte resultierten aus der bereits angesprochenen falschen Skalierung bei vier Fällen und wurden einzig wegen der Berechnung der dagegen unempfindlichen SURs dokumentiert. Daneben konnte für das SUV_{mean}^{Blut} eine relative Streuung von 24,3 % ermittelt werden. Die entsprechende SUR_{mean}^{Blut} ergab $0,94 \pm 0,18$ (Spannweite: 0,57 – 1,63; Median: 0,94) bei einer relativen Streuung von 19,1 %. Das Volumen der Leberreferenzregion umfasste im Mittel $13,0 \pm 1,8$ ml (Spannweite: 6,2 – 18,7 ml) und es konnte im Schnitt ein SUV_{mean} beziehungsweise SUR_{mean} von $2,38 \pm 0,53$ (Median: 2,39) beziehungsweise $1,28 \pm 0,25$ (Median: 1,26) für die Region ermittelt werden. Dabei lag die relative Streuung des SUV_{mean}^{Leber} bei 22,3 % bei einer Spannweite von 1,04 bis 4,54 und die relative Streuung des SUR_{mean}^{Leber} bei 19,5 % bei einer Spannweite von 0,66 bis 2,38. Der PERCIST-Schwellwert für das SUV_{max} von auswertbaren Lymphomherden betrug durchschnittlich $4,15 \pm 0,94$ (Spannweite: 1,70 – 8,29) und wies eine relative Streuung von 22,7 % auf. Die Parameter der Referenzregionen zeigten nach dem Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung ($p < 0,01$). Die Histogramme zeigten eine geringe Abweichung zur Normalverteilung, weshalb bei weiteren Analysen auf Basis dieser Werte parametrische Verfahren angewandt wurden.

Bei der Analyse der 670 Patientenfälle wurden insgesamt 8.493 Herde aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome untersucht, was im Schnitt 12,7 Herde pro Patienten ergab. Allerdings war bei 69 Fällen kein Lymphomherd abzugrenzen und somit ein MTV von 0 festzustellen. Bei diesen Fällen wies die FDG-PET/CT-Aufnahme keine auswertbaren Läsionen nach der festgesetzten Methodik dieser Arbeit auf. Im Mittel über alle Herde konnte ein $SUV_{mean}^{Lymphom}$ von $11,35 \pm 6,17$ (Spannweite: 2,80 – 42,40; relative Streuung: 54,4 %) bei einem Median von 10,4 und ein $SUR_{mean}^{Lymphom}$ von $6,31 \pm 3,64$ (Spannweite: 1,38 – 20,25; relative Streuung: 57,7 %) bei einem Median von 5,8 bestimmt werden. Ebenso errechnete sich im Durchschnitt ein $SUV_{max}^{Lymphom}$ von $23,70 \pm 12,13$ (Spannweite: 4,44 – 80,21; Median: 22,28; relative Streuung: 51,2 %) und ein $SUR_{max}^{Lymphom}$ von $13,18 \pm 7,47$ (Spannweite: 1,95 – 53,46; Median: 12,2; relative Streuung: 56,7 %). Das metabolische Tumolvolumen umfasste im Mittel 191 ± 317 ml (Spannweite: 0 – 2348 ml). Der Median der abgegrenzten MTVs lag bei 60 ml und war somit stark abweichend vom Mittelwert, was für eine rechtsschiefe Verteilung sprach und auch in dem Histogramm sichtbar war. Die auf Basis des dekadischen Logarithmus transformierten

3 Ergebnisse

Daten zeigten eine bessere Annäherung zur Normalverteilung, welche aber nicht durch einen Shapiro-Wilk-Test bestätigt werden konnte ($p < 0,01$). Für weitere Analysen in Bezug auf das MTV wurde auf logarithmierte Werte zurückgegriffen oder nicht-parametrische Tests verwendet. Die Transformation des MTVs wird in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Eine ähnliche rechtsschiefe Verteilung konnte für die „Total lesion glycolysis“ (TLG) und die auf SUR basierenden Variante (TLG_{SUR}) festgestellt werden. Im Mittel belief sich das TLG beziehungsweise das TLG_{SUR} auf 2196 ± 3516 g (Spannweite: 0 – 23386) beziehungsweise 1391 ± 2631 g (Spannweite: 0 – 25943). Bei diesen Werten wurde bezüglich der Auswertung und Transformation genauso verfahren wie bei den MTV-Werten. Für die TLG und die TLG_{SUR} konnten keine Log-Normalverteilung angenommen werden (Shapiro-Wilk-Test: $p < 0,01$ beziehungsweise $p = 0,03$). Auch für diese Parameter wurde für weitere Analysen auf die logarithmierten Werte oder nicht-parametrische Tests zurückgegriffen.

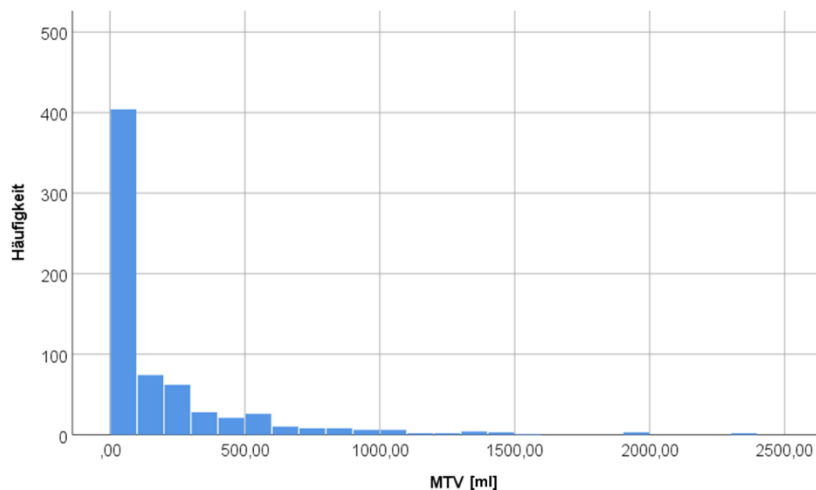


Abbildung 7: Verteilung der MTV-Werte

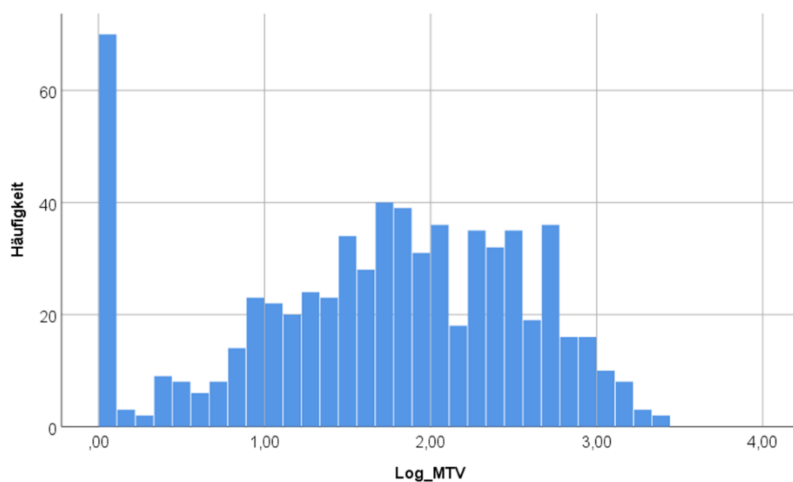


Abbildung 8: Verteilung der logarithmierten MTV-Werte

3.2 Einflussfaktoren der bildbasierten Biomarker aus FDG-PET/CT-Daten

Der folgende Unterpunkt beschäftigt sich mit möglichen Einflussfaktoren auf die quantitative Analyse des Glukosemetabolismus von Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mittels FDG-PET/CT-Daten. Dabei konzentriert sich die Arbeit auf die Zeitspanne zwischen FDG-Applikation und PET/CT-Aufnahmestart und auf Tumorlast in Form des MTV oder TLG. Ein weiterer Einflussfaktor der speziell für das SUV_{mean}^{Blut} untersucht wurde ist die Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der FDG-PET/CT-Aufnahme. Wie bereits in den einleitenden Abschnitten erwähnt, könnte aufgrund der FDG-Kinetik die FDG-Aufnahmezeit einen Einfluss auf die quantitative Auswertung der FDG-PET/CT-Daten haben. Auch die Tumorlast könnte, wie bereits angeführt, wegen einer übermäßigen FDG-Aufnahme einen Einfluss ausüben. Insulin-Effekte könnten sich aufgrund einer FDG-Umverteilung auf die SUV_{mean}^{Blut} auswirken.

3.2.1 Einfluss der FDG-Verteilungszeit

Dieser Abschnitt überprüft den Einfluss der FDG-Aufnahmezeit auf die quantitative Auswertung basierend auf SUV und SUR der Referenzregionen sowie der Lymphomläsionen. In Bezug auf die mittleren SUR und SUV der **Referenzregion des mediastinalen Blut-Pools** wiesen sowohl das SUR als auch der SUV eine Korrelation mit der FDG-Aufnahmezeit auf. Der SUV_{mean}^{Blut} zeigte eine negative Korrelation mit einem Korrelationsfaktor von -0,24 ($p < 0,01$), was einem schwachen Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und dem SUV_{mean}^{Blut} des mediastinalen Blut-Pool entsprach. Ein ebenfalls negativer Korrelationskoeffizient konnte für den Zusammenhang zwischen FDG-Aufnahmezeit SUR_{mean}^{Blut} errechnet werden, welcher -0,90 ($p < 0,01$) betrug. Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass ein Teil der Varianz des mittleren SUV_{mean}^{Blut} durch die FDG-Verteilungszeit erklärt werden konnte ($R^2 = 0,06$, $F = 38,0$, $p < 0,01$). Danach fällt der SUV_{mean}^{Blut} alle zehn Minuten um 0,07 (95%-Konfidenzintervall, 95%CI: -0,007 – -0,005). Auch im Hinblick auf die SUR_{mean}^{Blut} konnte durch ein lineares Modell ein Teil der Varianz erklärt werden ($R^2 = 0,82$, $F = 2763,8$, $p < 0,01$). Die SUR_{mean}^{Blut} fallen danach alle zehn Minuten um 0,11 (95%CI: -0,011 – -0,010).

3 Ergebnisse

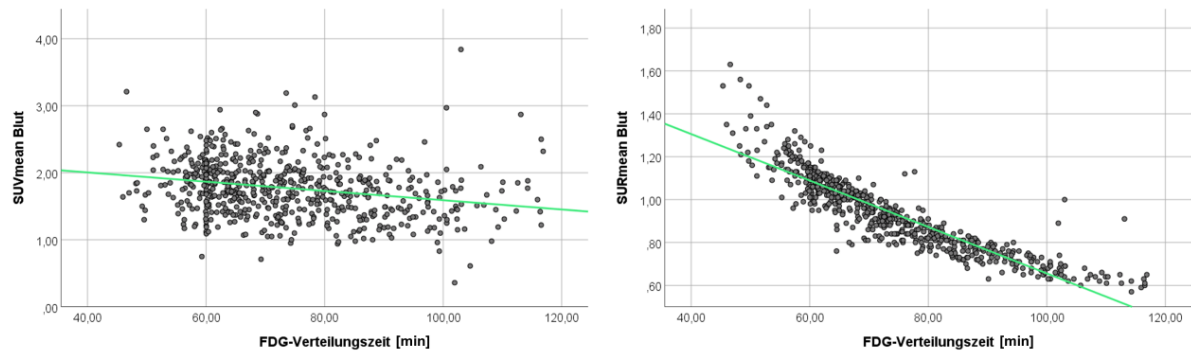


Abbildung 9: Darstellung des Zusammenhangs zwischen FDG-Aufnahmezeit und mittleren SUV_{mean}^{Blut} (links) und der mittleren SUR_{mean}^{Blut} (rechts)

Bei der Betrachtung der quantitativen Auswertung der **Leberregionen** konnte für das mittlere SUV und die SUV-basierten PERCIST-Schwellen ($SUV_{PERCIST}$) keine signifikante Korrelation zur FDG-Aufnahmezeit gefunden werden ($p = 0,28$, $p = 0,64$). Die mittlere SUR sowie mittels SUR-berechnete PERCIST-Werte ($SUR_{PERCIST}$) zeigten eine negative Korrelation mit der FDG-Verteilungszeit. Dabei belief sich der Korrelationskoeffizient für das SUR_{mean}^{Leber} auf $-0,66$ ($p < 0,01$) und der für die $SUR_{PERCIST}$ auf $-0,54$ ($p < 0,01$). Weiterhin konnte kein erklärender Effekt der FDG-Verteilungszeit für die SUV_{mean}^{Leber} ($p = 0,28$) oder die $SUV_{PERCIST}$ ($p = 0,64$) gefunden werden. Für die SUR_{mean}^{Leber} und den $SUR_{PERCIST}$ ließen sich Teile der Varianzen durch die FDG-Verteilungszeit erklären ($R^2 = 0,66$, $F = 470,0$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,54$, $F = 253,3$, $p < 0,01$). Nach den linearen Modellen sinkt die SUR_{mean}^{Leber} alle zehn Minuten um $0,11$ (95%CI: $-0,012 - -0,010$). Die $SUR_{PERCIST}$ fielen alle 10 Minuten um $0,15$ (95%CI: $-0,017 - -0,013$).

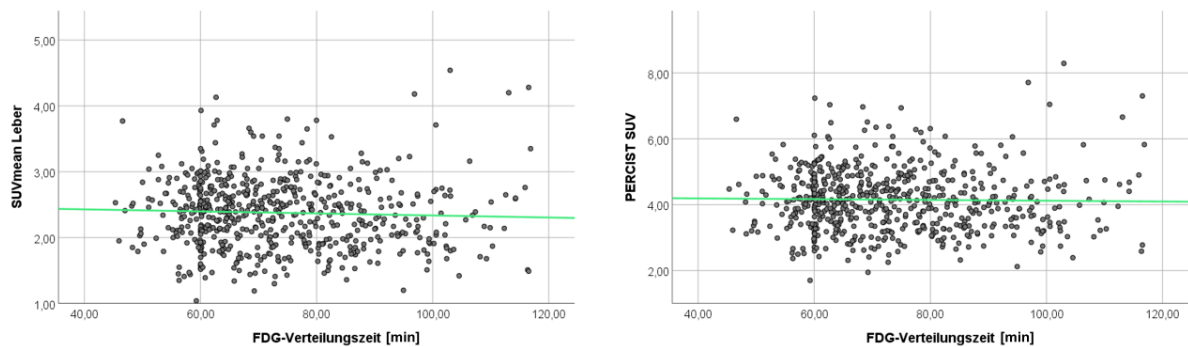


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und der mittleren SUV_{mean}^{Leber} (links) und der $SUR_{PERCIST}$ (rechts)

3 Ergebnisse

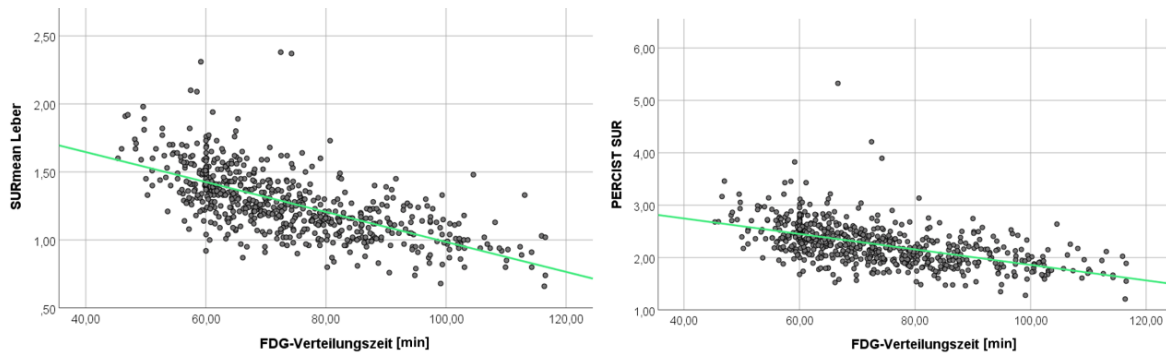


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und der mittleren SUR_{mean}^{Leber} (links) und der $SUR_{PERCIST}$ (rechts)

Für die Untersuchung des Einflusses der FDG-Aufnahmezeit auf die quantitative Auswertung des Glukosemetabolismus der **Lymphomläsionen** wurden jeweils mittleren SUV wie SUR wie auch deren Maximalwerte betrachtet. Eine Korrelation mit der FDG-Aufnahmezeit konnte für alle Parameter der Glukosequantifizierung gefunden werden. Die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ sowie die $SUV_{max}^{Lymphom}$ zeigten jeweils eine positive Korrelation mit den jeweiligen Korrelationskoeffizienten 0,12 ($p = 0,01$) für die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ beziehungsweise 0,14 ($p < 0,01$) für die $SUV_{max}^{Lymphom}$. Eine negative Korrelation mit der FDG-Aufnahmezeit konnte jeweils für die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ ($r = -0,10$; $p = 0,02$) beziehungsweise die $SUR_{max}^{Lymphom}$ ($r = -0,09$; $p = 0,03$) festgestellt werden. Dabei ist der Effekt der FDG-Aufnahmezeit auf die $SUR_{max}^{Lymphom}$ ist eher zu vernachlässigen. Lineare Modelle zeigten sowohl für $SUV_{mean}^{Lymphom}$ als auch für $SUV_{max}^{Lymphom}$ einen Erklärungsansatz ($R^2 = 0,013$, $F = 7,5$, $p = 0,01$ bzw. $R^2 = 0,019$, $F = 11,0$, $p < 0,01$) und die Zeitabhängigkeit konnte im Mittel durch die Funktionen $SUV_{mean}^{Lymphom} = 0,05 \times t[\text{min}] + 7,82$ beziehungsweise $SUV_{max}^{Lymphom} = 0,11 \times t[\text{min}] + 15,28$ beschrieben werden. Danach stieg der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ in den Tumorkläsionen um 0,05 pro Minute (95%CI: 0,01 – 0,08; $p = 0,01$) in dem festgelegten Zeitraum. Der $SUV_{max}^{Lymphom}$ wies eine Steigung von 0,11 pro Minute (95%CI: 0,04 – 0,18; $p < 0,01$) auf. Für die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und $SUR_{max}^{Lymphom}$ zeigte die lineare Regressionsanalyse, dass ein Teil der Varianz durch die FDG-Verteilungszeit erklärbar war ($R^2 = 0,009$, $F = 5,3$, $p = 0,02$ bzw. $R^2 = 0,008$, $F = 4,5$, $p = 0,03$). Die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ zeigte im Schnitt bei einer Zeitdifferenz von einer Minute einen SUR-Unterschied von 0,02 (95%CI: -0,044 – -0,004). Im Hinblick auf die $SUR_{max}^{Lymphom}$ ergab sich eine Abnahme von 0,05 für jede Minute (95%CI: -0,087 – -0,003).

3 Ergebnisse

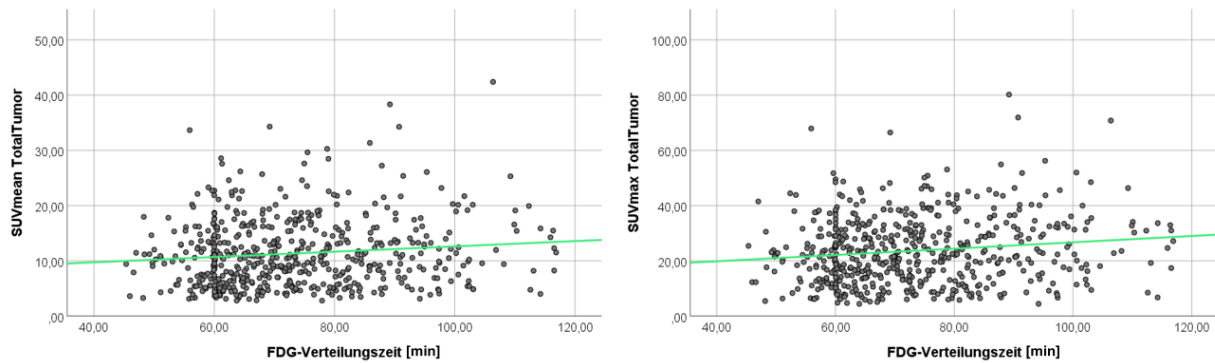


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und den mittleren SUV (links) und den maximalen SUV (rechts) der Lymphomläsionen

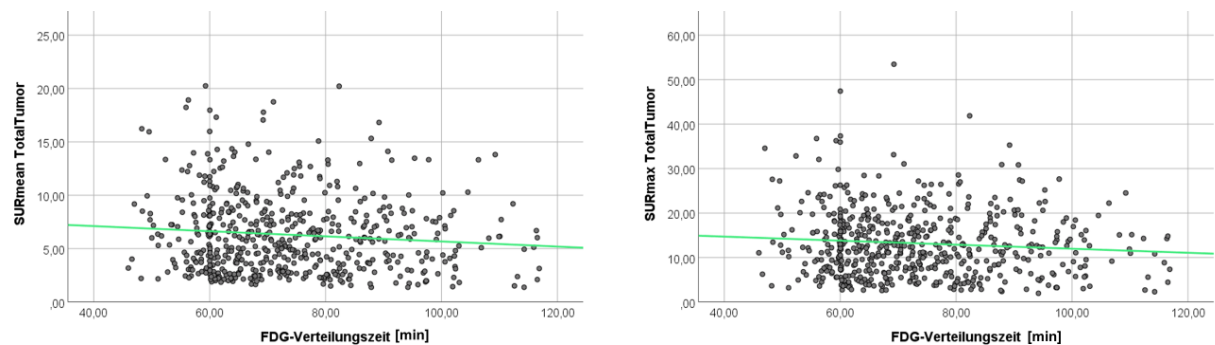


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und den mittleren SUR (links) und maximalen SUR (rechts) der Lymphomläsionen

3.2.2 Einfluss der Lymphomlast

Im Folgenden wird untersucht, ob die Lymphomlast in Form des MTVs und des TLGs einen Einfluss auf die erhobenen bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels hat. Abbildung 14 stellt einen Fall mit einer niedrigen gegenüber einem Fall mit hoher Tumorlast dar. Durch die hohe FDG-Aufnahme in den Lymphom-Manifestationen des Falles B wirkt das restliche Bild ausgewaschen im Vergleich zu Fall A bei gleicher Skalierung.

3 Ergebnisse

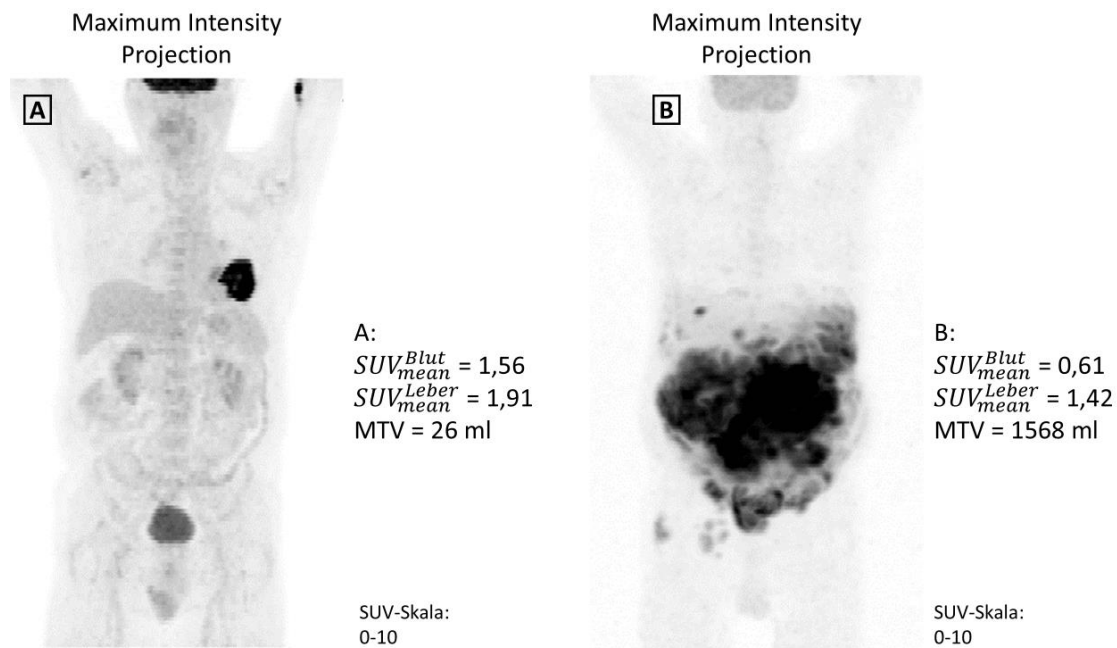


Abbildung 14: Effekte niedriger (links) und hoher Tumorlast (rechts) auf Normalgewebsspeicherung von FDG; SUV-Skalierung: 0 - 10

Für die Korrelationsanalysen wurde die nicht-parametrische Methode nach Kendall-Tau verwendet. Um die Werte interpretieren zu können, wurde die Regressionsanalyse anhand der nicht-transformierten Werte durchgeführt. Für die Referenzregionen im MBP sowie in der Leber wurden jeweils die Mittelwerte der SUV und der SUR zur Analyse verwendet, wobei als Faktor für die Tumorlast die TLG verwendet wurde. Für die Analyse der tumoralen SUV und SUR wurden die mittleren sowie die maximalen Werte untersucht und das MTV als Maß der Tumorlast verwendet, da die TLG definitionsgemäß den tumoralen Glukosemetabolismus bereits beinhalten.

Die SUV_{mean}^{Blut} sowie die SUV_{mean}^{Leber} zeigten eine negative Korrelation mit der TLG ($p < 0,01$). Die Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau beliefen sich dabei auf -0,23 für die SUV_{mean}^{Blut} beziehungsweise -0,29 für die SUV_{mean}^{Leber} . Bei Betrachtung der SUR zeigte sich keine Korrelation zwischen der TLG und den SUR_{mean}^{Blut} ($p = 0,09$). Die TLG zeigte eine negative Korrelation mit den SUR_{mean}^{Leber} (Kendall Tau's $b = -0,09$; $p < 0,01$).

Nach der Regressionsanalyse können Teile der Varianzen des SUV_{mean}^{Blut} und der SUV_{mean}^{Leber} auf unterschiedliche TLG zurückgeführt werden ($R^2 = 0,13$, $F = 95,0$, $p < 0,01$ beziehungsweise $R^2 = 0,18$, $F = 131,8$, $p < 0,01$). Nach dem linearen Modell lässt sich der Zusammenhang zwischen den TLG und den SUV_{mean}^{Blut} beziehungsweise der SUV_{mean}^{Leber} mit den Funktionen $SUV_{mean}^{Blut} = 0,04 \cdot 10^{-3} \times TLG + 1,87$ beziehungsweise $SUV_{mean}^{Leber} = 0,06 \cdot 10^{-3} \times TLG + 2,52$

3 Ergebnisse

beschreiben, wonach bei einem TLG-Unterschied von 1000 g eine Differenz von 0,04 beim SUV_{mean}^{Blut} beziehungsweise von 0,06 beim SUV_{mean}^{Leber} zu erwarten ist.

Das lineare Modell beschreibt auch für die SUR_{mean}^{Leber} einen Teil der Varianz ($R^2 = 0,01$, $F = 8,7$, $p < 0,01$). Hier wird bei einer um 1000 g größeren TLG ein 0,008 kleineres SUR_{mean}^{Leber} erwartet.

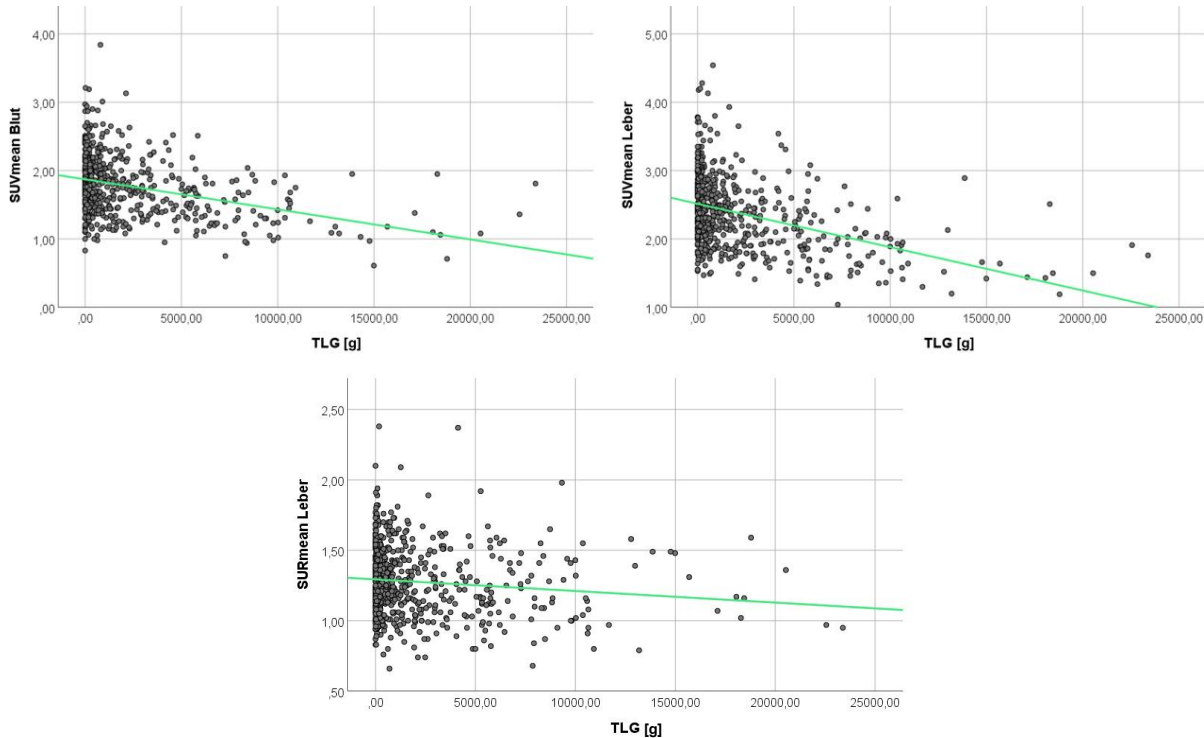


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem MTV und dem SUV_{mean}^{Blut} (oben links), dem mittlerem SUV_{mean}^{Leber} (oben rechts) und der mittleren SUR_{mean}^{Leber} (unten zentral)

Bei Betrachtung des tumoralen Glukosestoffwechsels konnte eine positive Korrelation zwischen dem MTV und den $SUV_{mean}^{Lymphom}$ sowie $SUV_{max}^{Lymphom}$ gezeigt werden ($r = 0,16$, $p < 0,01$; $r = 0,27$, $p < 0,01$). Die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und $SUR_{max}^{Lymphom}$ zeigten ebenso eine positive Korrelation ($r = 0,33$, $p < 0,01$; $r = 0,43$, $p < 0,01$).

Die lineare Regressionsanalyse mit den nicht-transformierten MTV-Werten zeigte keinen erklärenden Anteil des MTV im Hinblick auf die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und die $SUR_{max}^{Lymphom}$ ($p = 0,91$ beziehungsweise $p = 0,11$). Bezogen auf die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und die $SUR_{max}^{Lymphom}$ erklärte das MTV einen Teil der Varianz ($R^2 = 0,03$, $F = 19,3$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,07$, $F = 41,1$, $p < 0,01$). Nach diesem linearen Modell lässt sich bei einer Abweichung von 100 ml zwischen zwei Fällen eine Differenz der $SUR_{mean}^{Lymphom}$ von 0,2 und der $SUR_{max}^{Lymphom}$ von 0,6 erwarten.

3 Ergebnisse

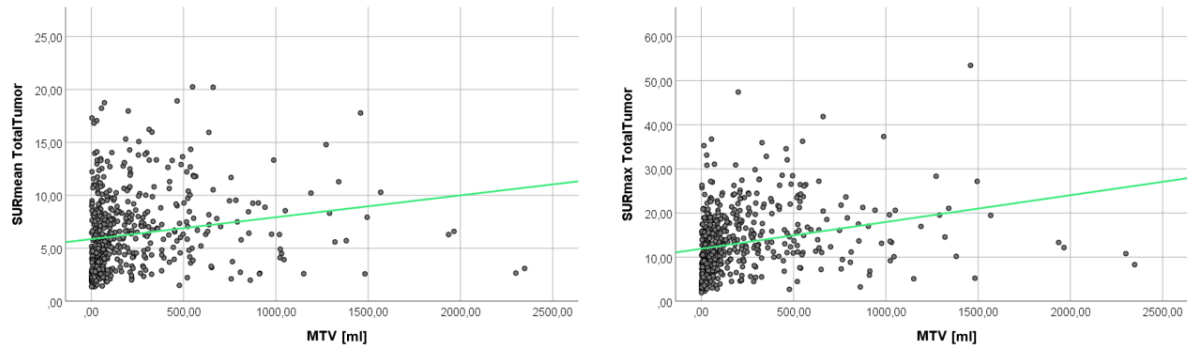


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen dem MTV und den $SUR_{mean}^{Lymphom}$ (links) und $SUR_{max}^{Lymphom}$ (rechts)

3.2.3 Einfluss der Zuckerstoffwechsellaage

Die Zuckerstoffwechsellaage wurde in dieser Arbeit in Ermangelung vollständiger Daten zur Blutglukosekonzentration vor FDG-Applikation visuell beurteilt, wobei auf eine vermehrte FDG-Anreicherung in der Skelettmuskulatur oder im Myokard geprüft wurde. Eine Anreicherung in diesen Geweben wurde als Zeichen für Insulin-Effekte gesehen.

In der Gruppe mit einem niedrigen SUV_{mean}^{Blut} von kleiner gleich 1,4 war bei 21 Fällen (52,5 %) eine Anreicherung im Myokard, bei 10 Fällen (25 %) eine Anreicherung in der Skelettmuskulatur festzustellen und bei 24 Fällen (60 %) traf mindestens einer der beiden genannten Umstände zu. In der Gruppe mit einem SUV_{mean}^{Blut} von größer 1,4 zeigte sich bei neun Fällen (22,5 %) eine Anreicherung im Myokard, bei drei Fällen (7,5 %) eine Anreicherung in der Skelettmuskulatur. Bei allen Fällen mit einer Anreicherung in der Skelettmuskulatur konnte auch eine Anreicherung im Myokard gesehen werden. Der Anteil an Fällen mit einer übermäßigen muskulären FDG-Anreicherung war in der Gruppe mit niedrigem SUV_{mean}^{Blut} höher als in der Gruppe mit einem hohen SUV_{mean}^{Blut} ($p < 0,01$).

Der Vergleich der Gruppen mit hohem und niedrigem SUV_{mean}^{Blut} zeigt für die Gruppe mit niedrigem SUV_{mean}^{Blut} einen höheren Anteil an Fällen mit mindestens einer sichtbaren Anreicherung im Myokard oder der Skelettmuskulatur ($p < 0,01$). Die Fälle, die weder eine Anreicherung im Myokard noch in der Skelettmuskulatur zeigten, wiesen ein höheres SUV_{mean}^{Blut} von durchschnittlich $1,75 \pm 0,50$ (Median: 1,69) im Vergleich zu den Fällen mit mindestens einer Anreicherung in einer der beiden Regionen ($p < 0,01$). Der durchschnittliche SUV_{mean}^{Blut} der Fälle mit mindestens einer Anreicherung betrug $1,33 \pm 0,29$ (Median: 1,3). Abbildung 17 stellt den Vergleich der SUV_{mean}^{Blut} bezüglich der unterschiedlichen Anreicherungsmuster dar.

3 Ergebnisse

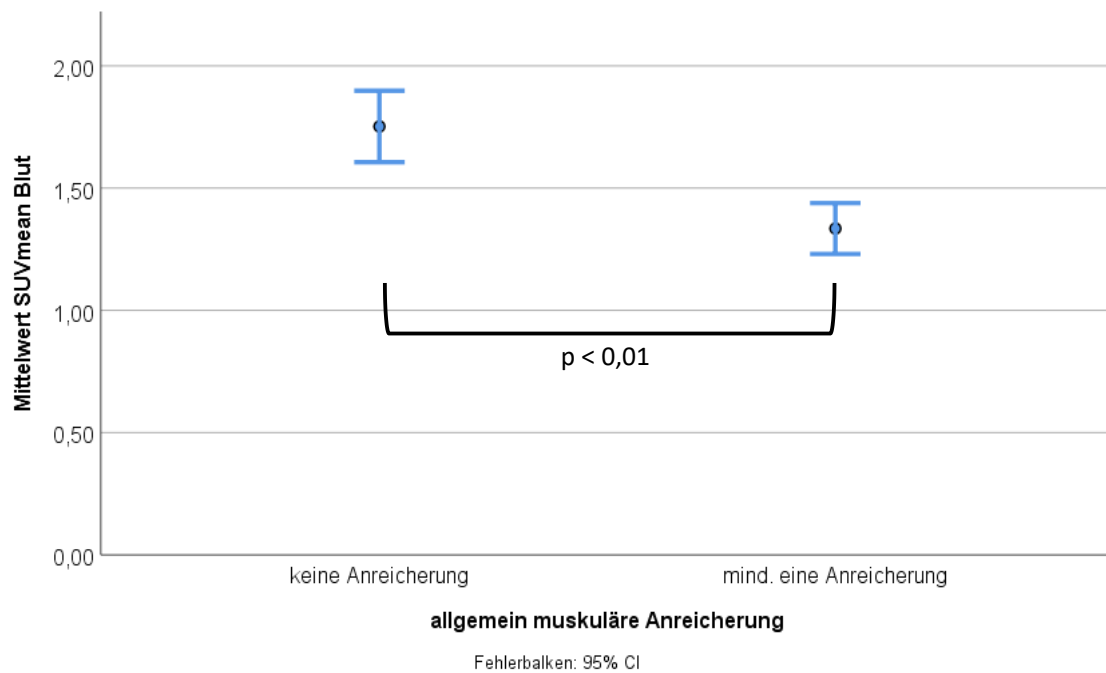


Abbildung 17: SUV_{mean}^{Blut} in den Gruppen ohne (links) und mit mindestens einer Anreicherung in Myokard oder Skelettmuskulatur (rechts)

3.3 Standorteffekte bei bildbasierten Biomarkern

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die untersuchten Parameter der nuklearmedizinischen Standorte miteinander verglichen. In diese Analyse wurden nur Standorte eingeschlossen, die für mindestens 30 Patienten eine FDG-PET/CT-Aufnahme angefertigt hatten, die nach der Methodik dieser Arbeit die Auswertung aller bildbasierten Biomarker erlaubten.

Dabei haben 5 nuklearmedizinische Abteilungen ausreichend initiale FDG-PET/CT-Aufnahmen beigetragen. Für die Darstellung in dieser Arbeit wurden die Abteilungen mit den Buchstaben A – E gekennzeichnet. Insgesamt stammten 220 Aufnahmen aus diesen fünf Standorten, was in Bezug auf alle ausgewerteten Fälle einem Anteil von 32 % entsprach. Bei fünf der 220 Fällen wurde die quantitative Analyse des Glukosemetabolismus mittels SUR oder SUV nicht durchgeführt, da die FDG-Aufnahmezeit nicht im festgelegten Rahmen lag. Eine Darstellung der Aufteilung der Fälle auf die einzelnen Standorte liefert Abbildung 18.

3 Ergebnisse

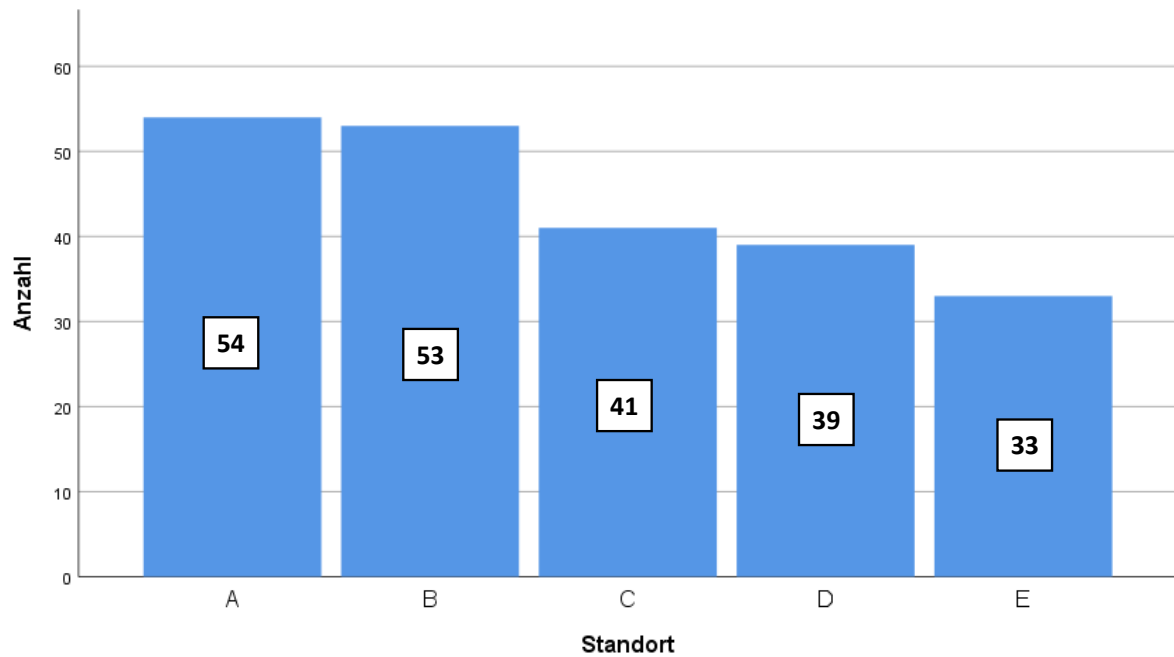


Abbildung 18: Darstellung der Fallanzahl der eingeschlossenen nuklearmedizinischen Abteilungen

3.3.1 Patientencharakteristika der Standorte

Für die 220 Fälle, die für den Vergleich unter den Standorten ausgewählt wurden, waren die Risikofaktoren der IPI-Risikostratifizierung vorhanden. Aus diesem Grund konnte der IPI-Score für diese Fälle ermittelt werden und die Fälle konnten in die vier Risikogruppen des IPI eingeteilt werden. Tabelle 1 fasst die einzelnen Faktoren für alle und die einzelnen Standorte zusammen.

3 Ergebnisse

Tabelle 1: Risikofaktoren der Patienten von Standorten mit mindestens 30 Fällen

Charakteristiken	Alle Standorte (n=220)	Standort A (n=54)	Standort B (n=53)	Standort C (n=41)	Standort D (n=39)	Standort E (n= 33)	Chi ²
Alter > 60	220	54	53	41	39	33	-
LDH erhöht, Anzahl (%)							p = 0,17
nein	123 (56 %)	30 (56 %)	32 (60 %)	25 (61 %)	24 (62 %)	12 (36 %)	
ja	97 (44 %)	24 (44 %)	21 (40 %)	16 (39 %)	15 (38 %)	21 (64 %)	
Extralymphatische Manifestation, Anzahl (%)							p = 0,10
≤ 1	153 (70 %)	38 (70 %)	36 (68 %)	31 (76 %)	21 (54 %)	27 (82 %)	
> 1	67 (30 %)	16 (30 %)	17 (32 %)	10 (24 %)	18 (46 %)	6 (18 %)	
ECOG, Anzahl (%)							p = 0,42
≤ 1	212 (96 %)	50 (93 %)	51 (96 %)	41 (100 %)	38 (97 %)	32 (97 %)	
> 1	8 (4 %)	4 (7 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	
Ann Arbor Stadium, Anzahl (%)							p = 0,28
I	50 (23 %)	10 (19 %)	15 (28 %)	8 (20 %)	9 (23 %)	9 (27 %)	
II	58 (26 %)	17 (31 %)	10 (19 %)	10 (24 %)	10 (26 %)	11 (33 %)	
III	49 (22 %)	12 (22 %)	14 (26 %)	14 (34 %)	4 (10 %)	5 (15 %)	
IV	62 (28 %)	15 (28 %)	14 (26 %)	9 (22 %)	16 (41 %)	8 (24 %)	
International Prognostic Index, Anzahl (%)							p = 0,5
niedrig	69 (31 %)	19 (35 %)	19 (36 %)	12 (29 %)	12 (31 %)	7 (21 %)	
niedrig-intermediär	61 (28 %)	12 (22 %)	12 (23 %)	13 (32 %)	9 (23 %)	15 (45 %)	
hoch-intermediär	52 (24 %)	12 (22 %)	11 (21 %)	12 (29 %)	9 (23 %)	8 (24 %)	
hoch	38 (17 %)	11 (20 %)	11 (21 %)	4 (10 %)	9 (23 %)	3 (9 %)	

Die bildbasierten Biomarker werden zwischen der Gruppe mit höchstens niedrig-intermediärem Risiko (IPI I/II) und der Gruppe mit mindestens hoch-intermediärem Risiko (IPI III/IV) verglichen. Zur Vereinfachung wird im weiteren Verlauf von der Gruppe mit niedrigem beziehungsweise hohem Risiko gesprochen. Von den 220 untersuchten Fällen wurden 130 der Gruppe mit niedrigem Risiko und 90 der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet. Die Verteilung der Fälle auf die IPI-Risikogruppen war über die Standorte vergleichbar (Chi²: p = 0,50).

3.3.2 Standorteffekte bei Parametern mit Relevanz für Quantifizierung der PET/CT

In diese Analyse wurden die Parameter eingeschlossen, die für die Quantifizierung der FDG-PET/CT-Untersuchung relevant sind. In diesem Sinne wurde das Patientengewicht, die Aktivität des applizierten FDG und die Zeitspanne zwischen FDG-Injektion und PET-Aufnahme zur Untersuchung in den einzelnen Standorten herangezogen (Tabelle 2).

3 Ergebnisse

Tabelle 2: Relevante Parameter für die Quantifizierung der PET/CT in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Parameter, Fallzahl	Gesamt	Standort A	Standort B	Standort C	Standort D	Standort E	Signifikanz
Gewicht [kg], 220	78±15 (76; 47–141)	79±15 (78; 47–104)	77±16 (74; 50–126)	75±16 (70; 54–116)	79±16 (78; 51–141)	78±12 (79; 57–110)	p = 0,72
Aktivitätsmenge [MBq], 220	285±48 (283; 179–453)	252±22 (253; 179–292)	275±19 (277; 240–318)	316±12 (316; 289–336)	333±16 (335; 286–375)	261±86 (212; 189–453)	p < 0,01
Aktivitätsdosis [MBq/kg], 220	3,8±0,9 (3,7; 1,9–6,1)	3,3±0,7 (3,1; 1,9–5,7)	3,7±0,8 (3,7; 2,4–5,7)	4,4±0,9 (4,4; 2,8–6,1)	4,4±0,8 (4,3; 2,7–6,1)	3,3±1,0 (3,0; 1,9–5,6)	p < 0,01
FDG-Verteilungszeit [min], 215	73±13 (69; 50–112)	78±13 (76; 50–112)	69±11 (65; 51–102)	61±4 (60; 60–78)	82±13 (81; 57–109)	74±12 (72; 57–110)	p < 0,01

Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum – Maximum)

Das mittlere Patientengewicht in den Standorten lag zwischen 75 ± 17 kg (Standort C) bis 79 ± 15 kg (Standort A) bei einem Durchschnitt von 77 ± 15 kg. Ein Vergleich unter den Standorten wies keinen Unterschied zwischen den Standorten auf ($p = 0,72$).

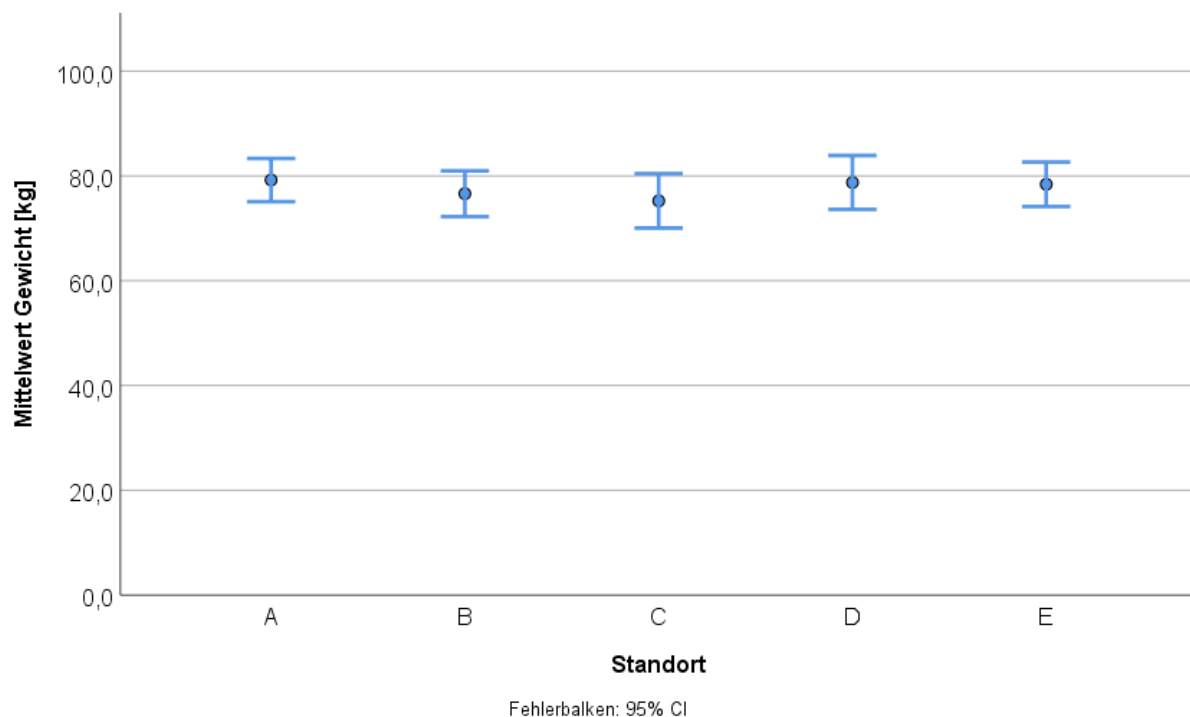


Abbildung 19: Mittlere Patientengewichte der nuklearmedizinischen Standorte mit mindestens 30 Fällen

3 Ergebnisse

Die Aktivitätsmenge des applizierten FDGs war im Mittel am niedrigsten am Standort A mit einem Mittelwert von 252 ± 22 MBq und am höchsten am Standort D mit einer mittleren Aktivität von 333 ± 17 MBq. Damit ist die applizierte Aktivität am Standort D um 32 % größer als am Standort A. Beim Vergleich der Mittelwerte unter den Standorten ließen sich Unterschiede feststellen ($p < 0,01$). Unterschiede zwischen den einzelnen Standorten werden durch die Abbildung 20 verdeutlicht.

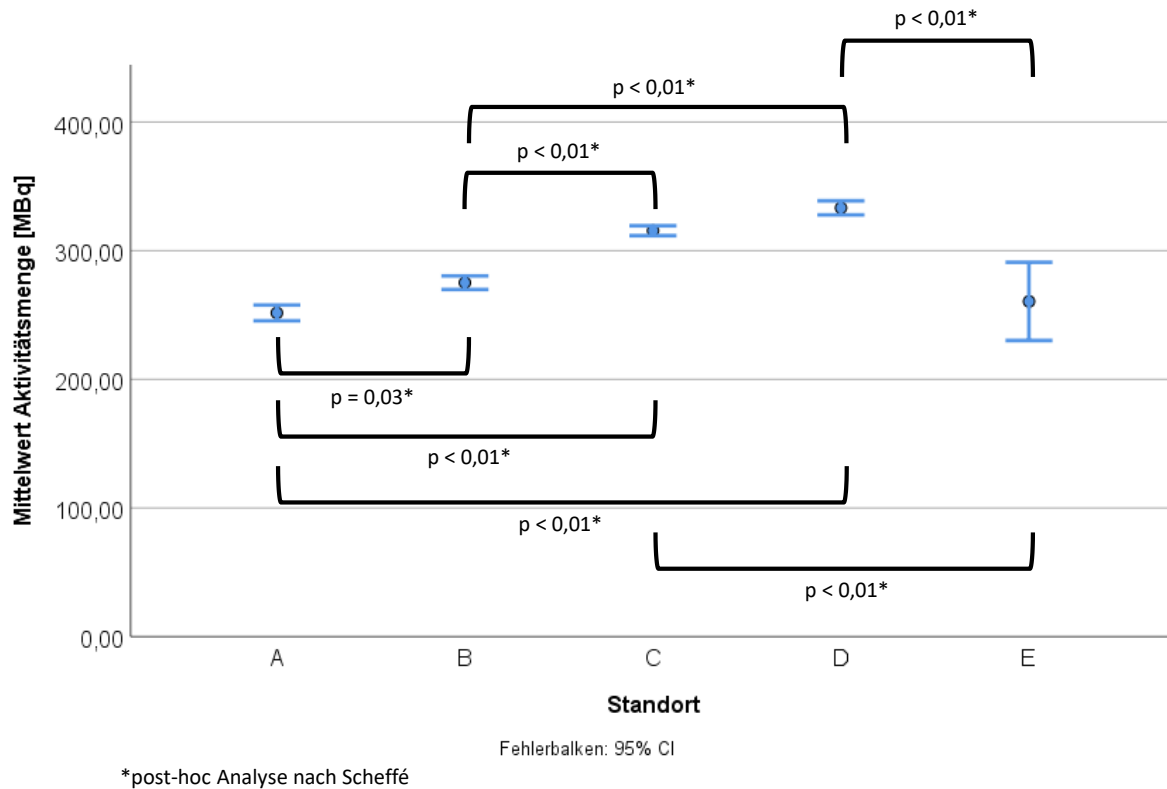


Abbildung 20: Mittlere applizierte FDG-Aktivitätsmengen in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Bezogen auf das Körpergewicht lag die applizierte Aktivitätsdosis zwischen $3,3 \pm 0,7$ MBq/kg (Standort A) und $4,4 \pm 0,8$ MBq/kg (Standort D). Auch die Aktivitätsdosis zeigte Unterschiede zwischen den Standorten ($p < 0,01$, Abb. 21).

3 Ergebnisse

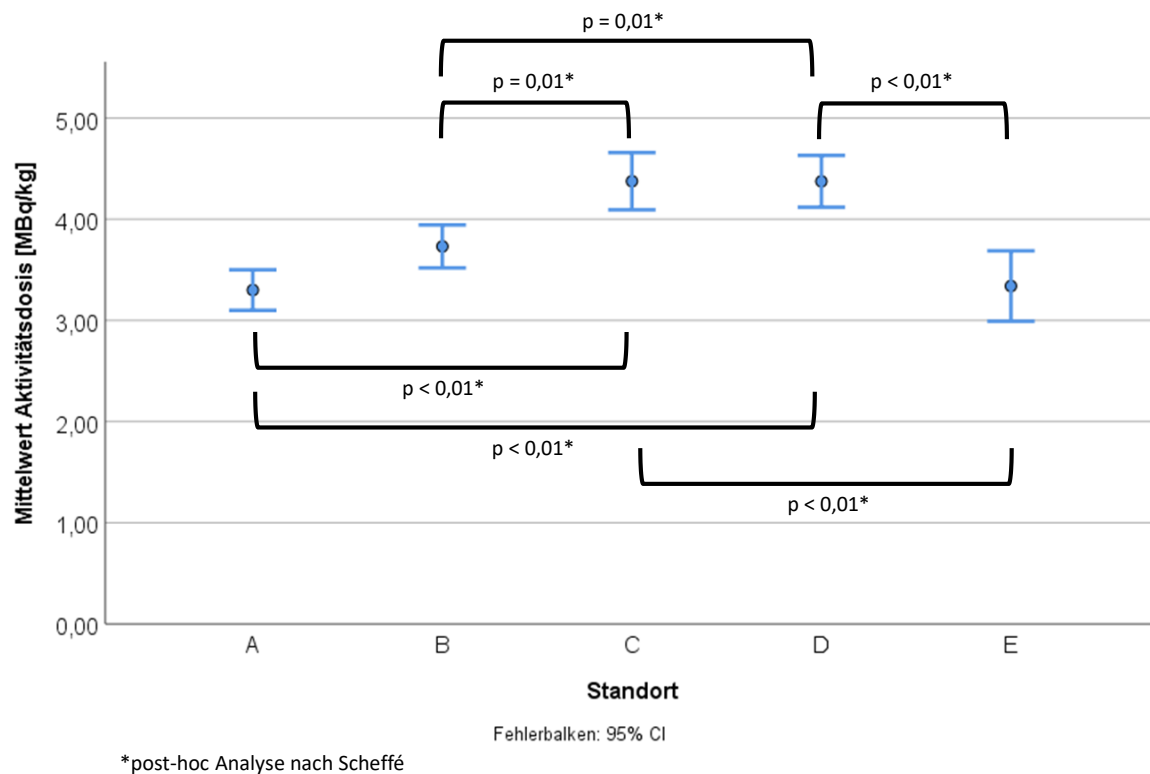
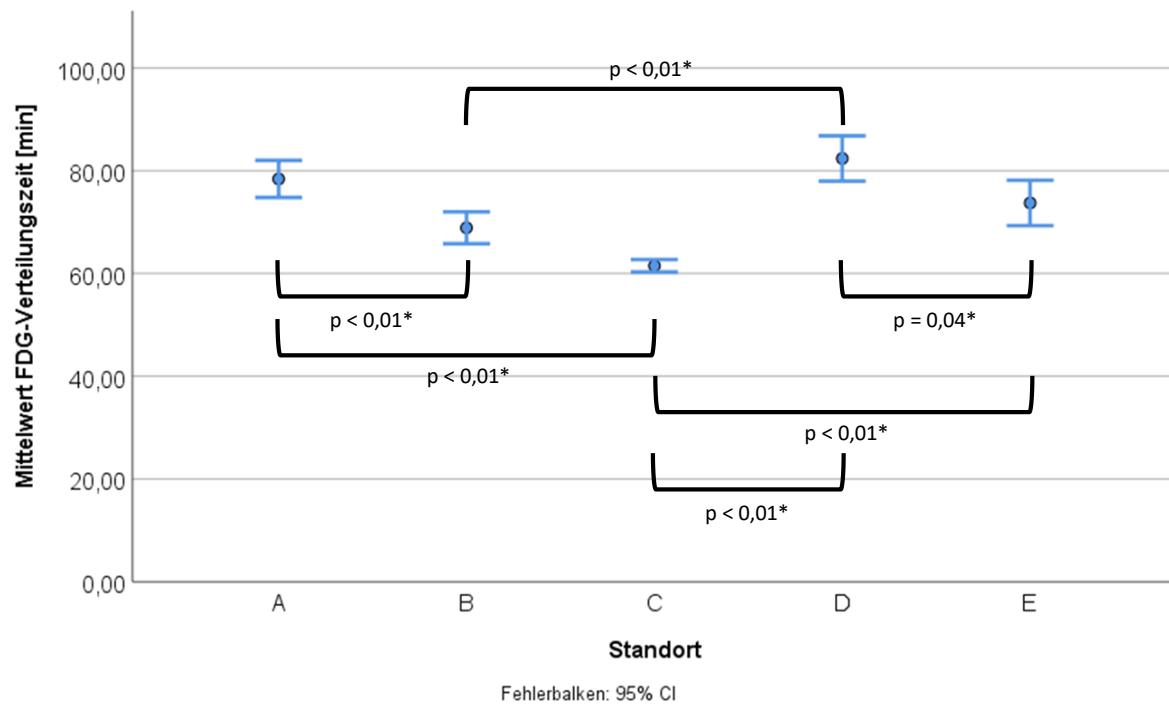


Abbildung 21: Mittlere applizierte Aktivitätsdosis bezogen auf das Körpergewicht in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Bei der Betrachtung der Streuung der Aktivitätsmengen in den Standorten stach der Standort E mit einer relativen Streuung von 0,33 (85,7/260,5) aus den anderen Standorten heraus. Die relative Streuung in den anderen Standorten betrug im Mittel 0,06. Somit war die Streuung der Aktivität bei E 5,3-mal größer als die mittlere Streuung der anderen Standorte.

Die Zeitspanne zwischen FDG-Injektion und PET-Aufnahmestart, die FDG-Verteilungszeit, war bei fünf Aufnahmen nicht im festgelegten Rahmen dieser Arbeit. Dabei fielen zwei Fälle auf den Standort B und jeweils ein Fall auf die Standorte E, A und C. Die mittlere FDG-Verteilungszeit in den Standorten war in dem Rahmen von 61 ± 4 min (Standort C) bis 82 ± 14 min (Standort D). Der Vergleich der mittleren FDG-Verteilungszeiten unter den Standorten konnte ebenfalls Unterschiede aufzeigen ($p < 0,01$, Abb. 22).

3 Ergebnisse



*post-hoc Analyse nach Scheffé

Abbildung 22: Mittlere FDG-Verteilungszeit in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3.3.3 Standortunterschiede der bildbasierten Biomarker in Referenzregionen

Der folgende Abschnitt untersucht die mittlere Glukoseaufnahme im mediastinalen Blut-Pool und der Leber im Hinblick auf Unterschiede unter den nuklearmedizinischen Standorten. Die Glukoseaufnahme wird hierfür durch den mittleren SUV und die mittlere SUR quantifiziert. Die Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3: Bildbasierte Biomarker der Referenzregionen in den nuklearmedizinischen Standorten

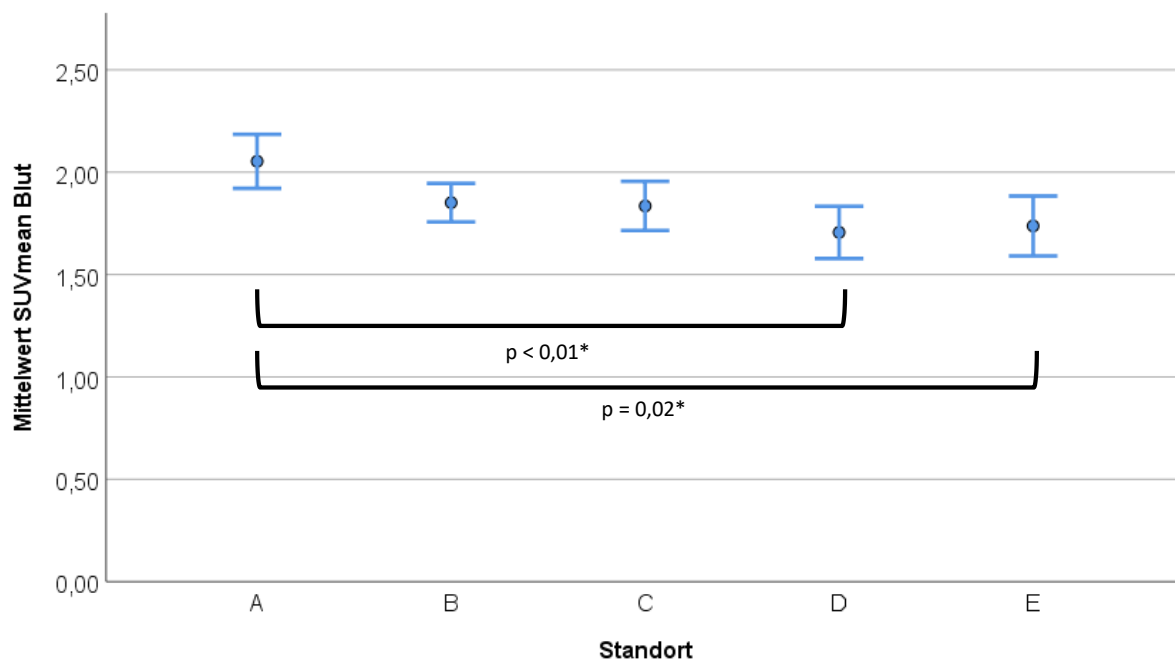
Parameter, Fallzahl	Gesamt	Standort A	Standort B	Standort C	Standort D	Standort E	Signifikanz
SUV_{MBP}^{Blut} , 215	1,85±0,42 (1,86; 0,97–3,19)	2,05±0,48 (1,95; 1,10–3,19)	1,85±0,33 (1,86; 1,17–2,64)	1,84±0,38 (1,87; 1,09–2,60)	1,71±0,39 (1,78; 1,08–2,63)	1,74±0,41 (1,76; 0,97–2,51)	p < 0,01
SUR_{MBP}^{Blut} , 215	0,96±0,15 (0,98; 0,64–1,39)	0,90±0,14 (0,89; 0,65–1,39)	1,02±0,15 (1,04; 0,70–1,33)	1,09±0,04 (1,11; 0,94–1,13)	0,85±0,14 (0,82; 0,65–1,22)	0,96±0,14 (0,96; 0,64–1,21)	p < 0,01
SUV_{mean}^{Leber} , 214	2,46±0,52 (2,49; 1,35–4,18)	2,57±0,68 (2,53; 1,35–4,18)	2,47±0,49 (2,52; 1,41–3,93)	2,39±0,47 (2,48; 1,52–3,35)	2,48±0,42 (2,51; 1,64–3,27)	2,29±0,40 (2,29; 1,66–3,12)	p = 0,19

3 Ergebnisse

SUR_{mean}^{Leber} , 214	1,28±0,23 (1,28; 0,68–2,38)	1,11±1,80 (1,11; 0,68–1,49)	1,35±0,18 (1,32; 0,96–1,69)	1,47±0,19 (1,48; 0,92–1,94)	1,26±0,18 (1,23; 0,92–1,73)	1,28±0,28 (1,20; 0,93–2,38)	p < 0,01
$PERCIST_{SUV}$, 214	4,3±0,93 (4,36; 2,37–7,71)	4,61±1,20 (4,57; 2,37–7,71)	4,34±0,88 (4,39; 2,47–7,24)	4,24±0,84 (4,34; 2,60–6,11)	4,36±0,75 (4,47; 2,98–5,82)	4,13±0,68 (4,13; 2,99–5,51)	p = 0,15
$PERCIST_{SUR}$, 214	2,30±0,36 (2,28; 1,28–4,21)	2,04±0,27 (2,02; 1,28–2,59)	2,36±0,28 (2,32; 1,84–3,12)	2,56±0,32 (2,54; 1,68–3,43)	2,27±0,28 (2,21; 1,75–3,14)	2,33±0,47 (2,20; 1,74–4,21)	p < 0,01

Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum – Maximum)

Im Mittel wies der Standort A mit $2,05 \pm 0,48$ den höchsten SUV_{mean}^{MBP} und der Standort D den geringsten SUV_{mean}^{MBP} von $1,71 \pm 0,39$ gemessen wurde. Es ließ sich ein Unterschied der SUV_{mean}^{Blut} zwischen den Standorten feststellen (p < 0,01, Abb. 23).



Fehlerbalken: 95% CI

*post-hoc Analyse nach Scheffé

Abbildung 23: SUV_{mean}^{Blut} in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Bei der Untersuchung der SUR_{mean}^{MBP} ergab sich am Standort C der höchste Wert mit $1,09 \pm 0,04$ und am Standort D der niedrigste Wert mit $0,85 \pm 0,14$. Im Durchschnitt betrug die SUR_{mean}^{Blut} $0,96 \pm 0,15$ über alle Standorte, wobei sich die Standorte unterschieden (p < 0,01, Abb. 24).

3 Ergebnisse

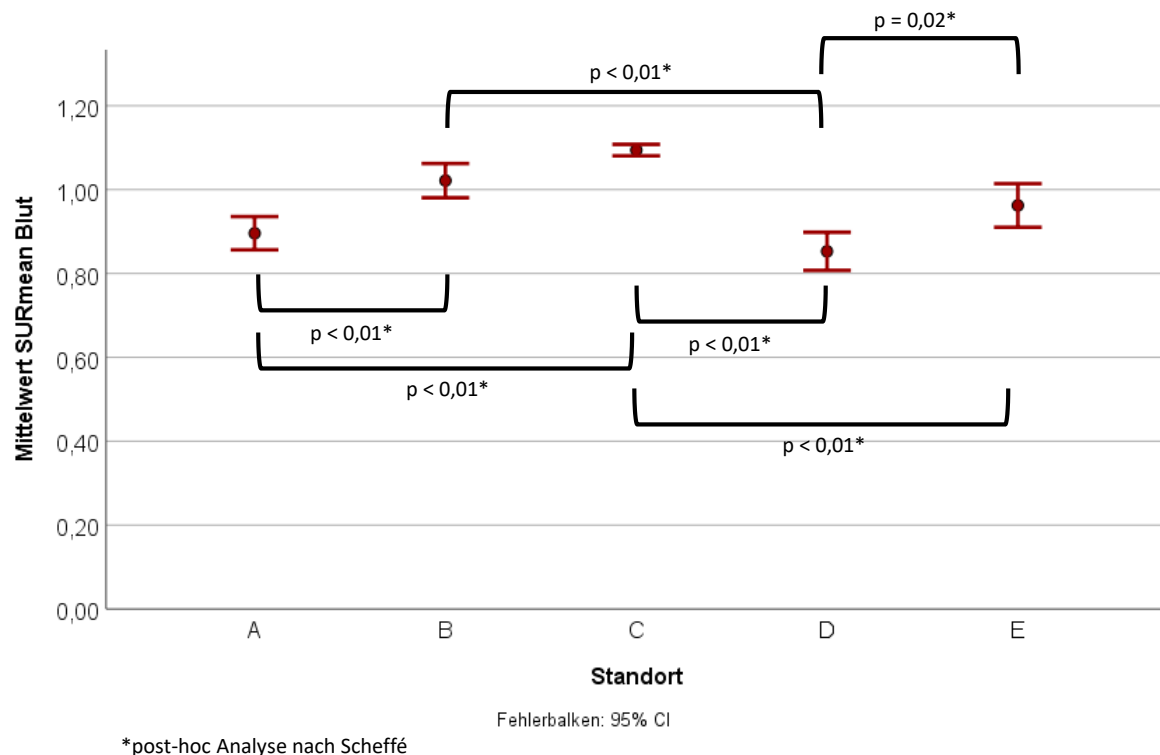


Abbildung 24: SUR_{mean}^{Blut} in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Ähnlich zu der Untersuchung der quantitativen Werte der aortalen Referenzregion wurden auch SUV_{mean}^{Leber} und SUR_{mean}^{Leber} zwischen den nuklearmedizinischen Standorten verglichen. Ebenso waren die jeweils auf SUV- und SUR-Messungen in der Leber basierenden PERCIST-Schwellwerte $SUV_{PERCIST}$ und $SUR_{PERCIST}$ Gegenstand der Beobachtung.

SUV_{mean}^{Leber} sowie $SUV_{PERCIST}$ zeigten keinen signifikanten Unterschied unter den teilnehmenden Standorten (Vergleich SUV_{mean}^{Leber} : $p = 0,24$, Vergleich $SUV_{PERCIST}$: $p = 0,28$). Im Hinblick auf alle analysierten Standorte betrug SUV_{mean}^{Leber} $2,46 \pm 0,52$. $SUV_{PERCIST}$ bezifferte sich auf $4,36 \pm 0,93$. Die Spannweite belief sich dabei auf 1,35 bis 4,18 für SUV_{mean}^{Leber} und auf 2,37 bis 7,71 für $SUV_{PERCIST}$, über alle Standorte betrachtet (Abb. 25, 26).

3 Ergebnisse

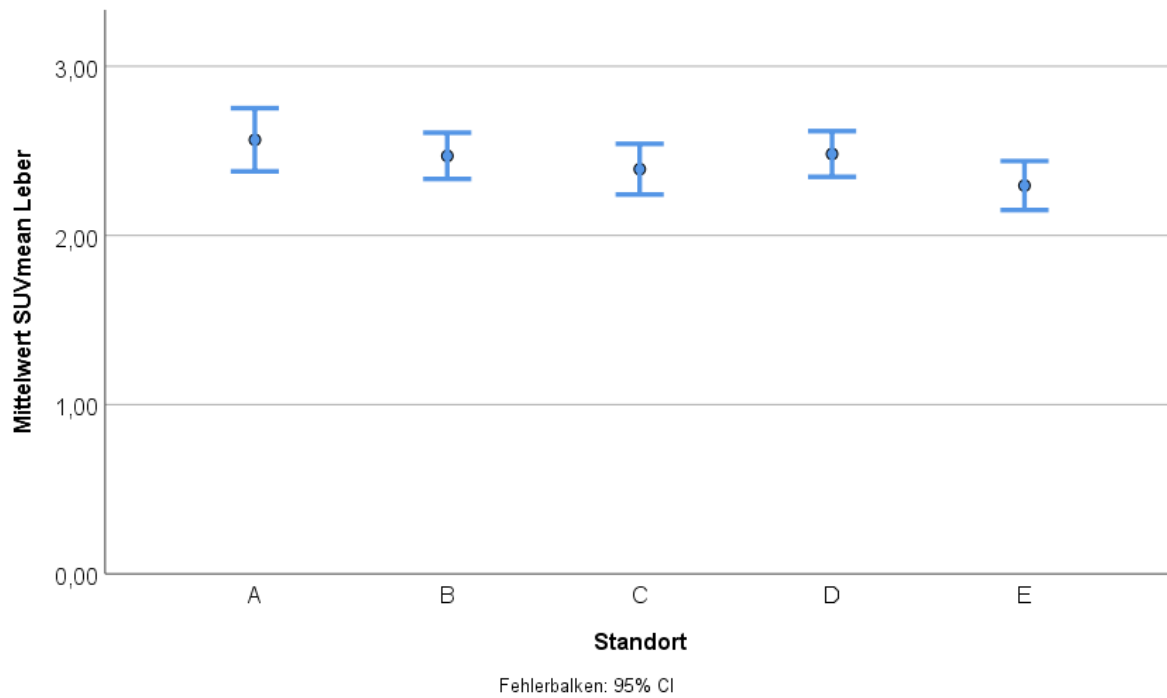


Abbildung 25: SUV_{mean}^{Leber} in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

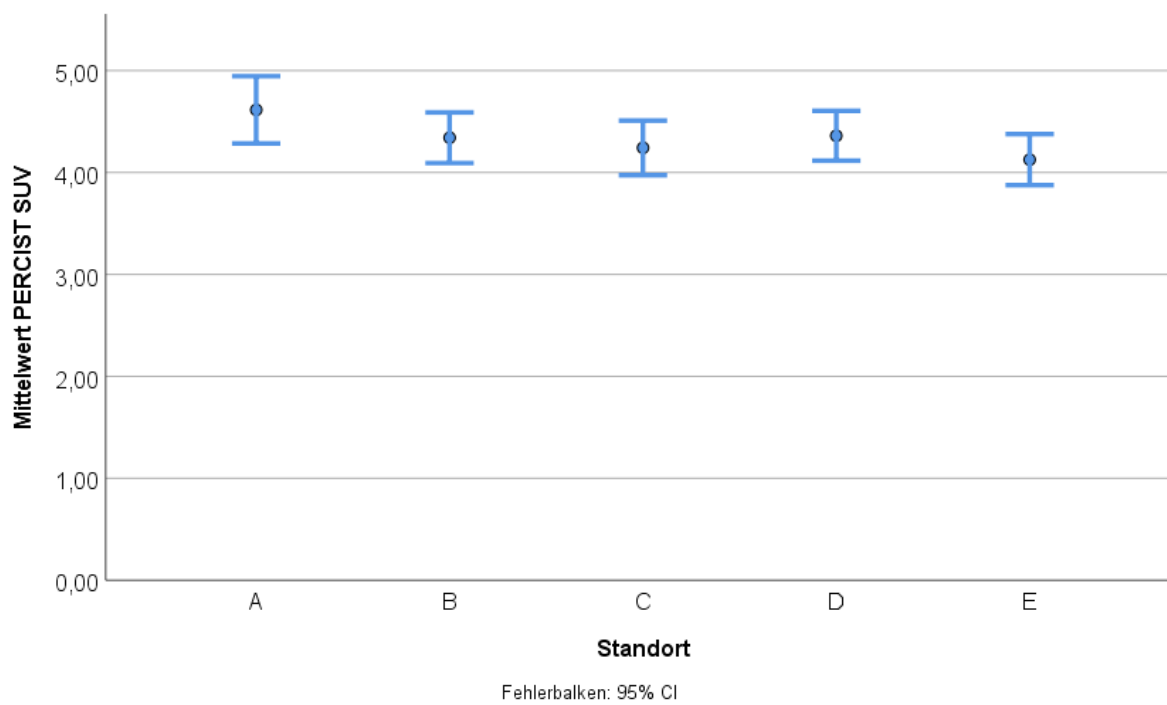


Abbildung 26: $SUV_{PERCIST}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Die Untersuchung der entsprechenden SUR zeigte Unterschiede zwischen den Standorten auf. Am höchsten war die SUR_{mean}^{Leber} am Standort C mit $1,47 \pm 0,19$ (Spannweite: 0,92 – 2,94). Die SUR_{mean}^{Leber} des Standortes A betrug $1,11 \pm 0,18$ (Spannweite: 0,68 – 1,94), was einer niedrigeren SUR_{mean}^{Leber} im Vergleich zu den restlichen Standorten entsprach ($p < 0,01$). Die $SUR_{PERCIST}$, die

3 Ergebnisse

in einem Rahmen von 2,04 bis 2,56 waren, verhielten sich ähnlich wie die SUR_{mean}^{Leber} . Dabei war die $SUR_{PERCIST}$ am Standort C mit $2,56 \pm 0,32$ am größten und die $SUR_{PERCIST}$ am Standort A kleiner als an allen anderen Standorten ($p < 0,01$; Abb. 27, 28).

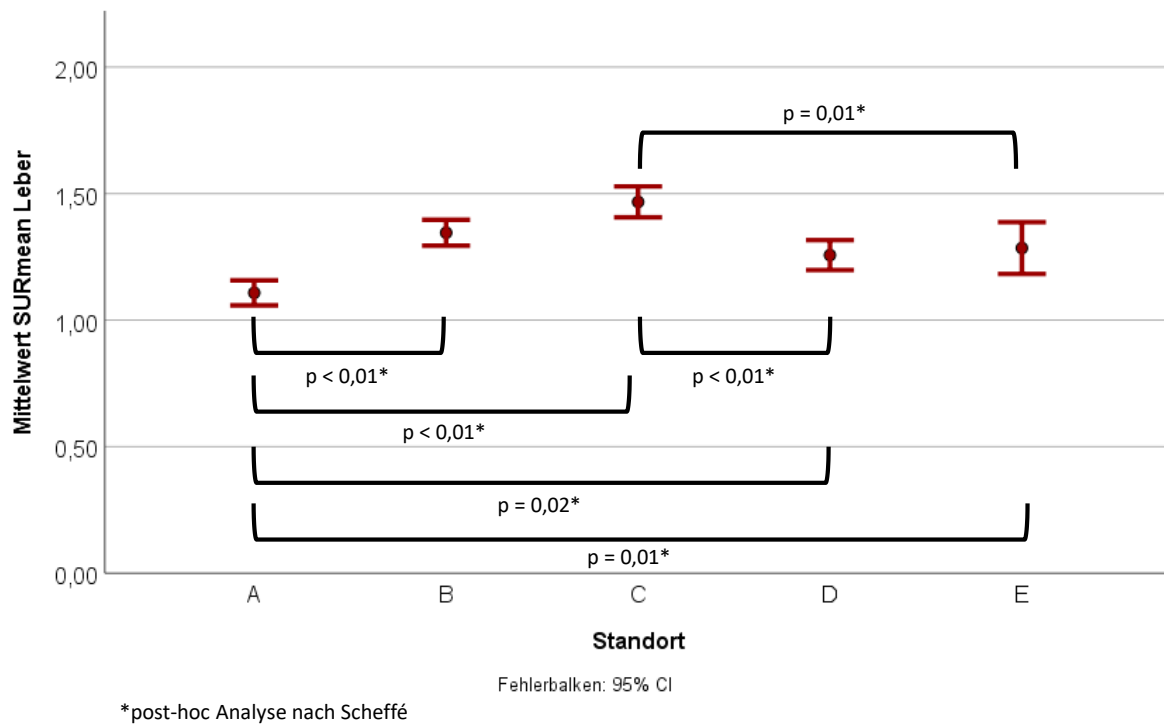
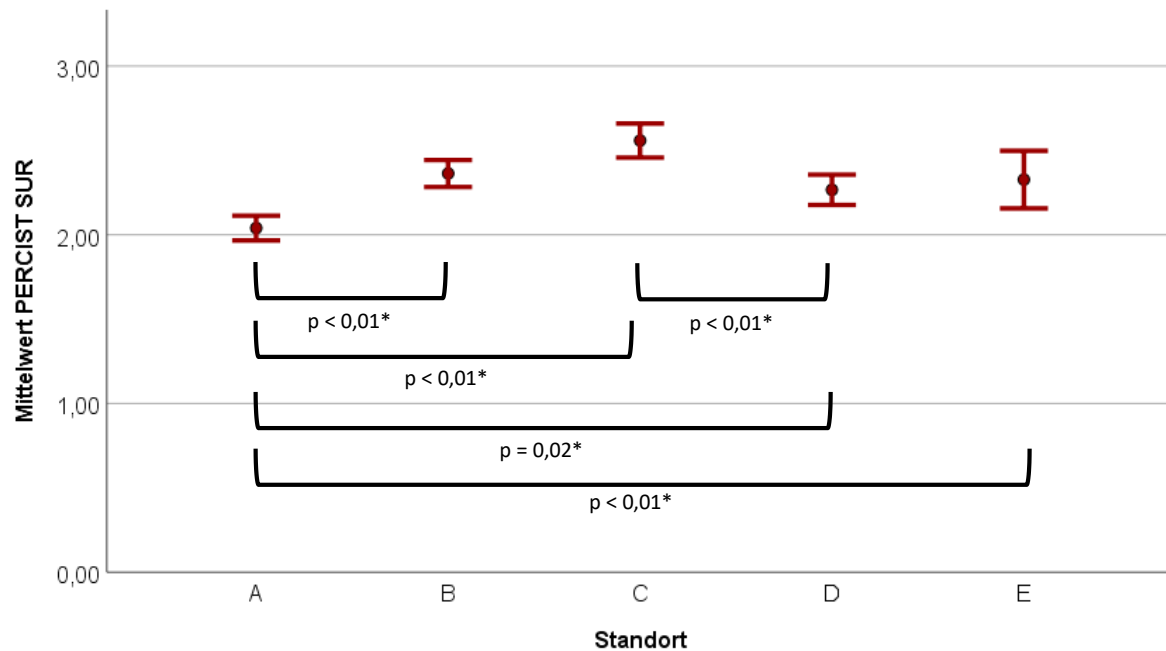


Abbildung 27: SUR_{mean}^{Leber} in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3 Ergebnisse



*post-hoc Analyse nach Scheffé

Abbildung 28: Mittlere $PERCIST_{SUR}$ -Schwellwerte in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3.3.4 Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen

Für die Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen den nuklearmedizinischen Standorten wurden das MTV wie die Parameter, die damit in Zusammenhang stehen, die TLG und die TLG_{SUR} herangezogen. Außerdem wurde für die Analyse des tumoralen Glukosemetabolismus die mittleren und maximalen SUV beziehungsweise SUR unter den Standorten verglichen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen der nuklearmedizinischen Standorte mit mindestens 30 Fällen

Parameter, Fallzahl	Gesamt	Standort A	Standort B	Standort C	Standort D	Standort E	Signifikanz
MTV [ml], 220	182±312 (52; 0–1967)	289±409 (119; 0–1967)	130±293 (32; 0–1936)	157±243 (51; 0–988)	134±254 (47; 0–1495)	173±267 (71; 0–1291)	p = 0,11*
TLG [g], 215	2275±3823 (52; 0–22556)	3882±5356 (1338; 0–22556)	1397±2943 (316; 0–17116)	1651±2448 (747; 0–12791)	1938±3135 (884; 0–15694)	2206±3657 (661; 0–14771)	p = 0,05*

3 Ergebnisse

TLG_{SUR} , 210	1357±2482 (362; 0–13339)	1910±2782 (668; 0–12165)	888±2047 (163; 0–12198)	1331±2431 (388; 0–13176)	1147±2160 (401; 0–11853)	1508±2958 (326; 0–13339)	p = 0,21*
$SUV_{mean}^{Lymphom}$, 193	12,96±7,20 (10,93; 2,86–42,4)	13,82±6,51 (13,45; 3,30 - 31,35)	10,97±7,26 (9,01; 2,86–34,27)	13,43±6,33 (12,75; 3,67–28,58)	14,73±8,46 (13,22; 3,97–42,40)	11,89±7,21 (9,82; 4,20–38,33)	p = 0,14
$SUV_{max}^{Lymphom}$, 193	27,40±13,71 (26,2; 5,08–80,21)	29,21±12,55 (30,34; 5,83–56,23)	22,85±14,56 (20,13; 5,08–71,90)	28,19±10,65 (27,82; 11,51–49,52)	31,32±14,09 (33,81; 6,78–70,80)	25,70±15,71 (24,42; 8,10–80,21)	p = 0,06
$SUR_{mean}^{Lymphom}$, 188	6,99±3,99 (6,28; 1,38–20,21)	6,65±3,74 (5,73; 1,50–18,92)	6,06±3,72 (5,64; 1,64–18,23)	8,45±4,35 (7,85; 2,12–17,97)	7,42±3,77 (7,93; 1,38–13,81)	6,77±4,36 (5,85; 2,10–20,21)	p = 0,11
$SUR_{max}^{Lymphom}$, 188	14,82±8,21 (14,12; 2,37–47,41)	13,69±7,12 (13,00; 2,70–32,06)	12,62±7,57 (12,08; 2,69–36,75)	17,98±9,13 (17,43; 4,79–47,41)	16,26±7,73 (16,45; 2,37–27,64)	14,59±9,24 (12,90; 3,85–41,86)	p = 0,04

Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum – Maximum)

*Kruskal-Wallis-Test, sonst ANOVA

Die Verteilung der MTV-, TLG- und TLG_{SUR} -Werte waren wie im gesamten Kollektiv rechtsschief verteilt, weshalb für diese Parameter der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet wurde. Die Abbildungen 29 – 31 stellen die Vergleiche der Volumen-assoziierten bildbasierten Biomarkern dar. Das MTV zeigte keinen Unterschied zwischen den Standorten (p = 0,11). Im Durchschnitt wurde in allen Standorten eine MTV von 182 ± 312 ml (Median: 52 ml; Spannweite: 0 – 1967 ml) abgegrenzt. Auch im Hinblick auf die TLG und die TLG_{SUR} konnten keine Unterschiede festgestellt werden (p = 0,052 beziehungsweise p = 0,21). Wobei sich für die TLG ein Durchschnittswert von 2275 ± 3832 g (Median: 662; Spannweite: 0 – 22556) und für die TLG_{SUR} von 1357 ± 2485 g (Median: 362; Spannweite: 0 – 13338) ergeben hat.

3 Ergebnisse

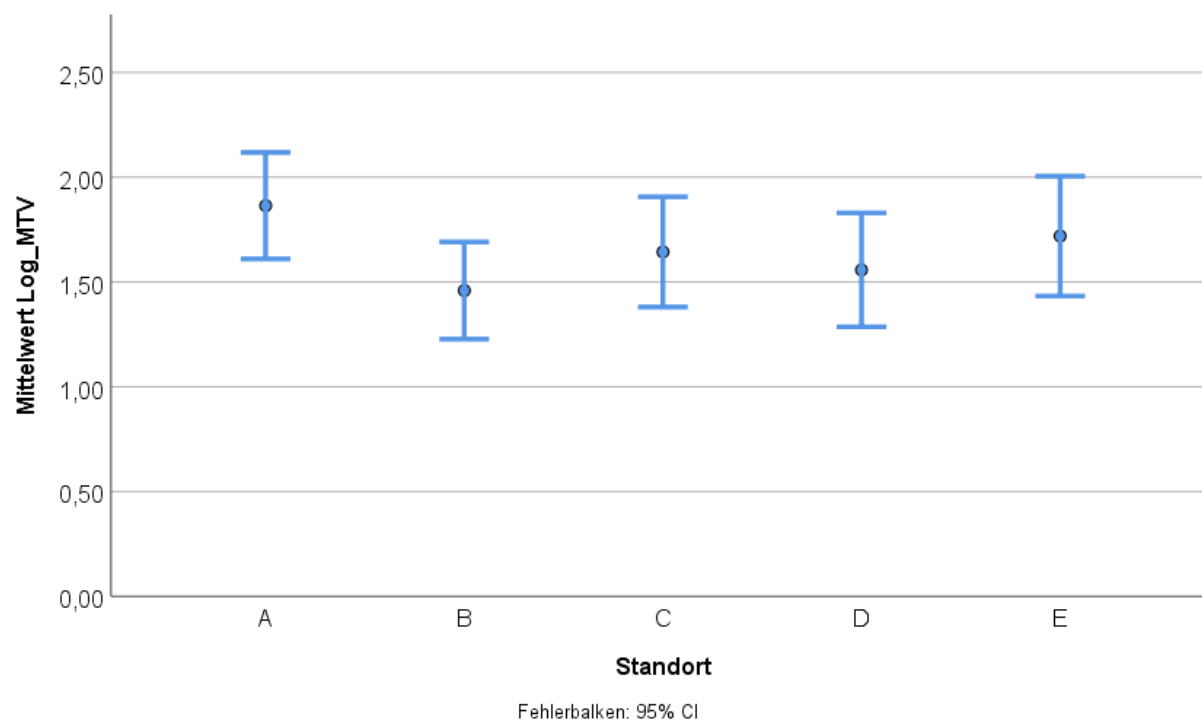


Abbildung 29: Mittlere logarithmierte MTV in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

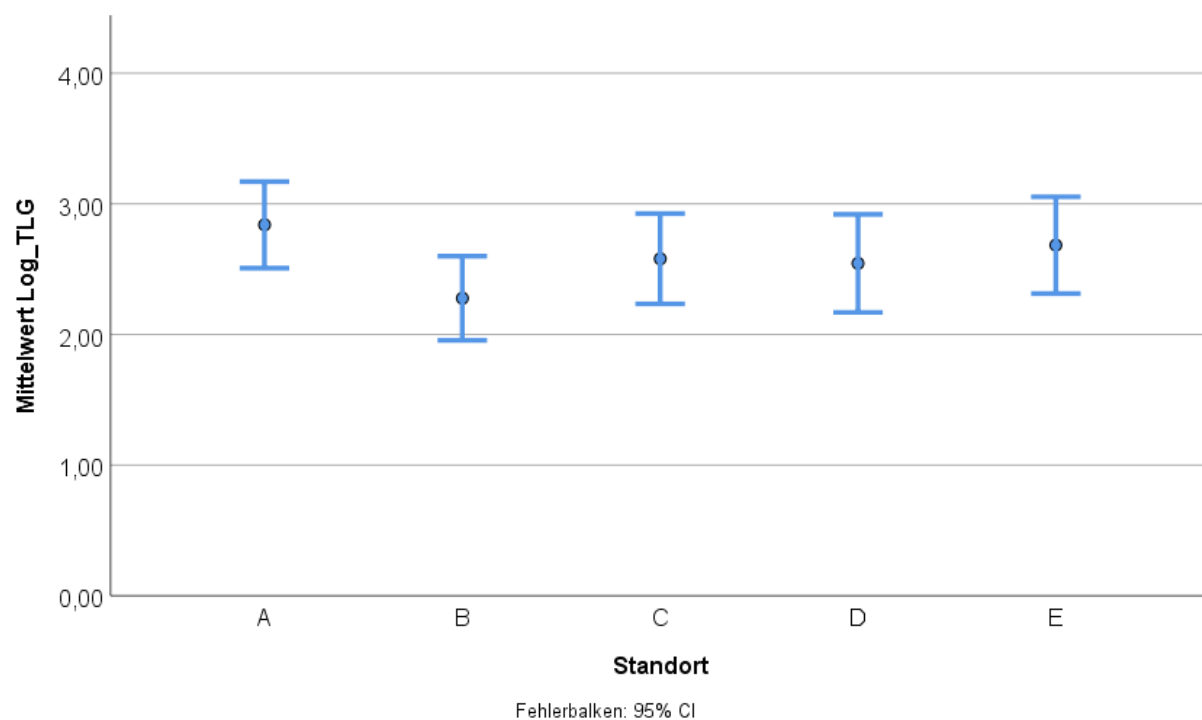


Abbildung 30: Mittlere logarithmierte TLG in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3 Ergebnisse

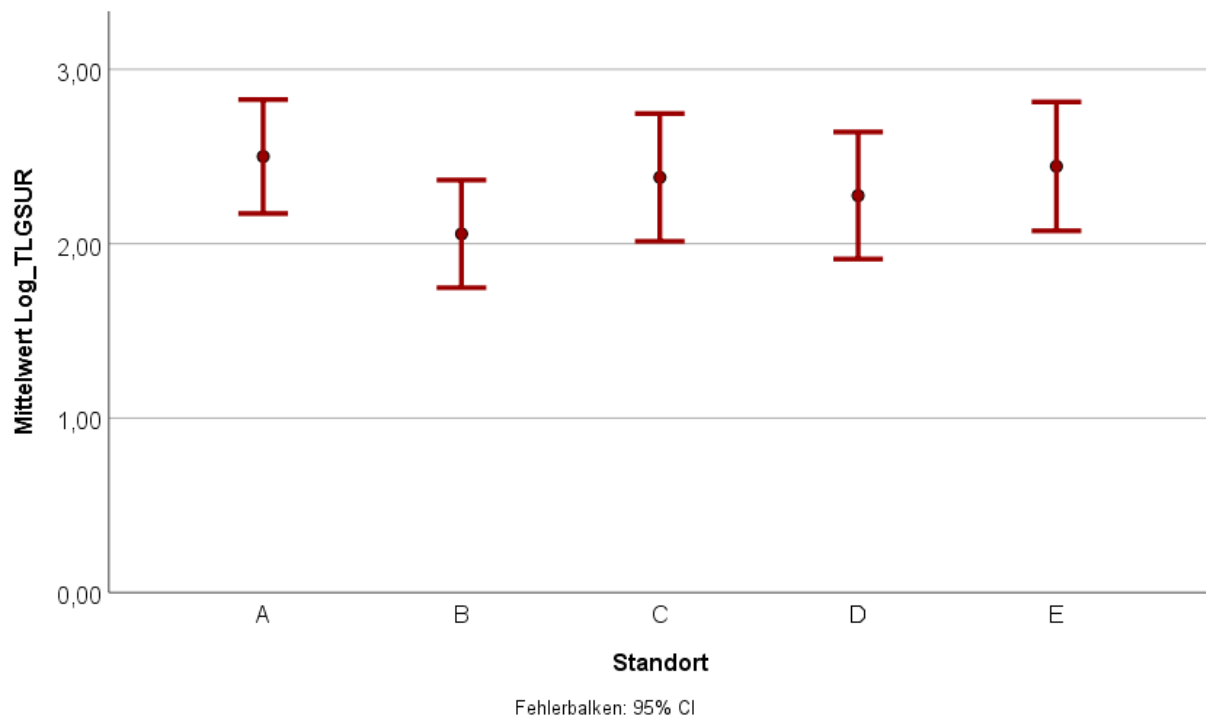


Abbildung 31: Mittlere logarithmierte TLG_{SUR} in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Die metabolische Aktivität der Lymphomläsionen konnte bei insgesamt 193 Patienten der fünf untersuchten Standorte mittels SUV quantifiziert werden. Für die Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen den Standorten wurden der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ sowie $SUV_{max}^{Lymphom}$ der Patienten herangezogen (Tabelle 4, Abb.32, 33).

Weder in Bezug auf den $SUV_{mean}^{Lymphom}$ noch auf den $SUV_{max}^{Lymphom}$ konnte ein Unterschied beim Vergleich der Standorte gesehen werden ($p = 0,14$; $p=0,06$). Der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ betrug im Durchschnitt über alle Standorte $13,0 \pm 7,2$ und der $SUV_{max}^{Lymphom}$ $27,4 \pm 13,7$. Die Spannweiten umfassten dabei einen Rahmen von $2,9 - 42,4$ für den $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und $5,1 - 80,2$ für den $SUV_{max}^{Lymphom}$.

3 Ergebnisse

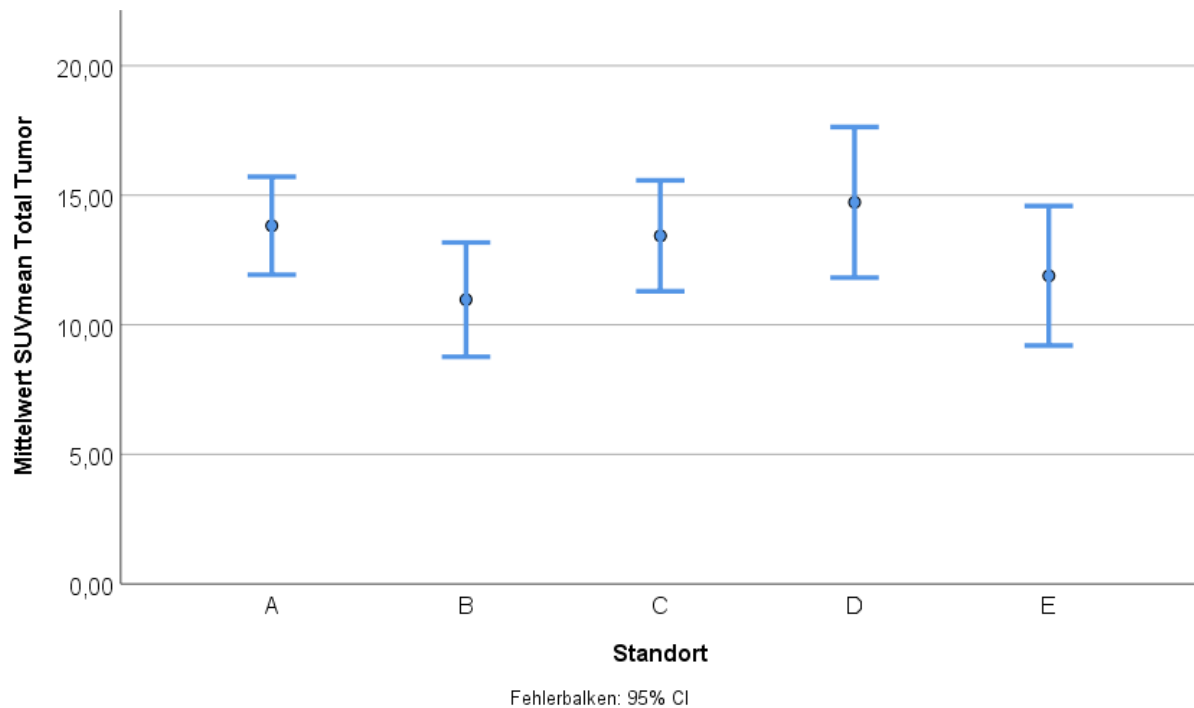


Abbildung 32: Mittlere $SUV_{mean}^{Lymphom}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

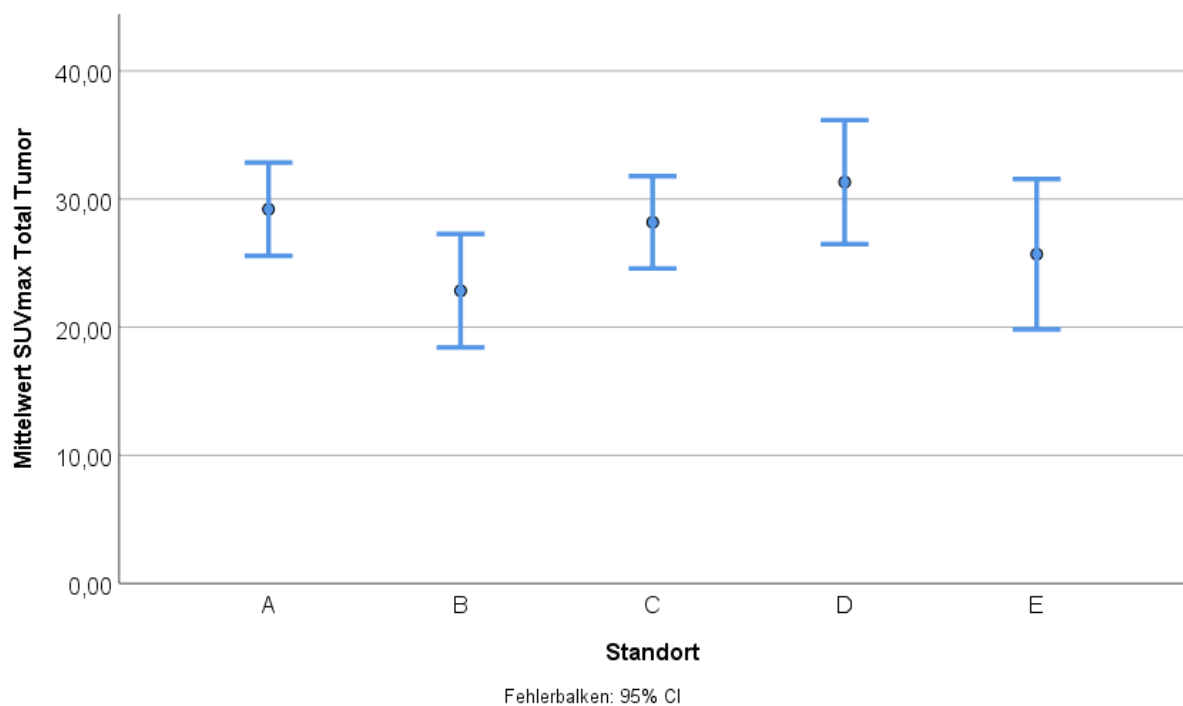


Abbildung 33: Mittlere $SUV_{max}^{Lymphom}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

Eine Quantifizierung des Glukosemetabolismus des Lymphombefalls mittels SUR konnte in 188 Fällen der fünf untersuchten Standorte durchgeführt werden. Wie schon zuvor geschildert wurden auch hier die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und die $SUR_{max}^{Lymphom}$ unter den nuklearmedizinischen Standorten verglichen (Tabelle 4, Abb.34, 35).

3 Ergebnisse

Zwischen den Standorten zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ ($p = 0,11$). Im Durchschnitt betrug die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ $6,99 \pm 3,99$ (Spannweite: 1,38 – 20,21). Im Mittel ließen sich die größten $SUR_{max}^{Lymphom}$ am Standort C und die niedrigsten am Standort B finden. Diese beliefen sich auf einen Wert von $17,99 \pm 9,13$ (Spannweite: 4,79 – 47,41) beziehungsweise $12,62 \pm 7,57$ (Spannweite: 2,69 – 36,75). Daraus ergibt sich ein relativer Größenunterschied von 42,6% aus Sicht der mittleren Maximalwerte des Standorts B. Allgemein lässt sich in der Varianzanalyse ein Unterschied zwischen den Standorten feststellen ($p = 0,04$), welcher sich allerdings nicht in der Post-Hoc-Analyse konkreten Standorten zuordnen ließ.

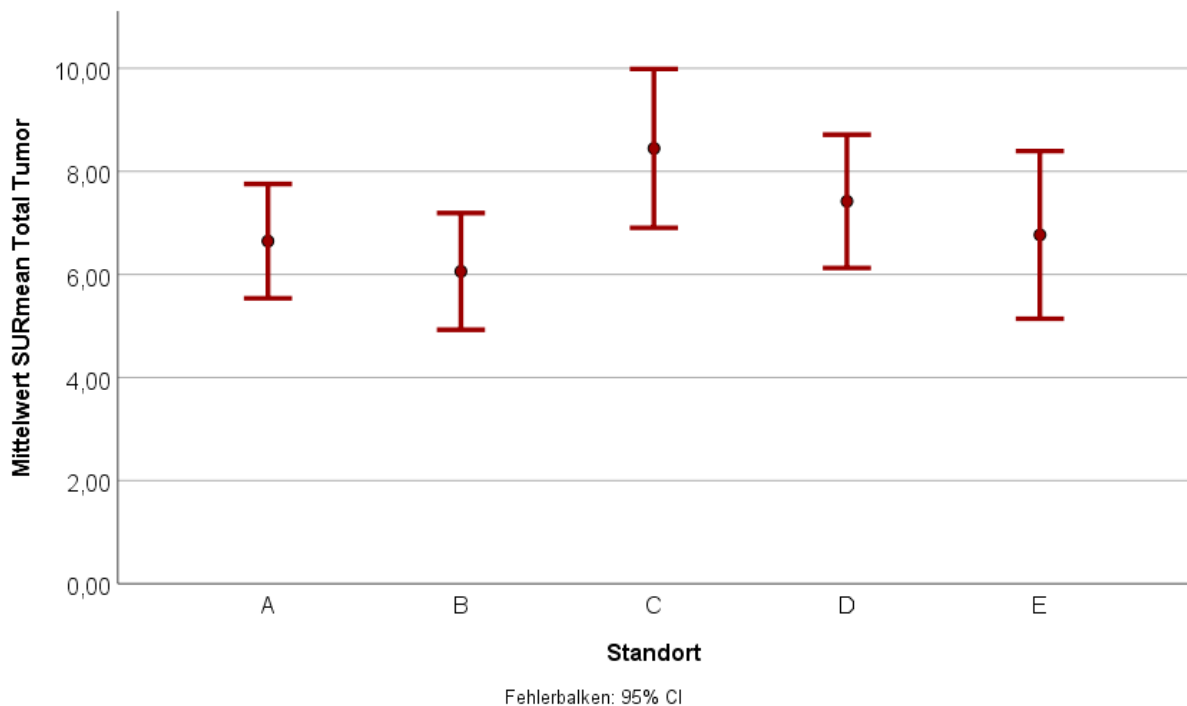


Abbildung 34: Mittlere $SUR_{mean}^{Lymphom}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3 Ergebnisse

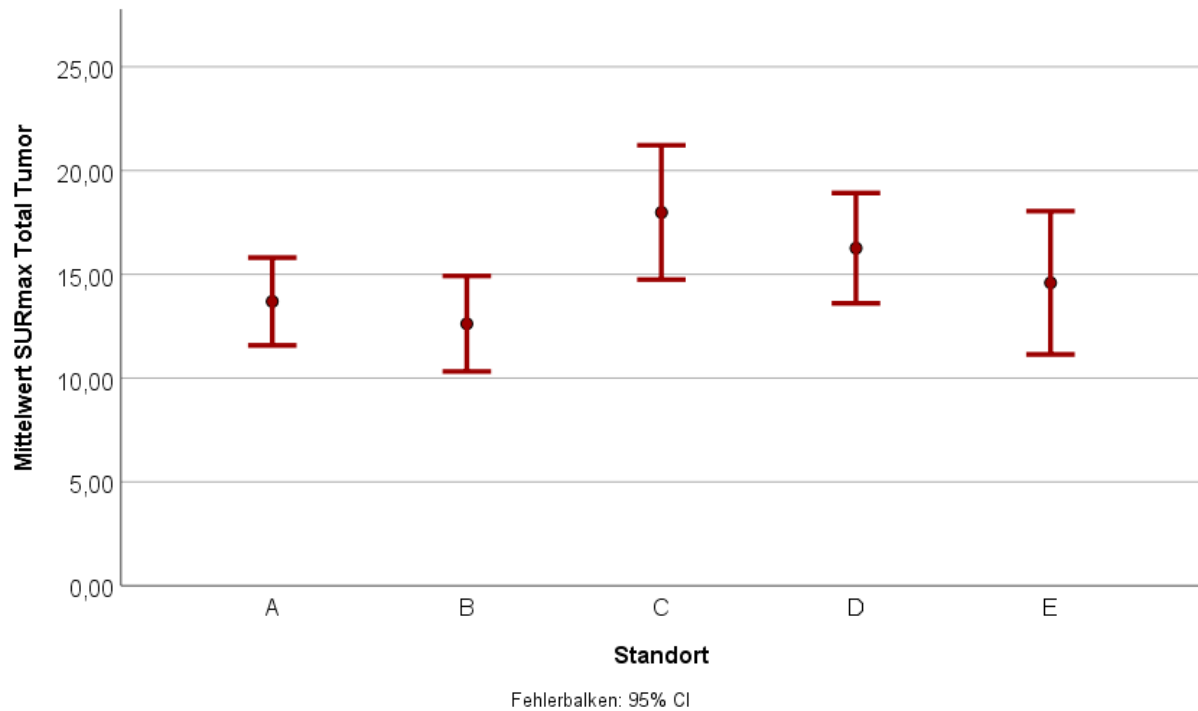


Abbildung 35: Mittlere $SUR_{max}^{Lymphom}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen

3.4 Vergleich der bildbasierten Biomarker auf Basis der IPI-Risikoprofile

Im Folgenden werden für die Standorte mit mindestens 30 Fällen die bildbasierten Biomarker der Referenzregionen sowie der Lymphom-Manifestation anhand der IPI-Risikostratifizierung verglichen. Dabei werden die IPI-Gruppen I und II als Niedrigrisikogruppe und die Gruppen III und IV als Hochrisikogruppe zusammengefasst. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs.

Tabelle 5: Risikogruppenvergleich der bildbasierten Biomarker für die Standorte mit mindestens 30 Fällen

Bildbasierte Bio- marker	Niedriges Risiko (IPI I/II)	hohes Risiko (IPI III/IV)	Statistik	Fallzahl	p-Wert
SUV_{mean}^{Blut}	1,93±0,39 (1,93; 1,06–3,19)	1,74±0,44 (1,77; 0,97–2,90)	3,37	215	<0,01
SUR_{mean}^{Blut}	0,97±0,15 (0,96; 0,64–1,39)	0,96±0,16 (0,98; 0,65–1,33)	0,68	215	0,5
SUV_{mean}^{Leber}	2,54±0,46 (2,53; 1,56–4,18)	2,33±0,58 (2,34; 1,35–3,93)	2,82	214	0,01
SUR_{mean}^{Leber}	1,29±0,25 (1,26; 0,68–2,38)	1,28±0,21 (1,27; 0,84–1,69)	0,25	214	0,8

3 Ergebnisse

MTV [ml]	84,7±157 (33,2; 1,9–320)	329±362 (209; 2,3–1940)	7,74*	220	<0,01
TLG [g]	1230±2410 (401; 10–18290)	4071±4568 (2271; 16–22556)	6,94*	215	<0,01
TLG SUR	630±1160 (197; 5,2–7390)	2610±3270 (1370; 5,5–13340)	6,92*	210	<0,01
$SUV_{mean}^{Lymphom}$	13,25±8,04 (10,98; 2,86–42,40)	12,78±6,11 (11,21; 3,30–27,24)	0,64	193	0,52
$SUV_{max}^{Lymphom}$	26,54±15,04 (24,06; 5,08–80,21)	28,51±12,12 (29,30; 5,83–54,92)	-0,95	193	0,34
$SUR_{mean}^{Lymphom}$	6,64±3,88 (5,63; 1,38–18,23)	7,44±4,15 (6,84; 1,50–20,21)	-1,37	188	0,17
$SUR_{max}^{Lymphom}$	13,38±7,44 (12,59; 2,37–36,75)	16,72±8,87 (15,45; 2,70–47,41)	-2,84	188	0,01

Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum – Maximum)

*Z-Statistik, sonst t-Wert

SUV_{mean}^{MBP} und SUV_{mean}^{Leber} zeigten einen Unterschied zwischen den Risikogruppen. Dabei waren die SUV in der Gruppe mit einem höheren Risiko niedriger ausgeprägt. Die SUR_{mean}^{Blut} , SUR_{mean}^{Leber} und $SUR_{mean}^{Lymphom}$ waren in beiden Risikogruppen vergleichbar.

Für die Analyse der Volumen-assoziierten Parameter wurden wegen der stark schiefen Verteilung Mann-Whitney-U Tests durchgeführt. Das MTV, die TLG und die SUR-basierte TLG waren alle in der Gruppe mit einem höheren Progressionsrisiko höher ausgeprägt als in der Gruppe mit einem niedrigeren Risiko.

Die tumoralen SUV zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gruppe mit höherem Risiko konnte ein höheres $SUR_{max}^{Lymphom}$ gemessen werden.

3.5 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels bezüglich der Standorteffekte

In diesem Abschnitt wird mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Einfluss unterschiedlicher Standorte, der Tumorlast und der FDG-Verteilungszeit auf die bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels des MBP, der Leber und der Lymphom-Manifestationen untersucht. In den vorangegangenen Textabschnitten konnte bereits gezeigt werden, dass die genannten Einflussgrößen teilweise eine Auswirkung auf die SUV und SUR haben. In der

3 Ergebnisse

Kovarianzanalyse soll nun überprüft werden, ob ein Unterschied zwischen den Standorten auf die Tumorlast oder die FDG-Verteilungszeit zurückgeführt werden kann, da mittels der ANCOVA der potenzielle Einfluss der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast auf den Standortvergleich bereinigt werden.

Als Maß der Tumorlast wurden in dieser Analyse die mittels dekadischen Logarithmus transformierten MTV-Werte und TLG-Werte verarbeitet, da sie eine annähernde Normalverteilung zeigen. Die FDG-Verteilungszeit wurde nicht transformiert in die Untersuchung einbezogen. Zur Prüfung der Standortunterschiede wurden die Standorte der vorangegangenen Analyse verwendet mit Ausnahme des Standorts C, da durch die geringe Streuung der FDG-Verteilungszeit am Standort C die wenigen abweichenden Werte zu starken Störeffekten bei der Schätzung in der ANCOVA führten. Die Abbildung 36 zeigt die Differenzen der Anpassungsgeraden bezüglich SUV_{mean}^{Blut} und SUR_{mean}^{Blut} in Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit. Damit ergab sich eine Anzahl der untersuchten Fälle von 175.

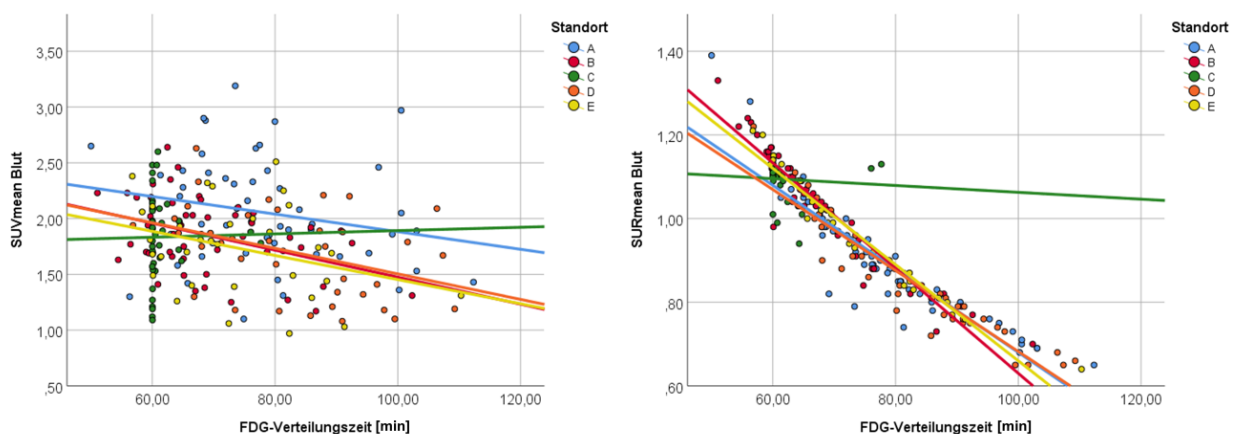


Abbildung 36: Zusammenhang zwischen der FDG-Verteilungszeit und den SUV (links) und SUR (rechts) des MBP in den Standorten mit mindestens 30 Fällen

3.5.1 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels der Referenzregionen

Die Kovarianzanalyse des SUV_{mean}^{MBP} bestätigte die Zusammenhänge mit der Tumorlast und der FDG-Verteilungszeit sowie den Unterschied zwischen den Standorten mit mindestens 30 Fällen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 gezeigt, wobei das partielle η^2 die Effektstärke ausweist. Danach blieb auch nach Korrektur der Einflüsse von FDG-Verteilungszeit und Tumorlast ein Unterschied zwischen den Standorten. Bei der Prüfung der SUR_{mean}^{MBP} zeigte sich nach der Korrektur des Einflusses durch die FDG-Verteilungszeit keine Differenz mehr zwischen den Standorten. Die Tumorlast trug nicht zu dem Modell bei.

3 Ergebnisse

In der ANCOVA wurde die Zusammenhänge zwischen der FDG-Verteilungszeit, der Tumorlast und SUV_{mean}^{Leber} bekräftigt. Die FDG-Verteilungszeit zeigte keinen Einfluss, die Tumorlast dagegen schon. In dem vorangegangenen Vergleich zwischen den Standorten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Nach der Korrektur des Einflusses durch die Tumorlast hatte der Standort einen Einfluss bezüglich des SUV_{mean}^{Leber} . Für SUR_{mean}^{Leber} zeigte sich ein Unterschied zwischen den Standorten und eine Abhängigkeit im Hinblick auf die FDG-Verteilungszeit. Die Tumorlast gemessen an dem TLG zeigte dagegen in diesem Modell keinen Einfluss.

Tabelle 6: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Referenzregionen

Abhängige Variable	Faktoren/Kovariaten	F-Wert	Signifikanz	partielles η^2
SUV_{mean}^{Blut}	FDG-Verteilungszeit	19,2	$p < 0,01$	0,10
	Log_TLG	23,9	$p < 0,01$	0,12
	Standort	11,6	$p < 0,01$	0,17
SUR_{mean}^{Blut}	FDG-Verteilungszeit	1197,4	$p < 0,01$	0,88
	Log_TLG	<0,1	$p = 0,87$	<0,01
	Standort	2,2	$p = 0,09$	0,04
SUV_{mean}^{Leber}	FDG-Verteilungszeit	2,9	$p = 0,09$	0,02
	Log_TLG	25,3	$p < 0,01$	0,13
	Standort	3,4	$p = 0,02$	0,06
SUR_{mean}^{Leber}	FDG-Verteilungszeit	103,3	$p < 0,01$	0,38
	Log_TLG	0,5	$p = 0,47$	<0,01
	Standort	11,7	$p < 0,01$	0,17

3.5.2 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels in Lymphom-Manifestationen

Die Tabelle 7 fasst die Kovarianzmodelle in Bezug auf die Lymphom-Manifestationen zusammen und zeigt über das partielle η^2 die Effektstärke. Das $SUV_{mean}^{Lymphom}$ zeigte in der Kovarianzanalyse lediglich einen Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit, was in Einklang mit den vorhergehenden Analysen stand. Bezogen auf die $SUV_{max}^{Lymphom}$ konnte zusätzlich zu der FDG-Verteilungszeit auch noch ein Zusammenhang mit dem MTV gesehen werden. Für den $SUR_{mean}^{Lymphom}$ sowie den $SUR_{max}^{Lymphom}$ konnten auch nach der Korrektur der Einflussparameter keine Unterschiede zwischen den Standorten festgestellt werden.

Nach der ANCOVA konnten die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und das MTV in Beziehung gebracht werden. Ein Einfluss durch die FDG-Verteilungszeit konnte nicht beobachtet werden. Wie in der Standortanalyse zuvor konnte auch nach Berücksichtigung des MTV-Effektes und des

3 Ergebnisse

Verteilungszeit-Effektes kein Unterschied der $SUR_{mean}^{Lymphom}$ zwischen den Standorten festgestellt werden. Bezüglich der $SUR_{max}^{Lymphom}$ konnte mittels der ANCOVA ebenso eine Verbindung zum MTV aufgezeigt werden. Für die $SUR_{max}^{Lymphom}$ konnte in diesem Modell die FDG-Verteilungszeit keinen erklärenden Beitrag liefern. Ein Unterschied in Bezug auf die $SUR_{max}^{Lymphom}$ zwischen den Standorten war in der Kovarianzanalyse nicht mehr zu sehen.

Tabelle 7: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen

abhängige Variable	Faktoren/Kovariaten	F-Wert	Signifikanz	partielles η^2
$SUV_{mean}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	4,5	p = 0,04	0,03
	Log_MTV	1,9	p = 0,17	0,01
	Standort	0,8	p = 0,49	0,02
$SUV_{max}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	6,9	p = 0,01	0,04
	Log_MTV	9,5	p < 0,01	0,06
	Standort	0,9	p = 0,42	0,02
$SUR_{mean}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	0,4	p = 0,51	<0,01
	Log_MTV	14,5	p < 0,01	0,09
	Standort	0,7	p = 0,54	0,01
$SUR_{max}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	0,8	p = 0,37	0,01
	Log_MTV	31,0	p < 0,01	0,17
	Standort	1,8	p = 0,15	0,04

3.6 Kovarianzanalysen der bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels auf Basis der Risikogruppen

Die Kovarianzanalysen in diesem Abschnitt basieren auf der Stichprobe der Standortanalysen. Dementsprechend werden in diese Analysen die 220 Fällen der Untergruppe miteinbezogen. Gegenstand der Untersuchung sind die bildbasierten Biomarker der Referenzregionen und der Lymphom-Manifestationen. Als Einflussparameter wurden, wie in der vorangegangenen Analyse, die transformierten MTV- und TLG-Werte, die FDG-Verteilungszeit und die IPI-Risikogruppen mit niedrigem (IPI I/II) und hohem Risiko (IPI III/IV) untersucht. Die ANCOVA erlaubt es zu überprüfen, ob ein Unterschied zwischen den Risikogruppen auf den Einfluss der FDG-Verteilungszeit, des MTV oder der TLG zurückzuführen ist beziehungsweise, wie der Risikogruppenunterschied ohne Einfluss der genannten Parameter ausgeprägt ist.

3.6.1 Kovarianzanalysen der bildbasierte Biomarker des Glukosestoffwechsels der Referenzregionen

Die Mittelwertvergleiche in der vorangegangenen Analyse der SUV_{mean}^{Blut} und SUV_{mean}^{Leber} zeigten einen Unterschied zwischen den Risikogruppen. Dabei waren die SUV in der Gruppe mit einem höheren Progressionsrisiko niedriger ausgeprägt. Nach der Korrektur der FDG-Verteilungszeit und der TLG zeigte die ANCOVA keine Differenzen basierend auf den Risikogruppen (Tabelle 8). Für die SUV_{mean}^{Blut} war dabei die FDG-Verteilungszeit sowie die Tumorlast ein Einflussfaktor. Im Hinblick auf den SUV_{mean}^{Leber} war nur die TLG ein signifikanter Faktor.

Die SUR_{mean}^{Blut} und die SUR_{mean}^{Leber} zeigten in den bereits durchgeführten Mittelwertvergleichen keinen Unterschied zwischen den Risikogruppen. Für die SUR_{mean}^{Blut} war in der ANCOVA die FDG-Verteilungszeit ein Einflussfaktor nach dessen Korrektur konnte kein Unterschied zwischen den Risikogruppen gefunden werden konnte. Bezüglich der SUR_{mean}^{Leber} waren die FDG-Verteilungszeit und die TLG als Einflussfaktoren zu sehen nach deren Korrektur kein Risikogruppenunterschied zu beobachten war.

Tabelle 8: Kovarianzmodell der bildbasierten Biomarker der Referenzregionen

abhängige Variable	Faktoren/Kovariaten	F-Wert	Signifikanz	partiell η^2
SUV_{mean}^{Blut}	FDG-Verteilungszeit	10,1	$p < 0,01$	0,05
	Log_TLG	9,3	$p < 0,01$	0,04
	Risikogruppe	3,6	$p = 0,06$	0,02
SUR_{mean}^{Blut}	FDG-Verteilungszeit	1686,2	$p < 0,01$	0,89
	Log_TLG	0,3	$p = 0,57$	<0,01
	Risikogruppe	3,3	$p = 0,07$	0,02
SUV_{mean}^{Leber}	FDG-Verteilungszeit	0,2	$p = 0,68$	<0,01
	Log_TLG	22,4	$p < 0,01$	0,10
	Risikogruppe	0,7	$p = 0,40$	<0,01
SUR_{mean}^{Leber}	FDG-Verteilungszeit	136,7	$p < 0,01$	0,40
	Log_TLG	4,3	$p = 0,04$	0,02
	Risikogruppe	0,3	$p = 0,58$	<0,01

3.6.2 Kovarianzanalysen der bildbasierte Biomarker des Glukosestoffwechsels in Lymphom-Manifestationen

Im Rahmen der vorangegangenen Mittelwertvergleiche der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und der $SUV_{max}^{Lymphom}$ konnten keine Differenz zwischen den Risikogruppen gesehen werden. Die ANCOVA zeigte

3 Ergebnisse

für die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und die $SUV_{max}^{Lymphom}$ einen Einfluss der FDG-Verteilungszeit (Tabelle 9). Die $SUV_{max}^{Lymphom}$ zeigten zusätzlich einen Zusammenhang mit dem MTV. Nach der Korrektur der Einflüsse konnten für die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und die $SUV_{max}^{Lymphom}$ keine Unterschiede zwischen den Risikogruppen erkannt werden.

Die $SUR_{max}^{Lymphom}$ zeigten in dem alleinigen Mittelwertvergleich höhere Werte in der Gruppe mit einem höherem Progressionsrisiko im Sinne des IPI. In der Kovarianzanalyse konnte für die tumoralen SUR einen Zusammenhang mit dem MTV beobachtet werden (Tabelle 9). Nach der Korrektur des Einflusses des MTV konnte kein Unterschied mehr zwischen den Risikogruppen gefunden werden.

Tabelle 9: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Lymphmanifestationen

abhängige Variable	Faktoren/Kovariaten	F-Wert	Signifikanz	partielles η^2
$SUV_{mean}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	6,2	p = 0,01	0,03
	Log_MTV	3,2	p = 0,08	0,02
	Risikogruppe	2,1	p = 0,15	0,01
$SUV_{max}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	9,2	p < 0,01	0,05
	Log_MTV	9,3	p < 0,01	0,05
	Risikogruppe	0,4	p = 0,51	<0,01
$SUR_{mean}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	<0,1	p = 0,93	<0,01
	Log_MTV	11,4	p < 0,01	0,06
	Risikogruppe	0,2	p = 0,64	<0,01
$SUR_{max}^{Lymphom}$	FDG-Verteilungszeit	<0,1	p = 0,97	<0,01
	Log_MTV	21,0	p < 0,01	0,10
	Risikogruppe	0,1	p = 0,76	<0,01

4 Diskussion

Von den 1152 Patienten der OPTIMAL_{>60}-Studie konnten die Staging-FDG-PET/CTs von 670 Patienten in dieser Arbeit ausgewertet werden. In diesem Rahmen wurden die bildbasierten Biomarker SUV, MTV, TLG, SUR und TLG_{SUR} selbst sowie die mit diesen in Verbindung stehenden Parameter Gewicht, verabreichte Aktivität und FDG-Verteilungszeit ausgewertet. Die bildbasierten Biomarker wurden für die Referenzregionen mediastinaler Blut-Pool und Leber sowie für die Lymphom-Manifestationen erhoben.

Bei längeren FDG-Verteilungszeiten waren die SUV in Referenzregionen niedriger beziehungsweise in Lymphom-Manifestationen höher. Die SUR aller Regionen, die eigentlich gegen Effekte der Verteilungszeit korrigiert sein sollen, fielen mit längerer FDG-Verteilungszeit niedriger aus. Mit einer größeren Lymphomlast gingen im Sinne eines Tumor-Sink-Effektes niedrigere SUV in Referenzregionen einher. Damit waren erhöhte tumorale SUR verbunden. Eine vermehrte muskuläre FDG-Speicherung konnte mit verminderten SUV_{mean}^{Blut} in Verbindung gebracht werden.

Im Rahmen der Untersuchung von Standort-Effekten zeigten sich Unterschiede im Hinblick auf die FDG-Verteilungszeit, die Aktivitätsmenge, die Aktivitätsdosis, die SUV und SUR der Referenzregionen sowie tumoralen SUR.

Die Kovarianzanalyse zeigte nach Korrektur für die FDG-Verteilungszeit kein Standort-Effekt bezüglich der SUR_{mean}^{Blut} . Darüber hinaus konnte nach Korrektur des Tumor-Sink-Effektes ein Standort-Effekt im Hinblick auf die SUV_{mean}^{Leber} nachgewiesen werden. Ein zusätzlicher Zusammenhang konnte zwischen den $SUV_{max}^{Lymphom}$ und der Tumorlast gemessen am MTV gezeigt werden. Nach der Korrektur der Lymphomlast wiesen die tumoralen SUR keinen Standort-Effekt auf.

In der Gruppe mit höherem Progressionsrisiko fielen die SUV in Referenzregionen niedriger und die $SUR_{max}^{Lymphom}$ höher aus. Die Volumen-assoziierten Parameter waren in der Gruppe mit höherem Progressionsrisiko höher ausgeprägt. In der Kovarianzanalyse waren nach der Bereinigung des Tumor-Sink-Effektes keine Risikogruppenunterschiede mehr bezüglich der SUV der Referenzregionen und den $SUR_{max}^{Lymphom}$ nachzuweisen.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Festsetzung des FDG-Verteilungszeitrahmen

Die SUV und SUR wurde in dieser Arbeit nur für Fälle ausgewertet, deren in den Metadaten der DICOM-Header von Bilddaten dokumentierte FDG-Verteilungszeit in dem Zeitrahmen von 45 – 120 min lag. Wie bereits beschrieben wurde aus diesem Grund bei 40 Fällen keine Analyse der Glukose-assoziierten bildbasierten Biomarker durchgeführt. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) empfiehlt, besonders im Rahmen der Auswertung von bildbasierten Biomarkern eine FDG-Verteilungszeit von mindestens 60 min einzuhalten (77). Die Arbeit von Hofheinz et al. bezüglich der Zeitkorrektur über SUR-Quantifizierung analysierte Verteilungszeiten zwischen 20 und 117 Minuten (65). Die Zeitrahmen der dort analysierten SUR-Zeitkorrektur und der hier vorliegenden Arbeit sind im Wesentlichen identisch.

Da mitunter sehr kurze Zeitangaben bezüglich der FDG-Verteilungszeit vorkamen, musste von teils fehlerhafter Dokumentation in den Metadaten der DICOM-Header ausgegangen werden, was eine sichere Analyse der Glukose-assoziierten Biomarker erschwerte. Aus diesem Grund wurde der Zeitrahmen für die Untersuchung der SUV und SUR, nach den Vorgaben der OPTIMAL>60-Studie, auf 45 – 120 Minuten festgesetzt. Damit werden FDG-Verteilungszeiten akzeptiert, welche die Empfehlung der DGN unterschreiten. Jedoch sollten nicht unnötig viele Fälle ausgeschlossen werden, da die Studienrichtlinien Zeiten von mindestens 45 Minuten akzeptierten und demnach einige Fälle in den Zeitrahmen von 45 – 60 Minuten fielen.

4.1.2 Festlegung der Referenzregionen zur Quantifizierung der FDG-PET/CT-Daten

Zur Quantifizierung der FDG-PET/CT-Daten waren in dieser Arbeit zwei Referenzregionen notwendig. Zum einen eine Region in der Aorta, um den mittleren SUV des MBP zur Berechnung der SUR zu erhalten, und zum anderen eine Region in der Leber für die Festlegung eines Schwellwertes zur Selektion und Konturierung der Lymphomherde.

Festlegung der Referenzregion in der Aorta

In Bezug auf die Referenzregion in der Aorta resultiert aus den leichten Anpassungen an die individuellen Gegebenheiten der Lymphomausbreitung eine Spannweite des Volumens der aortalen Region von 2,8 - 18,3 ml. Kleinere Schwankungen bei dem Volumen basierten auf den unterschiedlichen Auflösungen des Bildmaterials, da die verwendete Software eine Voxelanzahl als Größenvorgabe forderte. Diese Voxelangabe wurde bei abweichenden Auflösungen angepasst. Es konnten wegen unterschiedlicher Voxelgrößen nicht immer die gleichen Abmessungen vorgegeben werden. Größere Schwankungen resultierten aus manuellen Anpassungen

der Region, die bei Lymphom-Manifestationen nötig waren, die beispielsweise die Aorta umgaben. Es wurde stets versucht, eine geeignete Region abzugrenzen, wobei kleinere als auch größere Volumina akzeptiert wurden. Aus diesen manuellen Anpassungen könnte eine verminderte Reproduzierbarkeit sowie eine erhöhte Untersucherabhängigkeit resultieren.

Im Vergleich mit anderen Arbeiten, die ebenfalls die SUR zur Quantifizierung der tumoralen Glukoseaufnahme untersuchten, war Vorgehensweise zur Abgrenzung der aortalen Region zu dieser Arbeit vergleichbar. Dabei wurde die Referenzregion ebenfalls in die thorakale Aorta gelegt und besaßen dazu ein Mindestvolumen von 5 ml (62,67,78). Teilweise wurde die aortale Referenzregion in die Aorta ascendens gelegt und ein Mindestvolumen von 3,3 ml vorausgesetzt (30). Damit liegt das Volumen der aortalen Referenzregion in der vorliegenden Arbeit über denen aus den Vergleichsarbeiten. Es ist unklar, inwiefern und ob das größere Volumen Auswirkungen auf das SUV_{mean}^{Blut} hat. Dabei zeigen SUV, die in einem größeren Volumen gemessen wurden, aufgrund von Zähleffekten bei der PET-Aufnahme einen reduzierten statistischen Fehler (32,79). Die in dieser Arbeit verwendeten Vorschriften zur Abgrenzung der Region orientiert sich stark an der Arbeit von Hofheinz et al. (80). In dieser konnte eine große Wiederholbarkeit und Untersucherunabhängigkeit in Bezug auf die Bestimmung des SUV_{mean}^{Blut} gezeigt werden (80).

Festlegung der Referenzregion in der Leber

Im Rahmen der Abgrenzung der Referenzregion in der Leber wurde in ähnlicher Weise vorgegangen. Hier wurde in jedem Fall eine kugelförmige Region manuell in den rechten Leberlappen gelegt. Zur Festlegung des Kugeldurchmessers forderte die verwendete Software die Angabe von Voxel. Ähnlich zur aortalen Referenzregion kommt es je nach gerätetechnischer Voxelgröße zu Volumendifferenzen. Der PERCIST-Grenzwert sollte anhand einer kugelförmigen ROI mit einem Durchmesser von 3 cm berechnet werden (24). Daraus resultiert ein Volumen 14,1 ml. Dieser Vorschrift folgen viele Arbeiten, die den SUV der Leber auswerten (49,55,81,82). Mit einem durchschnittlichen Volumen der Leberreferenzregion von $13,0 \pm 1,8$ ml liegt das Volumen, das in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde, nur 1,1 ml unter den 14,1 ml. Konnte keine Artefakt- bzw. lymphomfreie Leberregion mit homogener Speicherung abgegrenzt und somit kein PERCIST-Schwellwert definiert werden, wurde für die Selektion der Lymphomherde eine SUV-Grenze von 4,0 festgelegt, passend zu anderen Publikationen (83–85). Darüber hinaus liegt in dieser Arbeit der durchschnittliche, aus der Leberregion errechnete SUV-Grenzwert bei $4,17 \pm 1,02$ und somit orientiert sich der individuell festgelegte Grenzwert auch an diesem Durchschnittswert.

4.1.3 Abgrenzung der Lymphomherde

Zur Abgrenzung der Lymphomherde wurde in dieser Arbeit ein iterativer, Hintergrund-korrigierter Algorithmus der Software ROVER verwendet, der Vorteile bei der Abgrenzung von Tumoren haben soll, die eine heterogene Glukoseaufnahme zeigen (74). Dabei wird für jede Lymphom-Manifestation ein adaptiver Grenzwert in Abhängigkeit des Hintergrunds und des lokalen SUV-Maximums errechnet. Eine genauere Erläuterung des Vorgehens wurde im Methodenteil vorgenommen (Punkt: 2.3.2). Da für jede abzugrenzende ROI die individuellen Eigenschaften der Lymphom-Manifestation einfließen, soll die verwendete Methode besser die Heterogenität der Lymphom-Manifestationen im Hinblick auf die Konturierung abdecken.

Häufig werden für die Abgrenzung von NHL feste Grenzwerte für die tumoralen SUV gesetzt (83–85) oder relative Grenzwerte in Bezug auf das lokale SUV-Maximum der individuellen Lymphom-Manifestation verwendet. In Hinblick auf die festen Grenzwerte müssen tumorale SUV meistens größer 2,5 oder 4 sein. Ein gängiger relativer Grenzwert sind 41% des lokalen SUV-Maximums (56,84,86). Der Vorteil von festen Grenzwerten ist, dass sie einfach in der Anwendung sind und eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen (85). Bei Lymphomausprägungen mit niedrigen SUV oder räumlicher Nähe zu Regionen mit physiologisch hohen SUV kann es zu Unter- bzw. Überschätzen des Tumolvolumens kommen (56). Das Vorgehen mit Hilfe eines relativen Grenzwertes zeigt gute Ergebnisse sowohl bei niedrigen als auch bei hohen tumoralen SUV. Bei einer heterogenen Glukoseaufnahme der Lymphome neigt dieser Ansatz eher zur Unterschätzung des MTV (55,56,85).

Es ist oft nötig, fälschlicherweise automatisch abgegrenzte Regionen mit hoher physiologischen FDG-Aufnahme aus dem Ergebnis zu entfernen (55,85). Darunter fallen häufig das Myokard, das Urogenitalsystem und das Gehirn. In dieser Arbeit wurden diese Regionen händisch entfernt. Außerdem wurde in dieser Arbeit bei einem visuell unterschätzten Konturierungsergebnis versucht, mit Hilfe neuer oder geänderter Vorgabemasken ein besseres Ergebnis zu erzielen.

Für eine klinische Anwendung sollte eine Abgrenzungsmethode zum einen präzise, aber auch einfach in der Anwendung, reproduzierbar und nicht vom Untersucher abhängig sein (55,85). Trotz einer manuellen Nachbearbeitung in Form des Ausschlusses von Regionen mit physiologisch hoher FDG-Aufnahme können hohe Übereinstimmungen bei unterschiedlichen Untersuchern festgestellt werden (55).

Es könnte sein, dass eine Nachbearbeitung bei visuell unterschätztem MTV, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde, eine erhöhte Abhängigkeit vom Untersucher nach sich zieht. Bis jetzt konnte sich noch keine definitive Konturierungsmethode durchsetzen und die Methode der

vorliegenden Arbeit hat bei anderen Tumorentitäten bereits gute Ergebnisse erbracht (73). In dieser Arbeit wurde der Vorrang dem eher unüblichen iterativen, Hintergrund-adaptierten Algorithmus gegeben, um auch Erfahrung im Hinblick auf die Konturierung aggressiver NHL mit diesem Vorgehen sammeln zu können.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung

Bildbasierte Biomarker der Referenzregionen

Die Analyse der Fälle in dieser Arbeit ermöglichte die Erhebung unterschiedlicher quantitativer Parameter. Darunter fallen unter anderem die Ergebnisse aus dem MBP und der Leber.

Kim et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Veränderung der SUVs im MBP und der Leber im Verlauf der Immunchemotherapie bei Patienten mit DLBCL (31). Sie erhoben dabei die Werte von insgesamt 60 Patienten. Im Rahmen der PET/CT Aufnahmen wurde den Patienten eine FDG-Dosis von 5 MBq/kg verabreicht und eine FDG-Aufnahmezeit von 60 Minuten eingehalten (31). Das Volumen zur Abschätzung des mediastinalen Blut-Pools wurde bei Kim et al. als 3,8 ml messender Würfel über der aortalen Wurzel definiert. Die Leberregion wurde mittels eines Würfels mit einem Volumen von 125 ml abgegrenzt (31). Bei dieser Untersuchung beliefen sich die durchschnittlichen SUV_{mean}^{Blut} auf 1,42 und SUV_{mean}^{Leber} auf 1,98 (31).

Die Bestimmung der Referenzwerte in Leber und Aorta bestimmten Sadik et al. mittels eines selbst trainierten „computational neural network“ (CNN) (87). Dafür zogen sie FDG-PET/CT von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen wie auch Non-Hodgkin-Lymphomen heran. Die Patienten befanden sich dabei in unterschiedlichen Phasen der Behandlung. Dem folgend teilweise vor, innerhalb oder nach einer Immunchemotherapie (87). Es wurden 86 Fälle untersucht, wobei eine FDG-Dosis von 4 MBq/kg injiziert und eine FDG-Aufnahmezeit von 60 Minuten beachtet wurden (87). 80 Fälle stellten die Trainingsgrundlage für das CNN dar und anhand der übrigen sechs wurden die Ergebnisse des CNN mit denen einer manuellen Abgrenzung verglichen. Abgegrenzt wurden in dieser Untersuchung die gesamte thorakale Aorta mit Ausnahme der Aortenwurzel sowie die komplette Leber (87). Daraus ergaben sich mittlere Volumina für den MBP von 137 ml bei einem Median der SUV_{mean}^{Blut} von 1,43 und für die Leberregion von 1.760 ml bei einem SUV_{mean}^{Leber} -Median von 1,83 (87). Bei den Angaben hinsichtlich der SUV wurden in dieser Untersuchung nur die Werte für die Mediane angegeben.

In dieser Arbeit bezifferten sich der SUV_{mean}^{Blut} und SUV_{mean}^{Leber} im Schnitt auf 1,77 (Median: 1,75) beziehungsweise auf 2,38 (Median: 2,39). Daraus ergeben sich im Mittel Differenzen der SUV

von 0,34 im Hinblick auf das MBP und von 0,48 bezüglich der Leberregion. Somit sind die SUV der Referenzregionen in dieser Arbeit durchschnittlich höher ausgefallen. Auffallend ist hierbei, dass die Differenzen zwischen den Arbeiten von Sadik et al. und Kim et al. geringer ausfallen als die mittleren Differenzen mit dieser Arbeit (31,87). Die beiden Vergleichsarbeiten wiesen dabei Unterschiede bezüglich der Patientenpopulation im Vergleich zur vorliegenden Arbeit auf. In dieser Arbeit war das Mindestalter 60 Jahre, in den anderen Arbeiten waren die Patienten im Schnitt jünger (31,87). Daneben schlossen Sadik et al. auch Patienten mit Hodgkin-Lymphomen ein und Kim et al. hatte nach Ann Arbor-Kriterien etwas mehr Patienten mit niedrigeren Stadien (I und II vs. III und IV) (31,87). Für die Patienten dieser Arbeit waren die Stadien nach Ann Arbor ausgeglichener und es wurden nur aggressive B-Zell Lymphome eingeschlossen. Ebenso wurden bei Kim et al. für alle Messungen die gleichen PET-Scanner verwendet, was auch bei Sadik et al. der Fall war (31,87). In der vorliegenden Arbeit stammen die Daten von unterschiedlichen PET-Scanner teilweise unterschiedlicher Generationen. Diese Unterschiede zwischen den Arbeiten könnte der Grund für die Unterschiede bei den bildbasierten Biomarker der Referenzregionen sein. Da die Daten der vorliegenden Arbeit auf einer prospektiven Multizenter-Studie beruhen, ist durchaus gerechtfertigt, die hier präsentierten Daten als repräsentativer anzusehen. Außerdem entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Auswertung der Referenzregionen den als akzeptablen, vorgeschlagenen Werten von Boellaard et al. (26). Diese empfahlen für den SUV_{mean}^{Leber} eine Spannweite von 1,3 bis 3,0 und für den SUV_{mean}^{Blut} einen Wert von ca. 1,6 (26).

Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen: SUV

Die quantitativen Parameter SUV, MTV und TLG im Hinblick auf die Lymphom-Manifestationen wurden auch in anderen Arbeiten analysiert. Lin et al. untersuchten im Jahr 2007 insgesamt 92 Patienten mit DLBCL, wobei 12% der Patienten dem Stadium I-II nach Ann Arbor zuordbar waren und das mittlere Alter 54 Jahre betrug (52). Der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ betrug im Schnitt $9,5 \pm 3,6$ und der $SUV_{max}^{Lymphom}$ $13,2 \pm 4,8$ (52). Itti et al. und Wu et al. erfassten prätherapeutisch durchschnittliche $SUV_{max}^{Lymphom}$ bei Patienten mit DLBCL von 19,0 beziehungsweise 19,8 (44,88). Ebenso werteten Michaud et al. im Jahr 2023 ein Kollektiv von 166 Patienten mit fortgeschrittenem DLBCL aus. Hierbei waren die Patienten mindestens im Stadium II nach Ann Arbor, wobei 20 % der Patienten dem Stadium II zuordbar waren (58). Wichtig war in dieser Studie die Änderung des $SUV_{max}^{Lymphom}$ im Verlauf der Therapie des DLBCL beginnend mit einer PET/CT-Aufnahme vor der Immunchemotherapie (58). Der Median des $SUV_{max}^{Lymphom}$ vor

Therapiebeginn lag bei 24,4 (58). In weiteren Arbeiten lagen die Mediane des $SUV_{max}^{Lymphom}$ in einem Rahmen von 18,1 – 24,3 wobei Jiang et al. primär intestinale DLBCL ausgewertet hatten (43,89–92). Das durchschnittliche $SUV_{max}^{Lymphom}$ betrug in der Analyse der vorliegenden Arbeit $23,7 \pm 12,1$ bei einem Median von 20,3. Damit liegt das durchschnittliche $SUV_{max}^{Lymphom}$ über den Ergebnissen der Vergleichsarbeiten. Der Median liegt mit 20,3 im Rahmen der anderen Auswertungen. Abgesehen von Lin et al., die auch im Vergleich zu den anderen Vergleichsarbeiten aus gerätetechnischen Gründen ein niedrigeres SUV_{max} gemessen haben, ist die Differenz zu Itti et al. und Wu et. al. mit durchschnittlich 22 % im Rahmen der Differenzen der SUV der Referenzregionen. Die Studienpopulation von Itti et al. und Wu et. al. waren ähnlicher zu der vorliegenden Arbeit. Tendenziell befanden sich die Patienten eher in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium in den Vergleichsarbeiten. Bei Wu et. al. wurden die PET/CT Untersuchungen mit einem PET/CT-Scanner durchgeführt. Die Daten von Itti et. al. stammten wie in der vorliegenden Arbeit aus unterschiedlichen nuklearmedizinischen Standorten mit unterschiedlichen PET/CT-Scannern. Die Tatsache, dass die relativen Differenzen zu Vergleichsarbeiten der SUV bei den Referenzregionen und den Lymphom-Manifestationen ähnlich sind, könnte für eine einheitliche Abweichung im Hinblick auf die Akquirierung der PET/CT-Daten oder der Analyse der PET/CT-Daten hinweisen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Fusionsbilder aus PET und CT analysiert, was zu einer Änderung der Auflösung führt und eine Auswirkung auf bildbasierte Biomarker haben kann (79,93). Das könnte die einheitliche Abweichung zu der Interpretation nativer PET-Daten sein. Dieser Umstand sollte die Vergleichbarkeit der SUV und SUR und die Analyse der Einflussfaktoren jedoch nicht beeinträchtigen.

Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen: MTV

In dem vorangegangenen Textabschnitt wurde bereits auf die unterschiedlichen Methoden zur Abgrenzung des MTV eingegangen. Eude et al. untersuchten 239 Patienten mit DLBCL, die vor dem Beginn der Immunchemotherapie eine FDG-PET/CT Aufnahme erhalten hatten (94). Dabei waren 63,6 % der Patienten über 60 Jahre, 77,8 % hatten ein Stadium nach Ann Arbor III-IV und 20 % ein niedriges Risiko nach dem IPI (94). Es wurden acht unterschiedliche Methoden zur Tumorabgrenzung verwendet und jeder Fall wurde von zwei Untersuchern bearbeitet. Zur Abgrenzung wurden erst manuell VOIs festgelegt, die die zu konturierenden Lymphomläsionen beinhalteten. Diese VOIs wurden unter Ausschluss des Myokards oder des Harntraktes definiert. Als feste untere Grenzwerte zur MTV-Abgrenzung wurde die SUVs 2,5, 41% des lokalen SUV_{max} , das SUV_{max} der Leber und ein SUV errechnet nach den PERCIST Vorgaben (72,94). Abgesehen davon wurden adaptive Grenzwerte verwendet, die beispielsweise auf

dem lokale Signal-Rausch-Verhältnis oder der lokalen Hintergrund Intensität beruhten (94). Die resultierenden durchschnittlichen MTVs bewegten sich dabei in einem Rahmen von 432 ± 476 ml bis 1023 ± 1320 ml. Die Mediane waren im Rahmen von 253 bis 619 ml (94). Die Abgrenzungsmethode nach Nestle, die mit der in dieser Arbeit am ehesten zu vergleichen ist, ergab im Durchschnitt ein MTV von 561 ± 646 ml bei einem Median von 342 ml (94).

Ilay et al. erhoben ebenfalls mit unterschiedlichen Abgrenzungsmethoden das MTV bei 147 Patienten mit DLBCL vor Therapiebeginn (55). In dieser Stichprobe belief sich der Anteil der mindestens 60-Jährigen auf 48%. Ein Anteil von 89% der Patienten befanden sich in einem Ann Arbor Stadium II oder höher und 31% hatten ein niedriges Risiko nach dem IPI (55). Die Rahmenbedingungen der PET/CT-Aufnahmen war dabei vergleichbar mit den anderen Arbeiten. In dieser Arbeit wurden drei unterschiedliche Abgrenzungsmethoden untersucht, welche die unteren Grenzwertvorschriften SUV größer 2,5, SUV größer als die Leberintensität nach PERCIST und SUV größer 41% des lokalen Maximums (55,72). Die Untersucher wählten in dieser Arbeit die einzelnen abzugrenzenden Lymphomherde mittels Mausclick aus und entfernten nach der Konturierung die Regionen mit physiologischer FDG-Aufnahme wie beispielsweise Myokard oder Organe des Harntraktes (55). Die durchschnittlichen MTV und Mediane der einzelnen Konturierungsmethoden lagen in einem Rahmen von 256 ± 341 ml bis 1057 ± 1600 ml beziehungsweise 166 ml bis 593 ml (55).

Wie bereits aus den Ergebnissen der genannten Arbeiten hervorgeht, variiert das MTV in Abhängigkeit der verwendeten Konturierungsmethode sowie der untersuchten Stichprobe teils erheblich. In der vorliegenden Arbeit betrug das MTV durchschnittlich 190 ± 317 ml bei einem Median von 60 ml. Damit fallen die MTV dieser Analyse um einiges geringer aus wie in den anderen Arbeiten. Die Vergleichsarbeiten konnten zeigen, dass die Differenzen der MTV basierend auf unterschiedlichen Konturierungsmethoden stark ausgeprägt sind, was ein MTV-Vergleich unterschiedlicher Methoden beeinträchtigt. Die MTV sollten dahingehend eher auf Basis ihres Wertes im Hinblick auf die Prognose oder Therapiesteuerung betrachtet und verglichen werden. Dies ist mit den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten leider nicht möglich. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das MTV in der Gruppe mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression höher ausfiel, was kongruent mit den Ergebnisse der anderen Arbeiten ist (55,94). Die MTV zeigen in allen Arbeiten und mit allen Konturierungsmethoden eine rechtsschiefe Verteilung. Demnach liefert, die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Konturierungsmethode für aggressive NHL plausible Ergebnisse.

Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen: TLG

Die TLG ist wie das MTV von der Konturierungsmethode wie auch den Patientencharakteristika der analysierten Stichprobe abhängig, da es auf dem MTV basiert. Burggraaff et al. untersuchten in einer Stichprobe von zwölf Patienten mit DLBCL unterschiedliche Abgrenzungsmethoden und berechneten das MTV und das TLG (95). Diese zwölf Patienten stellten eine Stichprobe aus der PETRA Datenbank (<http://www.petrallymphoma.org>) dar, wobei auf ein breites Spektrum unterschiedlicher Erkrankungsstadien geachtet wurde (95). Die verwendeten Konturierungsmethoden der Lymphomherde umfassten die unteren SUV-Grenzen 2,5, 4, 41% des lokalen SUV_{max} und ein adaptiver Hintergrund-basierter Grenzwert (95). Die Spannweite der durchschnittlichen TLG belief sich auf 5736 bis 15.902 g (95). In diesem Rahmen grenzte die Hintergrund-basierte Methode das geringste MTV ab was auch die geringste TLG ergab, welche am ähnlichsten zu der Methode dieser Arbeit ist (95). Das TLG dieser Arbeit belief sich auf 2192 ± 3520 g und ist damit geringer als in der Vergleichsarbeit. Vergleichbar mit den MTV kommt es zu einer großen Streuung der TLG bei unterschiedlichen Konturierungsmethoden. Es können daher für die TLG die gleichen Schlüsse gezogen werden wie für die MTV.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Einflussparameteranalyse

Im Folgenden werden die gefundenen Zusammenhänge der Glukose-assozierten Biomarker des Blut-Pools, der Leber und der Lymphom-Manifestationen mit den untersuchten Einflussfaktoren der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast diskutiert. Vor allem die Unterschiede bezüglich den SUV und den SUR sollen dabei hervorgehoben werden.

Einfluss von FDG-Verteilungszeit und Tumorlast auf SUV der Referenzregionen

Die Menge des FDG, die im Blut-Pool zur Aufnahme in die Zellen zur Verfügung steht, spielt eine wichtige Rolle bei der Quantifizierung des Glukosemetabolismus mittels bildbasierter Biomarker (63,96). Ist die Änderung der FDG-Menge im Blut-Pool über die Untersuchungszeit zwischen den Patienten unterschiedlich, ist auch die Vergleichbarkeit der Biomarker beeinträchtigt (63,96). Wichtige Punkte bei der SUR-Quantifizierung bestehen darin, durch den Bezug auf die FDG-Konzentration im Blut-Pool eine höhere Unabhängigkeit von Einflüssen der Kreuzkalibration zwischen PET-Scanner und Aktivimeter zu erreichen, den Einfluss der Verteilungszeit auf die FDG-Konzentration im Blut-Pool zu korrigieren und somit eine bessere Vergleichbarkeit und robustere Quantifizierung des Glukosemetabolismus zu erreichen (63).

Es konnte gezeigt werden, dass die SUV_{mean}^{Blut} in einem Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast in Form des TLG stehen. Eine längere FDG-Verteilungszeit führt, am ehesten durch eine Umverteilung des FDG in das Normal- und Tumorgewebe sowie eine

vermehrte renale Elimination, zu einer niedrigeren FDG-Konzentration im Blut-Pool. Ein größeres MTV beziehungsweise TLG könnte mit einer vermehrten FDG-Umverteilung in das metabolisch aktive Tumorgewebe einhergehen, was wiederum niedrigere FDG-Konzentrationen im Blut-Pool nach sich zieht und dem Tumor-Sink-Effekt entspricht. Diese Theorien werden durch andere Arbeiten gestützt (31,65,96). Hiernach haben diese Parameter über das FDG-Angebot einen Einfluss auf die FDG-Aufnahme von Normal- und Tumorgewebe und müssen bei der Interpretation der tumoralen SUV mit betrachtet werden.

Die SUV_{mean}^{Leber} standen nicht in Verbindung mit der FDG-Verteilungszeit, wohingegen ein Zusammenhang mit der Tumorlast, gemessen an der TLG, feststellbar war. Das FDG liegt in der Leber, die nicht nur Hexokinase-, sondern auch Dephosphorylase-Aktivität aufweist, anteilsweise unphosphoryliert vor und kann dort im Gegensatz zu anderen Organen zwischen den Hepatozyten und dem Blut-Pool ausgetauscht werden (97,98). Dadurch entsteht ein Fließgleichgewicht, wodurch die Unabhängigkeit der SUV_{mean}^{Leber} von der FDG-Verteilungszeit erklärt werden kann. Wie schon bei den SUV_{mean}^{Blut} besprochen verringert der Tumor-Sink-Effekt das verfügbare FDG, was auch den negativen Zusammenhang der SUV_{mean}^{Leber} mit der TLG erklärt. Die Zeitunabhängigkeit konnte auch von Hofheinz et al. beobachtet werden (62). Zwezerijnen et al. beschrieben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen den SUV_{mean}^{Leber} und dem MTV und das gleiche fanden Viglianti et al. bezüglich den SUV_{mean}^{Leber} und der TLG (32,99).

Einfluss von FDG-Verteilungszeit und Tumorlast auf SUR der Referenzregionen

Nach der Berechnungsgrundlage der SUR (Formel siehe Kapitel 1.4.4) bilden die SUR_{mean}^{Blut} definitionsgemäß den Quotienten der Zeitkorrektur ab. Das erklärt die hier beobachtete starke Korrelation mit der FDG-Verteilungszeit ($R^2 = 0,82$; $p < 0,01$) und stellt die Sinnhaftigkeit der Erhebung der SUR für den Blut-Pool in Frage.

Nach der bereits beschriebenen freien Beweglichkeit des FDG zwischen den Hepatozyten und dem Blut-Pool wird durch die FDG-PET/CT-Untersuchung nicht der hepatische Glukosemetabolismus dargestellt (98). Da ein Hauptziel der Glukosequantifizierung mittels SUR in der genaueren Quantifizierung der Glukoseaufnahme des beobachteten Gewebes liegt, ist auch fraglich, ob die Erhebung der SUR_{mean}^{Leber} im Hinblick auf die Abschätzung des Glukosemetabolismus sinnvoll ist. Viglianti et. al beschrieben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen den SUV des Blut-Pool, der Leber und des Gehirn mit dem metabolisch aktiven Tumorgewebe (99). Nach einer Normalisierung der SUV mit Werten der Leber oder des Blut-Pool konnte dieser Zusammenhang von Viglianti et. al. nicht mehr gesehen werden (99). In der vorliegenden Arbeit zeigten die SUR_{mean}^{Leber} weiterhin einen Zusammenhang mit der TLG. Nach den Ergebnissen

dieser Arbeit scheint der Zusammenhang zwischen dem TLG und den SUV_{mean}^{Blut} geringer zu sein als der Zusammenhang mit den SUV_{mean}^{Leber} . Da sich die SUR_{mean}^{Leber} definitionsgemäß aus dem Quotienten aus den SUV_{mean}^{Blut} und den SUV_{mean}^{Leber} errechnen, bleibt ein restlicher Einfluss der TLG auf die SUR_{mean}^{Leber} . Dieser ist zwar statistisch signifikant, fällt dabei mit einem Korrelationskoeffizient von -0,09 sehr gering bis vernachlässigbar aus (76). Die Erhebung der SUR zur Abschätzung des hepatischen Glukosemetabolismus ist wie beschrieben aufgrund der Glukosemobilität aus den Hepatozyten fraglich sinnvoll. Da die SUR_{mean}^{Leber} robuster gegenüber dem Tumor-Sink-Effekt als die SUV_{mean}^{Leber} sind, sollten die SUR_{mean}^{Leber} eine bessere Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen Tumorausprägungen nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sowie nach Viglianti et. al bieten (99).

Einfluss der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast auf die SUV der Lymphom-Manifestationen

Die tumoralen SUV fielen bei längeren FDG-Verteilungszeiten höher aus. Dieser Zusammenhang konnte auch in anderen Arbeiten für aggressive NHL sowie andere Tumorentitäten gezeigt werden und ist kongruent zu der FDG-Kinetik und der damit verbundenen Akkumulation in den Lymphomzellen (14,100–103). In dieser Arbeit waren die Korrelationen zwischen den SUV-Parameter der Lymphom-Manifestationen und der FDG-Verteilungszeit nur schwach ausgeprägt und die lineare Regression auf Basis der FDG-Verteilungszeit konnten nur einen sehr geringen Teil der Varianzen der tumoralen SUV erklären (SUV_{mean} : $R^2 = 0,013$, SUV_{max} $R^2 = 0,019$). Bei der Interpretation und dem Vergleich von SUV bei aggressiven NHL sollte dennoch auf die FDG-Verteilungszeit geachtet werden, da diese nach den hier vorgelegten Daten mitunter stark variieren kann. In dieser Arbeit betrug die Zeitspanne 45 – 120 Minuten. Tahari et. al befassten sich mit den Unterschieden in den Rahmenbedingungen bei FDG-PET/CT-Untersuchungen und fanden beispielsweise einen Zeitrahmen von 21 – 143 Minuten bei 170 Untersuchungen (104).

Größere MTV zeigten zwar eine signifikante, aber nur schwache positive Korrelation mit den tumoralen SUV, die für eine Vorhersage im linearen Modell nicht ausreichte. Die Korrelation zwischen dem MTV und den SUV der Tumormanifestationen könnte darauf hinweisen, dass bei aggressiven NHL eine hohe metabolische Aktivität eher mit einer größeren Tumorausbreitung oder umgekehrt einhergeht. Zusätzlich sind aus gerätetechnischen Gründen (Partialvolumeneffekt) bei höheren Tumorumfängen auch höhere SUV-Maxima möglich. Erhöhte MTV vermindern das Angebot an FDG im Blut-Pool (Tumor-Sink-Effekt). Dieser sekundäre FDG-Mangel wiederum kann die FDG-Aufnahme in Lymphomzellen negativ beeinflussen, so dass

der tumorale Glukosemetabolismus, abgebildet durch die FDG-Aufnahme und gemessen als tumoraler SUV, bei hohen MTV unterschätzt werden kann.

Einfluss der FDG-Verteilungszeit und der Tumorlast auf die SUR der Lymphom-Manifestationen

Die SUR der Lymphom-Manifestationen waren niedriger nach längeren FDG-Verteilungszeiten. Die signifikante Korrelation war dabei sehr schwach ausgeprägt und auch in der linearen Regressionsanalyse konnte auch nur ein sehr kleiner Teil der Varianzen der SUR auf die FDG-Verteilungszeit zurückgeführt werden (SUR_{mean} : $R^2 = 0,009$; SUR_{max} : $R^2 = 0,008$). Wie bereits erwähnt beinhaltet die Berechnung der SUR eine Korrektur für Unterschiede in der FDG-Verteilungszeit. Da sich die SUR auf die tumoralen SUV und die SUV des Blut-Pool beziehen, die wiederum, wie auch in dieser Arbeit gezeigt, von der FDG-Verteilungszeit abhängig sind, ist für valide Quantifizierung des Glukosemetabolismus die Zeitkorrektur notwendig (65). In der Arbeit zur Zeitkorrektur der SUR von van den Hoff et al. zeigten die Zeit-korrigierten SUR eine geringere Abhängigkeit zur FDG-Verteilungszeit als die nicht korrigierten SUV (65). In dieser Arbeit war der Einfluss der FDG-Verteilungszeit auf die tumoralen, nicht Zeit-korrigierten SUV und tumoralen, Zeit-korrigierten SUR ähnlich ausgeprägt, wenn auch minimal geringer für die SUR. Da in der vorliegenden Arbeit die Änderungstendenz der bildbasierten Biomarker über unterschiedliche FDG-Verteilungszeiten der Probanden-individuellen PET/CT-Untersuchungen und nicht dynamische PET/CT-Aufnahmen des gleichen Patienten analysiert werden, ist die Vergleichbarkeit zu der Arbeit von van den Hoff et al. erschwert. Die nach dem Modell für Änderungen in der FDG-Verteilungszeit anfälligeren SUR in Lymphomen zeigten eine ähnliche Abhängigkeit wie die SUV. Demnach sollte auch bei der Interpretation und dem Vergleich von SUR im Rahmen von aggressiven NHL auf die zugrundeliegende FDG-Verteilungszeit geachtet werden. Daher ist die Anwendbarkeit der SUR-Quantifizierung bei aggressiven Lymphomen wegen der doch vorhandenen Abhängigkeit von der FDG-Verteilungszeit zu hinterfragen. Interessanterweise ließ sich der Zusammenhang zwischen der FDG-Verteilungszeit und den tumoralen SUR in der Kovarianzanalyse nicht mehr nachweisen, während der Zusammenhang mit den tumoralen SUV stets feststellbar war. Die Abhängigkeit der tumoralen SUR von der FDG-Verteilungszeit konnte demnach im Gegensatz zu den tumoralen SUV nicht in den Subkollektiven nachgewiesen werden, was für eine höhere Robustheit der tumoralen SUR gegenüber Unterschieden der FDG-Verteilungszeit sprechen könnte.

Neben der FDG-Verteilungszeit zeigen die SUR der Lymphom-Manifestationen einen mittelstarken Zusammenhang zu dem MTV. Danach fielen die SUR bei größeren MTV höher aus.

Wie bereits beschrieben fallen die SUV_{mean}^{Blut} bei größeren TLG niedriger aus. In der Berechnung der SUR bilden die SUV_{mean}^{Blut} einen Teil des Nenners, sodass in Anbetracht des Zusammenhangs zwischen den SUV_{mean}^{Blut} und dem TLG die höheren SUR in Lymphom-Manifestationen bei größeren MTV erklärt werden können. Einerseits könnte man nun davon ausgehen, dass es bei einer größeren Tumorlast zu einer Überschätzung des tumoralen Glukosemetabolismus basierend auf SUR kommt. Andererseits wird durch die Reduktion des FDGs im Blut-Pool durch große MTV die tumorale FDG-Aufnahme erschwert, was zu einer Unterschätzung der tumoralen Glukoseaufnahme führen kann. Im Modell der SUR wird die Änderung FDG-Konzentration im Blut-Pool berücksichtigt, sodass dieses möglicherweise die Glukoseaufnahme bei großen Tumervolumina besser abbildet als die SUV. Diese Theorie müsste mittels dynamischer FDG-PET-Untersuchungen in einer separaten Studie überprüft werden.

Einfluss der glykämischen Stoffwechsellaage auf den SUV im MBP

Die Stoffwechsellaage wurde in dieser Analyse anhand einer visuellen Einschätzung im Hinblick auf eine vermehrte Anreicherung des FDG in Myokard oder Skelettmuskulatur beurteilt. Eine vermehrte Anreicherung in diesen Regionen sprach für Insulin-Effekte (29,34,36,75).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Gruppe mit einem niedrigen SUV_{mean}^{Blut} von kleiner gleich 1,4 ein erhöhter Anteil an Fällen, die eine Anreicherung in den genannten Regionen zeigten, als in der Gruppe mit einem SUV_{mean}^{Blut} größer 1,4. Auch zeigten die Fälle mit mindestens einer erhöhten FDG-Speicherung im Myokard oder der Skelettmuskulatur im Schnitt ein niedrigeres SUV_{mean}^{Blut} als die Fälle, bei denen keine erhöhte Speicherung festzustellen war. Diese Ergebnisse sprechen für Insulin-induzierte Umverteilung des FDGs vom Blut-Pool in Muskelzellen, was zum einen ein vermindertes SUV_{mean}^{Blut} zu Folge hat und zum anderen das FDG-Angebot für die Aufnahme in anderes Gewebe wie die NHL-Manifestationen reduziert. Ein vermindertes FDG-Angebot kann wiederum Auswirkungen auf die Auswertung der bildbasierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen haben. Leider waren dieser Arbeit Angaben bezüglich der Blut-Glukose-Konzentration oder einer der FDG-PET/CT Untersuchung vorausgegangenen Insulingabe nicht in ausreichender Form vorliegenden. Aus diesem Grund musste auf eine visuelle Form der Bestimmung der Stoffwechsellaage zurückgegriffen werden, welche eine erhöhte Untersucherabhängigkeit mit sich bringt, und eine höhere Ungenauigkeit besitzt.

In anderen Arbeiten war der Zusammenhang zwischen einer hyperglykämischen Stoffwechsellaage und den SUV im Blut-Pool Teil der Fragestellung. Eskian et. al. fanden einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhten Blut-Glukose-Konzentrationen, wobei eine Blut-Glukose-Konzentration von >125 mg/dl als hyperglykäm gewertet wurde, und dem SUV im Blut-Pool

(105). Andere Analysen konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und den SUV im Blut-Pool nachweisen (106–108). Büsing et. al. untersuchten unter anderem den Effekt einer kurzwirksamen Insulingabe vor der FDG-PET/CT Untersuchung, wobei die Insulingabe bei Patienten mit einer Blut-Glukose-Konzentration > 140 mg/dl durchgeführt wurde und eine Zeitspanne von 60 Minuten bis zur FDG-Injektion eingehalten wurde (109). In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen einer Insulingabe und dem SUV im Blut-Pool gefunden werden. Es ließ sich aber zeigen, dass eine Insulingabe zu einer erhöhten Aufnahme von FDG in die Skeletalmuskeln wie in das Myokard führt (109).

Die Ergebnisse von Büsing et. al. würden dafürsprechen, dass Insulin-Effekte über eine vermehrte FDG-Anreicherung in der Skelettmuskulatur oder dem Myokard visuell erkannt werden können. Hinweise auf einen negativen Zusammenhang zwischen Insulin-Effekten und den SUV_{mean}^{Blut} konnte nur in der vorliegenden Arbeit gefunden werden. Die anderen Arbeiten konnten keinen Zusammenhang in dieser Richtung nachweisen (106–109). Eskian et. al. fanden in ihrer Metaanalyse dagegen einen positiven Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und SUV_{mean}^{Blut} (105).

Ein Grund für die abweichenden Ergebnisse könnte der Rückschluss von der visuell beurteilten FDG-Anreicherung auf die Stoffwechsellage. Die FDG-Anreicherung im Myokard unterliegt vielen Einflussfaktoren und ist inter- sowie intraindividuell stark unterschiedlich (110). Beispielsweise senkt eine lange Nahrungskarenz oder eine kürzere Nahrungskarenz in Kombination mit einer kohlenhydratarmen Diät die Wahrscheinlichkeit für eine FDG-Anreicherung im Myokard. Dagegen kann ein sicherer Zusammenhang zwischen erhöhten Blut-Glukose-Werten und einer erhöhten FDG-Myokardspeicherung nicht bestätigt werden (109,110). Für die Mehrheit der Fälle, die sich nach Vorgaben der vorliegenden Arbeit in einer unter Insulin-Einfluss befanden, war eine vermehrte myokardiale Speicherung ausschlaggebend. Der Zusammenhang mit niedrigen SUV_{mean}^{Blut} könnte daher auf anderen Einflussfaktoren wie kardiale Komorbiditäten oder vermehrter körperlicher Aktivität basieren, die auch auf die myokardiale FDG-Speicherung Auswirkungen haben (110). Nichtsdestotrotz konnte die vorliegende Arbeit Hinweise auf Umverteilungsprozesse mit einem einhergehenden niedrigeren FDG-Angebot in Verbindung mit visuell erhöhter muskulärer FDG-Speicherung aufzeigen.

4.2.3 Diskussion der Standorteffekte

Standorteffekte auf die bildbasierten Biomarker des MBP

Die SUV_{mean}^{Blut} und SUR_{mean}^{Blut} zeigten Unterschiede zwischen den Standorten. Nach der Korrektur des Einflusses des TLG und der FDG-Verteilungszeit in der Kovarianzanalyse war der

Standortunterschied der SUV_{mean}^{Blut} noch nachweisbar. Dieser Unterschied der SUV_{mean}^{Blut} könnte durch Standort-Unterschied im Hinblick auf unterschiedliche Scanner, Rekonstruktionsalgorithmen, Kalibrierung und anderer Rahmenbedingungen bedingt sein. Am Standort A wurde ein, im Vergleich zu den anderen untersuchten Standorten, älterer PET/CT-Scanner der Siemens Biograph Truepoint Serie verwendet. Andere Arbeiten wiesen darauf hin, dass Fortschritte in der Scanner-Technologie und Bildrekonstruktion einen Einfluss auf die quantitative Auswertung von PET/CT-Daten haben (93,111). Für den Standort A ergaben sich die höchsten SUV_{mean}^{Blut} .

Da die SUR_{mean}^{Blut} definitionsgemäß den Quotienten der Zeitkorrektur beschreiben, ist es plausibel, dass die SUR dieser Region nach Korrektur des Einflusses der FDG-Verteilungszeit keinen Unterschied mehr zwischen den Standorten zeigten.

Standorteffekte auf die bildbasierten Biomarker der Leber

Die SUV_{mean}^{Leber} zeigten keinen Unterschied zwischen den Standorten. Nach Korrektur des Einflusses des TLG trat ein Standortunterschied auf. Zwezerijnen et al. verglichen die SUV der Leber bei unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden und fanden Unterschiede im Hinblick auf die SUV_{max} . Differenzen im Hinblick auf die SUV_{mean} konnten dabei nicht gefunden werden (32). Wie bereits erwähnt wurden an den untersuchten Standorten teilweise PET/CT-Scanner unterschiedlicher Generationen verwendet. In dieser Arbeit konnte erst nach Korrektur des Tumor-Sink-Effektes ein Unterschied bei den SUV_{mean}^{Leber} entdeckt werden. Dieser Umstand könnte darauf hindeuten, dass der Einfluss der Tumorlast auf SUV_{mean}^{Leber} ausgeprägter ist als der Einfluss der Unterschiede in den Messmethoden.

Bei der Betrachtung der SUR_{mean}^{Leber} war vor und nach der Korrektur des Einflusses der FDG-Verteilungszeit ein Standortunterschied festzustellen. In der Subgruppe der Standortanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen dem MTV und den SUR_{mean}^{Leber} gesehen werden, was in Einklang mit den Beobachtungen von Viglianti et al. steht (99). Durch die Normalisierung der SUV_{mean}^{Leber} mit den SUV_{mean}^{Blut} im Rahmen der SUR-Erhebung, sollten auch die Einflüsse unterschiedlicher Messmethoden weitestgehend eliminiert werden (63). Daher wären nach Korrektur des Einflusses der FDG-Aufnahmezeit kein Standorteffekt bei gesundem Lebergewebe zu erwarten. Dennoch konnte ein Standorteffekt beobachtet werden, was dafürsprechen könnte, dass es bei der Einschätzung des Glukosegehalts in der Leber noch weitere, in dieser Arbeit nicht beachtete Einflussfaktoren, gibt, oder der Glukosegehalt in der Leber doch einer größeren Variabilität unterliegt wie angenommen. Da der FDG-Gehalt der Leber öfter als Referenz bei der Interpretation initialen Lymphomdiagnostik und der Therapiebeurteilung herangezogen wird

(19,24), sollte diese Variabilität bei der Auswertung der von FDG-PET/CT-Daten beachtet werden.

Standortanalyse der SUV der Lymphom-Manifestationen

Für die Subgruppe der Standortanalyse wurden die Risikofaktoren bezüglich der Tumorprogression untersucht. Ein Vergleich der Risikofaktoren unter den Standorten zeigte eine vergleichbare Verteilung dieser in allen Standorten. Ebenso waren das MTV, die TLG und TLG_{SUR} in allen Standorten gleich ausgeprägt. Vor allem das MTV und der IPI zeigen einen voneinander unabhängigen prognostischen Wert im Hinblick auf NHL (59,92,112). Demnach sollten die Ausprägungen der aggressiven NHL der Standorte vergleichbar sein.

Bei der Analyse der $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und $SUV_{max}^{Lymphom}$ konnte vor und nach der Beachtung der Kovariaten kein Standorteffekt erfasst werden. Für die $SUV_{mean}^{Lymphom}$ und $SUV_{max}^{Lymphom}$ konnte in der Subgruppe ein Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit aufgezeigt werden. Die maximalen SUV standen darüber hinaus mit dem MTV in Verbindung. In Hinblick auf einen Standorteffekt unterscheiden sich die tumoralen SUV von den SUV, die in den Referenzregionen erhoben wurden. Danach könnte man davon ausgehen, dass die SUV der Tumormanifestationen mehr von der Variabilität des Glukosemetabolismus der Lymphom-Manifestationen abhängen als von Differenzen in der Messmethodik.

Standortanalyse der SUR der Lymphom-Manifestationen

Die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ zeigten in der alleinigen Standortanalyse wie auch in der Kovarianzanalyse keinen Standorteffekt. Als Einflussparameter der $SUR_{mean}^{Lymphom}$ war in dem Subkollektiv der Standortanalyse nur das MTV nachzuweisen. Die Untersuchung der $SUR_{max}^{Lymphom}$ wies einen Standortunterschied auf, der nach der Korrektur des MTV-Einflusses nicht mehr festzustellen war. Da für die $SUR_{max}^{Lymphom}$, nach Korrektur des MTV-Einflusses, kein Standortunterschied nachweisbar war, könnte davon ausgegangen werden, dass auch für die tumoralen SUR eine höhere Abhängigkeit zum tumoralen Glukosemetabolismus als zu Unterschieden in den Messmethoden besteht. Vor allem die $SUR_{max}^{Lymphom}$ scheinen deutlich von der Tumorlast beeinflusst zu werden. Daneben zeigten die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und $SUR_{max}^{Lymphom}$ in der Subgruppe der Standortanalyse keinen Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die tumoralen SUV und SUR laut den Ergebnissen dieser Arbeit eine gewisse Stabilität gegenüber Unterschieden in den Messmethoden aufzeigen, wie sie durch unterschiedliche Standorte begründet werden können. Wie bereits erwähnt, deuten die vergleichbare Verteilung der Risikofaktoren und den ähnlichen MTV auf vergleichbare

Ausprägungen der NHL in den Standorten. Die Übereinstimmung der SUV und SUR über den Standorten ist mit der Annahme der vergleichbaren metabolischen Aktivität kongruent. Darüber hinaus konnte in dem Subkollektiv der Standortanalyse kein Zusammenhang der tumoralen SUR mit der FDG-Verteilungszeit nachgewiesen werden, wohingegen weiterhin ein Effekt auf die tumoralen SUV gesehen werden konnte. Dies kann hinweisend auf eine höhere Unabhängigkeit der tumoralen SUR von Unterschieden in der FDG-Verteilungszeit sein.

4.2.4 Diskussion der Ergebnisse aus dem IPI-Risikogruppenvergleich

In der vorliegenden Arbeit wurden die IPI-Gruppen mit höchstens niedrig-intermediärem und mindestens hoch-intermediärem Progressionsrisiko miteinander verglichen. Für aggressive B-Zell NHL unter Therapie mit R-CHOP ergaben sich für die Gruppe mit höchstens niedrig-intermediärem Progressionsrisiko eine Wahrscheinlichkeit von größer gleich 74,7 % für ein Progressions-freies Überleben und eine Wahrscheinlichkeit von größer gleich 80,9 % für das Gesamtüberleben auf einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren gesehen (12). In der Gruppe mit mindestens hoch-intermediärem Progressionsrisiko zeigten sich Wahrscheinlichkeiten von kleiner gleich 58,6 % für ein Progressions-freies Überleben und kleiner gleich 65,1 % für das Gesamtüberleben (12). In der Analyse von Ziepert et al. konnten mittels des IPI die Progressionsrisiken der Patienten mit aggressiven B-Zell Lymphomen signifikant unterschieden werden (12).

Volumen-assoziierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen im Rahmen des IPI-Risikogruppenvergleichs

Die Volumen-assoziierten Biomarker fielen in der Gruppe mit einem höheren Progressionsrisiko höherer aus als in der Gruppe mit einem niedrigeren Risiko. Es konnte gezeigt werden, dass das MTV, die TLG und die TLG_{SUR} in Zusammenhang mit der anerkannten Klassifikation des Progressionsrisiko stehen, was hinweisend auf einen prognostischen Wert für aggressive B-Zell NHL gesehen werden kann und damit auch kongruent zu anderen Arbeiten ist (49,86,92,112,113). Das TLG_{SUR} wurde noch nicht für aggressive NHL untersucht. In dieser Arbeit ist der Rangunterschied im Vergleich zu den TLG auf Basis der SUV und SUR sehr ähnlich.

Bildbasierte Biomarker der Referenzregion im Rahmen des IPI-Risikogruppenvergleichs

Im Hinblick auf die Referenzregionen konnte für die SUV_{mean}^{Blut} und den SUV_{mean}^{Leber} gezeigt werden, dass sie in der Gruppe mit einem höheren Progressionsrisiko niedriger ausfallen. Nach der Korrektur des Einflusses der TLG, konnte der Unterschied zwischen den Risikogruppen nicht mehr nachgewiesen werden. Was darauf schließen lässt, dass die höheren Tumervolumina in

der Gruppe mit höherem Progressionsrisiko zu einer vermehrten FDG-Aufnahme führen und dadurch niedriger SUV in der Leber und dem MBP gemessen werden. Dieser Zusammenhang wurde in dieser Arbeit bereits diskutiert und kann als Auswirkung des Tumor-Sink-Effektes gesehen werden. Die SUR der Referenzregionen zeigten keinen Unterschied bezüglich der Risikogruppen nach dem IPI. Was für eine Normalisierung der SUV aus Normalgewebe mittel SUV aus dem Blut-Pool für eine bessere Vergleichbarkeit sprechen könnte, da daraus eine höhere Unabhängigkeit eines Tumor-Sink-Effektes erzielt werden kann.

Glukose-assoziierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen im Rahmen des IPI-Risikogruppenvergleichs

Die tumoralen SUV zeigten keinen Unterschied zwischen den Risikogruppen. Auch nach der Korrektur des Einflusses der FDG-Verteilungszeit und des MTV bei den maximalen SUV, ergab sich keine Differenz für die Risikogruppen. Für $SUV_{max}^{Lymphom}$ aus PET/CTs vor Therapiebeginn konnte in anderen Arbeiten ein prognostischen Wert für DLBCL aufgezeigt werden (43,114). Andere Arbeiten konnten diesen Effekt im Hinblick auf DLBCL nicht bestätigen (49,52,115). Dementsprechend ist der prognostische Wert der tumorale SUV bei aggressiven B-Zell NHL nicht sicher. Die Tatsache, dass sich die tumoralen SUV unter den IPI-Risikogruppen in dieser Arbeit nicht unterschieden, spricht gegen einen prognostischen Wert.

Die $SUR_{max}^{Lymphom}$ waren in der Gruppe mit einem höheren Progressionsrisiko höher. Die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Nach der Korrektur des Einflusses des MTV war für die $SUR_{mean}^{Lymphom}$ und $SUR_{max}^{Lymphom}$ kein Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Wie bereits in dieser Arbeit diskutiert, stehen die tumoralen SUR in Zusammenhang mit der Tumorlast, da für die Tumorlast wiederum einen Einfluss auf die FDG-Konzentration im Blut-Pool gezeigt werden konnte. Demnach kann der Unterschied der $SUR_{max}^{Lymphom}$ zwischen den IPI-Risikogruppen auf die Unterschiede der Gruppen im Hinblick auf die Tumorausbreitung zurückgeführt werden. Wenn man die Tumorausbreitung als störenden Einflussfaktor sieht, sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit gegen einen unabhängigen prognostischen Wert der tumoralen SUR. Die FDG-Konzentration im Blut-Pool besitzt einen Einfluss auf die tumorale FDG-Aufnahme, der im Modell der SUR beachtet wird. Danach könnte der Zusammenhang der tumoralen SUR und der Tumorausbreitung eine besseren Abbildung des tumoralen Glukosemetabolismus erlauben und somit von einem prognostischen Wert für die $SUR_{max}^{Lymphom}$ ausgegangen werden. Dieser konnte für andere Tumorentitäten bereits aufgezeigt werden (67,68,78).

4.3 Limitationen

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit waren noch keine Überlebensdaten aus der OPTIMAL>60-Studie verfügbar, da die Überlebensdaten bis in das Jahr 2025 aufgrund vertraglicher Verpflichtungen der zentralen Studienleitung unter Embargo sind. Aus diesem Grund konnten die erhobenen bildbasierten Biomarker nicht auf ihren tatsächlichen, prognostischen Wert in der untersuchten Gruppe getestet werden. Da eine dementsprechende Untersuchung für SUR im Rahmen von aggressiven NHL noch nicht gemacht wurde, wäre dies insbesondere für die SUR aber auch die anderen bildbasierten Biomarker dieser Arbeit eine sinnvolle Ergänzung für folgende Arbeiten. In der prospektiven, multizentrischen OPTIMAL>60-Studie wurden 1152 Patienten eingeschlossen, von denen für die vorliegende Arbeit in 670 Fällen prätherapeutische PET/CT-Daten zur Analyse vorhanden waren. Damit konnte leider nicht von allen teilnehmenden Patienten eine initiale Bildgebung ausgewertet werden. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, hatte dies von organisatorischen über erkrankungsbedingte bis regulatorische Gründe. Dennoch konnte in dieser Arbeit auf eine hochqualitative Datengrundlage zurückgegriffen werden, da sie aus einer deutschlandweit angelegten, prospektiven Studie, an der 59 Standorte teilnahmen, stammt und trotz teilweise fehlender initialer Daten eine große Fallzahl von 670 ausgewertet werden konnte. Um bei möglichst allen 670 Fällen bildbasierten Biomarker zu erheben, musste teilweise von der standardisierten Methodik abgewichen werden (Kapitel 2.3.3 Behandlung von Sonderfällen). Dieses Vorgehen spiegelt sich beispielsweise in der Abgrenzung der Referenzregionen wider und hat möglicherweise eine niedrigere Reproduzierbarkeit zur Folge. Jedoch kann auf diese Weise der größtmögliche Nutzen aus der prospektiven Art des Datensatzes gezogen werden und ein Selektions-Bias so weit wie möglich vermieden werden.

Zu den Fällen in dieser Arbeit waren keine dynamische FDG-PET/CT-Daten vorhanden. Dementsprechend kann abschließend nicht geklärt werden, ob die SUV oder die SUR die Glukoseaufnahme bei aggressiven NHL besser darstellen. Dies wäre besonders vor dem Hintergrund des Tumor-Sink-Effektes auf die SUV der Referenzregionen und den tumoralen SUR von Interesse.

4.4 Schlussfolgerungen

Die in dieser Arbeit gewählte iterative, Hintergrund-basierte Konturierungsmethode konnte plausible Werte für die Abgrenzung von NHL liefern, wenn sich auch im Vergleich eher niedrigere Werte für das MTV bei aggressive B-Zell Lymphomen ergaben. Für die bildbasierten Biomarker des Glukosemetabolismus ergab sich in dieser Arbeit ein Zusammenhang mit der FDG-Verteilungszeit, sodass sowohl für die Auswertung und den Vergleich dieser Biomarker

auf diese Zeitspanne geachtet werden sollte. Dabei zeigte sich für die Auswertung der tumoralen SUV und SUR keine eindeutige Über- oder Unterlegenheit im Vergleich, was die Anwendung der Zeit-korrigierten SUR bei Lymphom hinterfragen lässt.

Der Tumor-Sink-Effekt, das bedeutet die übermäßige Aufnahme von FDG in das Tumorgewebe, zeigte vor allem einen Effekt auf die Auswertung der tumoralen SUR und der SUV der Referenzregionen.

In dieser Arbeit konnten Hinweise für eine FDG-Umverteilung in Verbindung mit einer visuellen FDG-Mehrspeicherung in muskulärem Gewebe gezeigt werden. Diese FDG-Umverteilung aus dem Blut-Pool könnte durch eine Verkleinerung des FDG-Angebots, ähnlich zu dem Tumor-Sink-Effekt, Auswirkungen auf die Abschätzung des tumoralen Glukosemetabolismus mittels FDG haben. Da Insulin-Effekte die Umverteilung bedingen könnten, unterstreicht dies die Wichtigkeit der richtigen Patientenvorbereitung vor einem FDG-PET/CT.

Diese beschriebenen Einflüsse der FDG-Verteilungszeit und des Tumor-Sink-Effektes zeigten sich teilweise ausschlaggebend bei der Analyse des Standorteffektes und der Differenz zwischen den IPI-Risikogruppen, sodass der Tumor-Sink-Effekt bei der Auswertung bildbasierter Biomarker des Glukosemetabolismus von aggressiven NHL beachtet werden sollte. Denn die SUV_{mean}^{Blut} und die SUV_{mean}^{Leber} befinden sich beispielsweise in den Deauville-Kriterien bereits in der klinischen Anwendung zur Interpretation des Therapieverlaufs und -ansprechens (3). Dabei ist auch zu betonen, dass sich die SUR der Referenzregionen als robuster bezüglich des Tumor-Sink-Effektes erwiesen haben. Auch der Effekt auf die tumoralen SUR erwies sich als maßgeblich. Bei Betrachtung des Standortvergleichs und des Risikogruppenvergleichs muss basierend auf den Daten der vorliegenden Arbeit eher von einem Störeffekt ausgegangen werden. Die tumoralen SUR könnten auch den Tumor-Sink-Effekt auf die FDG-Konzentration des Blut-Pools beachten und in diesem Sinne zu einer besseren Darstellung des tumoralen Glukosemetabolismus führen, was sich mit den vorliegenden Daten nicht sicher beantworten ließ.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die bildbasierten Biomarker von 670 FDG-PET/CT-Aufnahmen von Patienten mit aggressiven NHL aus der OPTIMAL>60-Studienpopulation ausgewertet. In diesem Rahmen wurde der Einfluss der FDG-Verteilungszeit, der Lymphomlast und der Stoffwechsellaage auf die bildbasierten Biomarker des Blut-Pool, der Leber und der Lymphom-Manifestationen untersucht. Außerdem wurde auf Standort-Effekte in Bezug auf die bildbasierten Biomarker untersucht. Daneben wurden Standort-Unterschiede bezüglich der PET/CT-assoziierten Parameter Patientengewicht, Aktivitätsdosis und FDG-Verteilungszeit analysiert. Anhand des IPI-Risikogruppenvergleichs wurde orientierend auf einen prognostischen Wert der bildbasierten Biomarker getestet. Von besonderem Interesse war dabei der Vergleich der SUV und SUR.

Die FDG-Verteilungszeit zeigte einen Einfluss auf die SUV wie auch die SUR. Der Tumor-Sink-Effekt hatte vor allem Auswirkungen auf die SUV der Referenzregionen und den SUR der Lymphom-Manifestationen und es konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen SUV_{mean}^{Blut} und muskulärer FDG-Anreicherung, die für Insulin-Effekte sprach, gesehen werden. Die SUR_{mean}^{Leber} zeigten sich im Hinblick auf den Tumor-Sink-Effekt weniger anfällig. Dagegen konnte trotz Zeitkorrektur der SUR kein eindeutiger Hinweis auf eine Überlegenheit der tumoralen SUR im Vergleich zu den tumoralen SUV bezüglich unterschiedlicher FDG-Verteilungszeiten gezeigt werden. Dementsprechend muss für eine Vergleichbarkeit der bildbasierten Biomarker SUV und SUR darauf geachtet werden, dass die in dieser Arbeit untersuchten Einflussfaktoren ähnlich sind, oder deren Auswirkungen beachtet werden. Andernfalls kann es zu Fehleinschätzungen kommen, die eine bessere Therapiesteuerung oder Prognoseeinschätzung mit Hilfe von SUV oder SUR möglicherweise verhindern.

Die Standortanalyse zeigte keine Unterschiede im Hinblick auf die bildbasierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen vor und nach der Bereinigung der Einflussfaktoren. Für die SUV_{mean}^{Blut} und SUR_{mean}^{Leber} konnte mit und ohne Berücksichtigung der Einflussfaktoren ein Standortunterschied gezeigt werden. Die SUR_{mean}^{Leber} zeigten erst nach Korrektur für den Einfluss des Tumor-Sink-Effektes einen Standortunterschied, was für einen größeren Einfluss des Tumor-Sink-Effektes im Vergleich zu dem Standort-Effekt spricht. Nach Bereinigung des Einflusses der FDG-Verteilungszeit war kein Standortunterschied der SUR_{mean}^{Blut} mehr nachzuweisen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit von vergleichbaren Rahmenbedingungen und Einflussparametern für die Auswertung der bildbasierten Biomarker.

5 Zusammenfassung

Der IPI-Risikogruppenvergleich zeigte Unterschiede für die SUV der Referenzregionen, SUR der Lymphom-Manifestationen und den Volumen-assoziierten bildbasierten Biomarker. Dabei waren die Unterschiede der SUV und SUR auf den Tumor-Sink-Effekt zurückzuführen.

Zusammengefasst werden die bildbasierten Biomarker des Glukosestoffwechsels SUV und SUR von vielen Faktoren beeinflusst. Darüber sollte man sich bei der Interpretation bewusst sein, wenn die Rolle von SUV bzw. SUR in der Patientenversorgung überprüft werden soll. Interessant wird die Analyse der prognostischen Aussagekraft der hier gewonnenen Ergebnisse nach Embargo-Freigabe der Überlebensdaten im Jahr 2025.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%CI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
BCL2	b-cell lymphoma 2
CD	Cluster of Differentiation
CNN	Computational Neural Network
CT	Röntgen-Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell Lymphom
DS	Deauville-Score
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Aktivitätsindex der Eastern Cooperative Oncology Group, WHO-Aktivitätsindex
FDG	F-18-Fluordesoxyglukose
FDG-PET	F-18-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FDG-PET/CT	F-18-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
FFM	fettfreie Körpermasse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IPI	International Prognostic Index
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
MBP	mediastinaler Blut-Pool
MIP	Maximum Intensity Projection
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	metabolisches Tumervolumen
MYC	Myelocytomatose
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

6 Verzeichnisse

PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
R-CHLIP	Immuntherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, liposomales Vincristin, Prednison
R-CHOP	Immuntherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison
ROI	Region of Interest
SUL	Standardized Uptake Value Corrected For Lean Body Mass
SUR	Tumor-to-blood Standard Uptake Ratio
SUR_{max}	maximale SUR
SUR_{mean}	durchschnittliche SUR
$SUR_{PERCIST}$	PERCIST-Schwellwert basierend auf SUR
SUR_{mean}^{Blut}	durchschnittliche SUR im mediastinalen Blut-Pool
SUR_{mean}^{Leber}	durchschnittliche SUR in der Leber
$SUR_{mean}^{Lymphom}$	durchschnittliche SUR in den Lymphom-Manifestationen
$SUR_{max}^{Lymphom}$	maximale SUR in den Lymphom-Manifestationen
SUV	Standard Uptake Value
SUV_{max}	maximales Standard Uptake Value
SUV_{mean}	durchschnittliches Standard Uptake Value
$SUV_{PERCIST}$	PERCIST-Schwellwert basierend auf SUV
SUV_{mean}^{Blut}	durchschnittliche SUV im mediastinalen Blut-Pool
SUV_{mean}^{Leber}	durchschnittliche SUV in der Leber
$SUV_{mean}^{Lymphom}$	durchschnittliche SUV in den Lymphom-Manifestationen
$SUV_{max}^{Lymphom}$	maximale SUV in den Lymphom-Manifestationen
TLG	Total Lesion Glycolysis
TLG_{SUR}	Total Lesion Glycolysis basierend auf den SUR
USA	United States of America
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organisation

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dokumentation der auswertbaren Datensätze und Gründe für den Ausschluss von der Analyse.....	19
Abbildung 2: Beispiel für die Abgrenzung einer Referenzregion in der Aorta (links) und der Leber (rechts)	21
Abbildung 3: Beispiel für die Abgrenzung von Lymphom-Manifestationen anhand coronaler Schnitte (links) durch die Manifestationen und einer Maximum Intensity Projection (rechts); SUV-Skalierung: 0 - 10.....	24
Abbildung 4: schematische Darstellung der ausgewerteten FDG-PET/CT-Datensätze	26
Abbildung 5: Beispiele für erhöhte FDG-Anreicherung im Myokard (links) und in der Skelettmuskulatur (rechts); SUV-Skalierung: 0-10	27
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der FDG-Aufnahmezeit.....	30
Abbildung 7: Verteilung der MTV-Werte	32
Abbildung 8: Verteilung der logarithmierten MTV-Werte.....	32
Abbildung 9: Darstellung des Zusammenhangs zwischen FDG-Aufnahmezeit und mittleren <i>SUVmeanBlut</i> (links) und der mittleren <i>SUVmeanBlut</i> (rechts).....	34
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und der mittleren <i>SUVmeanLeber</i> (links) und der <i>SUVPERCIST</i> (rechts)	34
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und der mittleren <i>SURmeanLeber</i> (links) und der <i>SURPERCIST</i> (rechts)	35
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und den mittleren SUV (links) und den maximalen SUV (rechts) der Lymphomläsionen.....	36
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der FDG-Aufnahmezeit und den mittleren SUR (links) und maximalen SUR (rechts) der Lymphomläsionen.....	36
Abbildung 14: Effekte niedriger (links) und hoher Tumorlast (rechts) auf Normalgewebsspeicherung von FDG; SUV-Skalierung: 0 - 10	37
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem MTV und dem <i>SUVmeanBlut</i> (oben links), dem mittlerem <i>SUVmeanLeber</i> (oben rechts) und der mittleren <i>SURmeanLeber</i> (unten zentral).....	38
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen dem MTV und den <i>SURmeanLymphom</i> (links) und <i>SURmaxLymphom</i> (rechts).....	39
Abbildung 17: <i>SUVmeanBlut</i> in den Gruppen ohne (links) und mit mindestens einer Anreicherung in Myokard oder Skelettmuskulatur (rechts).....	40

Abbildung 18: Darstellung der Fallanzahl der eingeschlossenen nuklearmedizinischen Abteilungen	41
Abbildung 19: Mittlere Patientengewichte der nuklearmedizinischen Standorte mit mindestens 30 Fällen	43
Abbildung 20: Mittlere applizierte FDG-Aktivitätsmengen in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	44
Abbildung 21: Mittlere applizierte Aktivitätsdosis bezogen auf das Körpergewicht in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	45
Abbildung 22: Mittlere FDG-Verteilungszeit in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	46
Abbildung 23: <i>SUVmeanBlut</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	47
Abbildung 24: <i>SURmeanBlut</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	48
Abbildung 25: <i>SUVmeanLeber</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	49
Abbildung 26: $SUV_{PERCIST}$ in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	49
Abbildung 27: <i>SURmeanLeber</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	50
Abbildung 28: Mittlere <i>PERCISTSUR</i> -Schwellwerte in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	51
Abbildung 29: Mittlere logarithmierte MTV in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	53
Abbildung 30: Mittlere logarithmierte TLG in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	53
Abbildung 31: Mittlere logarithmierte <i>TLGSUR</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	54
Abbildung 32: Mittlere <i>SUVmeanLymphom</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	55
Abbildung 33: Mittlere <i>SUVmaxLymphom</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	55

Abbildung 34: Mittlere <i>SURmeanLymphom</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	56
Abbildung 35: Mittlere <i>SURmaxLymphom</i> in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	57
Abbildung 36: Zusammenhang zwischen der FDG-Verteilungszeit und den SUV (links) und SUR (rechts) des MBP in den Standorten mit mindestens 30 Fällen.....	59

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren der Patienten von Standorten mit mindestens 30 Fällen	42
Tabelle 2: Relevante Parameter für die Quantifizierung der PET/CT in den nuklearmedizinischen Standorten mit mindestens 30 Fällen	43
Tabelle 3: Bildbasierte Biomarker der Referenzregionen in den nuklearmedizinischen Standorten.....	46
Tabelle 4: Bildbasierte Biomarker der Lymphom-Manifestationen der nuklearmedizinischen Standorte mit mindestens 30 Fällen	51
Tabelle 5: Risikogruppenvergleich der bildbasierten Biomarker für die Standorte mit mindestens 30 Fällen	57
Tabelle 6: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Referenzregionen.....	60
Tabelle 7: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Lymphom-Manifestationen ..	61
Tabelle 8: Kovarianzmodell der bildbasierten Biomarker der Referenzregionen.....	62
Tabelle 9: Kovarianzmodelle der bildbasierten Biomarker der Lymphmanifestationen	63

7 Literaturverzeichnis

1. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, zum Meyer Büschenfelde U, Penzkofer A, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttmann-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Schönfeld I, Kraywinkel K, Wienecke A. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14th ed. Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin; 2023.
2. Cerhan JR. Epidemiology of Aggressive Lymphomas. In: Lenz G, Salles G, editors. Aggressive Lymphomas. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3–41.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/> [cited 2024 Feb 11].
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng W-J, Choi JK, Chuang S-S, Coupland SE, Czader M, Dave SS, Jong D de, Du M-Q, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klappper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li X-Q, Lim MS, Liu W-P, Louissaint A, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng S-B, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2 Cited in: PubMed; PMID 35732829.
5. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. doi:10.1056/NEJMra2027612 Cited in: PubMed; PMID 33657296.

6. Pasqualucci L, Ott G. Pathology and Molecular Pathogenesis of DLBCL and Related Entities. In: Lenz G, Salles G, editors. *Aggressive Lymphomas*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 41–75.
7. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol*. 2011;86(1):48–55. doi:10.1002/ajh.21903 Cited in: PubMed; PMID 21120868.
8. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schrager JA, Raffeld M, Hills RK, Jaffe ES. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. 2011;117(18):4726–35. doi:10.1182/blood-2010-12-323238 Cited in: PubMed; PMID 21385849.
9. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, Zhou S, Zhou L, Qin Y, Song Y, Liu Y, Wang S, Jin J, Gui L, Sun Y. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2019;31(1):152–61. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10 Cited in: PubMed; PMID 30996573.
10. Oiwa K, Fujita K, Lee S, Morishita T, Tsukasaki H, Negoro E, Ueda T, Yamauchi T. Utility of the Geriatric 8 for the Prediction of Therapy-Related Toxicity in Older Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2021;26(3):215–23. doi:10.1002/onco.13641 Cited in: PubMed; PMID 33320984.
11. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94. doi:10.1056/NEJM199309303291402 Cited in: PubMed; PMID 8141877.
12. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373–80. doi:10.1200/JCO.2009.26.2493 Cited in: PubMed; PMID 20385988.
13. Metser U, Prica A, Hodgson DC, Mozuraitis M, Eberg M, Mak V, Green B, Singnurkar A, Dudebout J, MacCrostie P, Tau N, Mittmann N, Langer DL. Effect of PET/CT on the Management and Outcomes of Participants with Hodgkin and Aggressive Non-Hodgkin

- Lymphoma: A Multicenter Registry. *Radiology*. 2019;290(2):488–95. doi:10.1148/radiol.2018181519 Cited in: PubMed; PMID 30511907.
14. Pantel AR, Ackerman D, Lee S-C, Mankoff DA, Gade TP. Imaging Cancer Metabolism: Underlying Biology and Emerging Strategies. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1340–9. doi:10.2967/jnumed.117.199869 Cited in: PubMed; PMID 30042161.
15. Hellwig D, Dührsen U. Non-Hodgkin-Lymphome – PET in Diagnostik und Therapiesteuerung. *Onkologe*. 2019;25(10):867–79. De;de.
16. Blum U. Nuklearmedizin. In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, editors. *Basiswissen Radiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 98–113.
17. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010;51(1):25–30. doi:10.2967/jnumed.109.067892 Cited in: PubMed; PMID 20009002.
18. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. 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. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229 Cited in: PubMed; PMID 25113771.
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800 Cited in: PubMed; PMID 25113753.
20. Ömür Ö, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(2):185–92. doi:10.5152/dir.2013.13174 Cited in: PubMed; PMID 24412817.
21. Alnouby A, Ibraheem Nasr IM, Ali I, Rezk M. F-18 FDG PET-CT Versus Contrast Enhanced CT in Detection of Extra Nodal Involvement in Patients with Lymphoma. *Indian J Nucl Med*. 2018;33(3):183–9. doi:10.4103/ijnm.IJNM_47_18 Cited in: PubMed; PMID 29962712.

22. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1844–54. doi:10.1200/JCO.2010.32.5225 Cited in: PubMed; PMID 21482982.
23. Joseph A. T. Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage. *Journal of nuclear medicine*. 2004.
24. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1122S-50S. doi:10.2967/jnumed.108.057307 Cited in: PubMed; PMID 19403881.
25. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price J. Measurement of Clinical and Subclinical Tumour Response Using [18F]-fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations. *European journal of cancer*;1999(13):1773–82.
26. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328–54. doi:10.1007/s00259-014-2961-x Cited in: PubMed; PMID 25452219.
27. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJG, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EFI, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181–200. doi:10.1007/s00259-009-1297-4 Cited in: PubMed; PMID 19915839.
28. Boellaard R, Jeraj R. Statistical reliability, reproducibility, and standardisation of quantitative PET. In: Meikle SR, Sossi V, Roncali E, Cherry SR, Banati R, Mankoff D, Jones T, James M, Sutcliffe J, Ouyang J, Petibon Y, Ma C, El Fakhri G, Surti S, Karp JS, Badawi RD, Yamaya T, Akamatsu G, Schramm G, Rezaei A, Nuyts J, Fulton R, Kyme A, Lois C, Sari H, Price J, Boellaard R, Jeraj R, Bailey DL, Eslick E, Willowson KP, Dutta J, editors. *Quantitative PET in the 2020s: a roadmap*; 2021. p. 42–4.

29. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, Teytelboym OM. Role of Optimal Quantification of FDG PET Imaging in the Clinical Practice of Radiology. *Radiographics*. 2016;(2):481–96. doi:10.1148/rg.2016150102 Cited in: PubMed; PMID 26963458.
30. Kramer GM, Frings V, Hoetjes N, Hoekstra OS, Smit EF, Langen AJ de, Boellaard R. Repeatability of Quantitative Whole-Body 18F-FDG PET/CT Uptake Measures as Function of Uptake Interval and Lesion Selection in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2016;57(9):1343–9. doi:10.2967/jnumed.115.170225 Cited in: PubMed; PMID 27103020.
31. Kim SJ, Yi HK, Lim CH, Cho YS, Choi JY, Choe YS, Lee K-H, Kim B-T, Moon SH. Intra-patient Variability of FDG Standardized Uptake Values in Mediastinal Blood Pool, Liver, and Myocardium during R-CHOP Chemotherapy in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(4):300–7. doi:10.1007/s13139-016-0432-y Cited in: PubMed; PMID 27994685.
32. Zwezerijnen GJC, Eertink JJ, Ferrández MC, Wiegers SE, Burggraaff CN, Lugtenburg PJ, Heymans MW, Vet HCW de, Zijlstra JM, Boellaard R. Reproducibility of 18FFDG PET/CT liver SUV as reference or normalisation factor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(2):486–93. doi:10.1007/s00259-022-05977-5 Cited in: PubMed; PMID 36166080.
33. Gafita A, Wang H, Robertson A, Armstrong WR, Zaum R, Weber M, Yagubbayli F, Kratochwil C, Grogan TR, Nguyen K, Navarro F, Esfandiari R, Rauscher I, Menze B, Elashoff D, Delpassand ES, Herrmann K, Czernin J, Hofman MS, Calais J, Fendler WP, Eiber M. Tumor sink effect in 68Ga-PSMA-11 PET: Myth or Reality? *J Nucl Med*. 2021;jnumed.121.261906. doi:10.2967/jnumed.121.261906 Cited in: PubMed; PMID 34049987.
34. Cook GJ, Fogelman I, Maissey, Michael, N. Normal Physiological and Benign Pathological Variants of 18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron-Emission Tomography Scanning: Potential for Error in Interpretation. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1996;(26):308–14.
35. Schmidbauer B, Hellwig D. Typische falsch negative und falsch positive Befunde bei der FDG-PET/CT. *Nuklearmediziner*. 2015;38(04):275–82. doi:10.1055/s-0035-1564201

36. Cheung JY, Conover C, Regen DM, Whitfield CF, Morgan HE. Effect of insulin on kinetics of sugar transport in heart muscle. *Am J Physiol.* 1978;234(1):E70-8. doi:10.1152/ajpendo.1978.234.1.E70 Cited in: PubMed; PMID 623253.
37. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J Nucl Med.* 2004.
38. Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun.* 2004;25(7):651–6. doi:10.1097/01.mnm.0000134329.30912.49 Cited in: PubMed; PMID 15208491.
39. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte J-J, Masciaux C, Meert A-P, Roelandts M, Scherpereel A, Terrones Munoz V, Sculier J-P. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):612–9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5 Cited in: PubMed; PMID 20234323.
40. Paesmans M, Garcia C, Wong C-YO, Patz EF, Komaki R, Eschmann S, Govindan R, Vansteenkiste J, Meert A-P, Jong WK de, Altorki NK, Higashi K, van Baardwijk A, Borst GR, Ameye L, Lafitte J-J, Berghmans T, Flamen P, Rami-Porta R, Sculier J-P. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1751–61. doi:10.1183/13993003.00099-2015 Cited in: PubMed; PMID 26405289.
41. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18-F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Mass. *J Nucl Med.* 2006;(47):32–7.
42. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU, Eary JF. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005;103(2):339–48. doi:10.1002/cncr.20769 Cited in: PubMed; PMID 15578712.
43. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, Morishima Y. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival

- in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2011;93(4):502–8. doi:10.1007/s12185-011-0822-y Cited in: PubMed; PMID 21512731.
44. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas R-O, Haioun C. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1312–20. doi:10.1007/s00259-013-2435-6 Cited in: PubMed; PMID 23649463.
 45. Jiang C, Zhang X, Jiang M, Zou L, Su M, Kosik RO, Tian R. Assessment of the prognostic capacity of pretreatment, interim, and post-therapy (18)F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Nucl Med.* 2015;29(5):442–51. doi:10.1007/s12149-015-0964-8 Cited in: PubMed; PMID 25801633.
 46. Zucca E, Cascione L, Ruberto T, Facchinelli D, Schär S, Hayoz S, Dirnhofer S, Giovanella L, Bargetzi M, Mamot C, Ceriani L. Prognostic models integrating quantitative parameters from baseline and interim positron emission computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the SAKK38/07 clinical trial. *Hematol Oncol.* 2020;38(5):715–25. doi:10.1002/hon.2805 Cited in: PubMed; PMID 32947651.
 47. Kim C-Y, Hong CM, Kim D-H, Son SH, Jeong SY, Lee S-W, Lee J, Ahn B-C. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on ^{18}F -FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1321–9. doi:10.1007/s00259-013-2443-6 Cited in: PubMed; PMID 23674211.
 48. Györke T, Carr R, Cerci JJ, Meneghetti C, Redondo F, Celli M, Gorospe C, Auewarakul CU, Jorgov L, Paez D, Fanti S. Combined Visual and Semiquantitative Evaluation Improves Outcome Prediction by Early Midtreatment ^{18}F -FDG PET in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med.* 2020;61(7):999–1005. doi:10.2967/jnumed.119.231621 Cited in: PubMed; PMID 31757842.
 49. Manohar K, Mittal BR, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Prognostic value of quantitative parameters derived on initial staging ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2012;33(9):974–81. doi:10.1097/MNM.0b013e32835673ec Cited in: PubMed; PMID 22811258.

50. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, Mey U, Pless M, Bargetzi M, Krasniqi F, Gigli F, Hany T, Samarin A, Biaggi C, Rusterholz C, Dirnhofer S, Zucca E, Martinelli G. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2523–9. doi:10.1200/JCO.2014.58.9846 Cited in: PubMed; PMID 26150440.
51. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Lee J-O, Lee H-S, Lee S-M, Lee G-W, Lee S-E, Kim S-J. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET / CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Science.* 2012;103(3):477–82. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02164.x Cited in: PubMed; PMID 22126515.
52. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot J-N, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1626–32. doi:10.2967/jnumed.107.042093 Cited in: PubMed; PMID 17873129.
53. Weisman AJ, Kieler MW, Perlman S, Hutchings M, Jeraj R, Kostakoglu L, Bradshaw TJ. Comparison of 11 automated PET segmentation methods in lymphoma. *Phys Med Biol.* 2020;65(23):235019. doi:10.1088/1361-6560/abb6bd Cited in: PubMed; PMID 32906088.
54. Cottreau A-S, Hapdey S, Chartier L, Modzelewski R, Casasnovas O, Itti E, Tilly H, Vera P, Meignan MA, Becker S. Baseline Total Metabolic Tumor Volume Measured with Fixed or Different Adaptive Thresholding Methods Equally Predicts Outcome in Peripheral T Cell Lymphoma. *J Nucl Med.* 2017;58(2):276–81. doi:10.2967/jnumed.116.180406 Cited in: PubMed; PMID 27754905.
55. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, Rahman F, Møller H, Smith D, Barrington SF. 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. doi:10.1007/s00259-018-3953-z Cited in: PubMed; PMID 29460024.
56. Barrington SF, Meignan M. Time to Prepare for Risk Adaptation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden. *J Nucl Med.* 2019;60(8):1096–102. doi:10.2967/jnumed.119.227249 Cited in: PubMed; PMID 30954945.

57. Parvez A, Tau N, Hussey D, Maganti M, Metser U. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival. *Ann Nucl Med.* 2018;32(6):410–6. doi:10.1007/s12149-018-1260-1 Cited in: PubMed; PMID 29754276.
58. Michaud L, Bantilan K, Mauguen A, Moskowitz CH, Zelenetz AD, Schöder H. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with a Risk-Adapted Immunochemotherapy Regimen. *J Nucl Med.* 2023;64(4):536–41. doi:10.2967/jnumed.122.264740 Cited in: PubMed; PMID 36549918.
59. Eertink JJ, Zwezerijnen GJC, Heymans MW, Pieplensbosch S, Wiegers SE, Dührsen U, Hüttmann A, Kurch L, Hanoun C, Lugtenburg PJ, Barrington SF, Mikhaeel NG, Ceriani L, Zucca E, Czibor S, Györke T, Chamuleau MED, Hoekstra OS, Vet HCW de, Boellaard R, Zijlstra JM. Baseline PET radiomics outperforms the IPI risk score for prediction of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(25):3055–64. doi:10.1182/blood.2022018558 Cited in: PubMed; PMID 37001036.
60. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 111S-20S. doi:10.2967/jnumed.108.057182 Cited in: PubMed; PMID 19380405.
61. Lois C, Sari H, Price J. Kinetic modelling and parametric imaging. In: Meikle SR, Sossi V, Roncali E, Cherry SR, Banati R, Mankoff D, Jones T, James M, Sutcliffe J, Ouyang J, Petibon Y, Ma C, El Fakhri G, Surti S, Karp JS, Badawi RD, Yamaya T, Akamatsu G, Schramm G, Rezaei A, Nuyts J, Fulton R, Kyme A, Lois C, Sari H, Price J, Boellaard R, Jeraj R, Bailey DL, Eslick E, Willowson KP, Dutta J, editors. *Quantitative PET in the 2020s: a roadmap*; 2021. p. 38–41.
62. Hofheinz F, Bütof R, Apostolova I, Zöphel K, Steffen IG, Amthauer H, Kotzerke J, Baumann M, van den Hoff J. An investigation of the relation between tumor-to-liver ratio (TLR) and tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) in oncological FDG PET. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):19. doi:10.1186/s13550-016-0174-y Cited in: PubMed; PMID 26936768.
63. van den Hoff J, Oehme L, Schramm G, Maus J, Lougovski A, Petr J, Beuthien-Baumann B, Hofheinz F. The PET-derived tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) is superior to tumor SUV as a surrogate parameter of the metabolic rate of FDG. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):77. doi:10.1186/2191-219X-3-77 Cited in: PubMed; PMID 24267032.

64. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3(1):1–7. doi:10.1038/jcbfm.1983.1 Cited in: PubMed; PMID 6822610.
65. van den Hoff J, Lougovski A, Schramm G, Maus J, Oehme L, Petr J, Beuthien-Baumann B, Kotzerke J, Hofheinz F. Correction of scan time dependence of standard uptake values in oncological PET. *EJNMMI Res.* 2014;4(1):18. doi:10.1186/2191-219X-4-18 Cited in: PubMed; PMID 24693879.
66. Hofheinz F, van Hoff J den, Steffen IG, Lougovski A, Ego K, Amthauer H, Apostolova I. Comparative evaluation of SUV, tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR), and dual time point measurements for assessment of the metabolic uptake rate in FDG PET. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):53. doi:10.1186/s13550-016-0208-5 Cited in: PubMed; PMID 27334609.
67. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, Löck S, Kotzerke J, Baumann M, van den Hoff J. Prognostic Value of Pretherapeutic Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1150–6. doi:10.2967/jnumed.115.155309 Cited in: PubMed; PMID 26089549.
68. Hofheinz F, Li Y, Steffen IG, Lin Q, Lili C, Hua W, van den Hoff J, Zschaeck S. Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(7):1485–94. doi:10.1007/s00259-019-04307-6 Cited in: PubMed; PMID 30949816.
69. Improvement of Outcome and Reduction of Toxicity in Elderly Patients with CD20 + Aggressive B-Cell Lymphoma by an Optimised Schedule of the Monoclonal Antibody Rituximab, Substitution of Conventional by Liposomal Vincristine, and FDG-PET based Reduction of Therapy in Combination with Vitamin D Substitution [Internet]. 2011 [updated 2024 Apr 26; cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01478542>
70. § 119 StrlSchV - Rechtfertigende Indikation [Internet]. 2021 [updated 2021 Jul 23; cited 2021 Jul 23]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2018/__119.html
71. ROVER Manual: ROI Visualization, Evaluation and Image Registration [Internet]. 2017.

72. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):55–66. doi:10.1007/s00259-017-3687-3 Cited in: PubMed; PMID 28361188.
73. Hofheinz F, Pöttsch C, Oehme L, Beuthien-Baumann B, Steinbach J, Kotzerke J, van den Hoff J. Automatic volume delineation in oncological PET. Evaluation of a dedicated software tool and comparison with manual delineation in clinical data sets. *Nuklearmedizin*. 2012;51(1):9–16. doi:10.3413/Nukmed-0419-11-07 Cited in: PubMed; PMID 22027997.
74. Hofheinz F, Langner J, Petr J, Beuthien-Baumann B, Steinbach J, Kotzerke J, van den Hoff J. An automatic method for accurate volume delineation of heterogeneous tumors in PET. *Med Phys*. 2013;40(8):82503. doi:10.1118/1.4812892 Cited in: PubMed; PMID 23927348.
75. Minn H, Lindholm P, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teräs M, Juhani Knuuti M, Bergman J. In vivo effects of insulin on tumor and skeletal muscle glucose metabolism in patients with lymphoma. *Cancer*. 1994;73(5):1490–8. doi:10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1490:aid-cnrc2820730528>3.0.co;2-h Cited in: PubMed; PMID 8111717.
76. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Acad. Press; 1977.
77. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin*. 2007;46(6):291–301. ger. doi:10.3413/nukmed-282 Cited in: PubMed; PMID 18084685.
78. Belge G, Bilgin C, Ozkaya G, Kandemirli SG, Alper E. Prognostic value of pretreatment tumor-to-blood standardized uptake ratio (SUR) in rectal cancer. *Ann Nucl Med*. 2020;34(6):432–40. doi:10.1007/s12149-020-01465-8 Cited in: PubMed; PMID 32297136.
79. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplenbosch S, Verwer EE, Sera T, Zijlstra J, Hoekstra OS, Oprea-Lager DE, Boellaard R. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):28. doi:10.1186/s40658-019-0257-8 Cited in: PubMed; PMID 31879795.

80. Hofheinz F, Maus J, Zschaeck S, Rogasch J, Schramm G, Oehme L, Apostolova I, Kotzerke J, van Hoff J den. Interobserver variability of image-derived arterial blood SUV in whole-body FDG PET. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):23. doi:10.1186/s13550-019-0486-9 Cited in: PubMed; PMID 30830508.
81. Guzmán Ortiz S, Mucientes Rasilla J, Vargas Núñez JA, Royuela A, Navarro Matilla B, Mitjavila Casanovas M. Evaluation of the prognostic value of different methods of calculating the tumour metabolic volume with 18F-FDG PET/CT, in patients with diffuse large cell B-cell lymphoma. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition).* 2020;39(6):340–6. doi:10.1016/j.remnie.2020.09.003
82. Choi JW, Dean EA, Lu H, Thompson Z, Qi J, Krivenko G, Jain MD, Locke FL, Balagurunathan Y. Repeatability of metabolic tumor burden and lesion glycolysis between clinical readers. *Front Immunol.* 2023;14994520. doi:10.3389/fimmu.2023.994520 Cited in: PubMed; PMID 36875072.
83. Eertink JJ, van de Brug T, Wiegers SE, Zwezerijnen GJC, Pfaehler EAG, Lugtenburg PJ, van der Holt B, Vet HCW de, Hoekstra OS, Boellaard R, Zijlstra JM. 18F-FDG PET baseline radiomics features improve the prediction of treatment outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):932–42. doi:10.1007/s00259-021-05480-3 Cited in: PubMed; PMID 34405277.
84. El-Galaly TC, Villa D, Cheah CY, Gormsen LC. Pre-treatment total metabolic tumour volumes in lymphoma: Does quantity matter? *Br J Haematol.* 2022;197(2):139–55. doi:10.1111/bjh.18016 Cited in: PubMed; PMID 35037240.
85. Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, Vet HCW de, Heymans MW, Mikhaeel NG, Burggraaff CN, Eertink JJ, Pike LC, Hoekstra OS, Zijlstra JM, Boellaard R. 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. doi:10.2967/jnumed.119.238923 Cited in: PubMed; PMID 32680929.
86. Frood R, Burton C, Tsoumpas C, Frangi AF, Gleeson F, Patel C, Scarsbrook A. Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(10):3198–220. doi:10.1007/s00259-021-05233-2 Cited in: PubMed; PMID 33604689.

87. Sadik M, Lind E, Polymeri E, Enqvist O, Ulén J, Trägårdh E. Automated quantification of reference levels in liver and mediastinal blood pool for the Deauville therapy response classification using FDG-PET/CT in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(1):78–84. doi:10.1111/cpf.12546 Cited in: PubMed; PMID 30284376.
88. Wu X, Bhattarai A, Korkola P, Pertovaara H, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen P-L. The Association Between Liver and Tumor 18FFDG Uptake in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma During Chemotherapy. *Mol Imaging Biol*. 2017;19(5):787–94. doi:10.1007/s11307-017-1044-3 Cited in: PubMed; PMID 28144908.
89. Zhu L, Meng Y, Guo L, Zhao H, Shi Y, Li S, Wang A, Zhang X, Shi J, Zhu J, Xu K. Predictive value of baseline 18F-FDG PET/CT and interim treatment response for the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Oncol Lett*. 2021;21(2):132. doi:10.3892/ol.2020.12393 Cited in: PubMed; PMID 33552253.
90. Schöder H, Polley M-YC, Knopp MV, Hall N, Kostakoglu L, Zhang J, Higley HR, Kelloff G, Liu H, Zelenetz AD, Cheson BD, Wagner-Johnston N, Kahl BS, Friedberg JW, Hsi ED, Leonard JP, Schwartz LH, Wilson WH, Bartlett NL. Prognostic value of interim FDG-PET in diffuse large cell lymphoma: results from the CALGB 50303 Clinical Trial. *Blood*. 2020;135(25):2224–34. doi:10.1182/blood.2019003277 Cited in: PubMed; PMID 32232481.
91. Jiang C, Teng Y, Chen J, Wang Z, Zhou Z, Ding C, Xu J. Value of 18F-FDG PET/CT for prognostic stratification in patients with primary intestinal diffuse large B cell lymphoma treated with an R-CHOP-like regimen. *Ann Nucl Med*. 2020;34(12):911–9. doi:10.1007/s12149-020-01536-w Cited in: PubMed; PMID 33057996.
92. Ceriani L, Gritti G, Cascione L, Piroso MC, Polino A, Ruberto T, Stathis A, Bruno A, Moccia AA, Giovanella L, Hayoz S, Schär S, Dirnhofer S, Rambaldi A, Martinelli G, Mamot C, Zucca E. SAKK38/07 study: integration of baseline metabolic heterogeneity and metabolic tumor volume in DLBCL prognostic model. *Blood Adv*. 2020;4(6):1082–92. doi:10.1182/bloodadvances.2019001201 Cited in: PubMed; PMID 32196557.
93. Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. *EJNMMI Res*. 2019;9(1):65. doi:10.1186/s13550-019-0536-3 Cited in: PubMed; PMID 31346805.

94. Eude F, Toledano MN, Vera P, Tilly H, Mihailescu S-D, Becker S. Reproducibility of Baseline Tumour Metabolic Volume Measurements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is There a Superior Method? *Metabolites*. 2021;11(2). doi:10.3390/metabo11020072 Cited in: PubMed; PMID 33530590.
95. Burggraaff CN, Rahman F, Kaßner I, Pieplenbosch S, Barrington SF, Jauw YWS, Zwezerijnen GJC, Müller S, Hoekstra OS, Zijlstra JM, Vet HCW de, Boellaard R. Optimizing Workflows for Fast and Reliable Metabolic Tumor Volume Measurements in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2020;22(4):1102–10. doi:10.1007/s11307-020-01474-z Cited in: PubMed; PMID 31993925.
96. Laffon E, Marthan R. The total amount of uptake may affect the input function: a theoretic approach about 18F-FDG PET imaging. *Nucl Med Biol*. 2015;42(9):724–7. doi:10.1016/j.nucmedbio.2015.04.006 Cited in: PubMed; PMID 25960434.
97. Livingstone J, Berovic M, Peters AM. Letter to the editor concerning "Reproducibility of 18FFDG PET/CT liver SUV as reference or normalisation factor": Zwezerijnen et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:486-493. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(2):342–3. doi:10.1007/s00259-023-06512-w Cited in: PubMed; PMID 37962620.
98. Bailey DL, Schembri GP, Willowson KP, Roach PJ. Letter to the Editor: FDG Liver Biodistribution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(5):1213–4. doi:10.1007/s00259-024-06652-7 Cited in: PubMed; PMID 38393373.
99. Viglianti BL, Wale DJ, Wong KK, Johnson TD, Ky C, Frey KA, Gross MD. Effects of Tumor Burden on Reference Tissue Standardized Uptake for PET Imaging: Modification of PERCIST Criteria. *Radiology*. 2018;287(3):993–1002. doi:10.1148/radiol.2018171356 Cited in: PubMed; PMID 29558296.
100. Shinya T, Otomi Y, Dimitrakopoulou-Strauss A, Kubo M, Kondo M, Otomo M, Terazawa K, Bando Y, Harada M. Preliminary clinical assessment of dynamic 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for evaluating the clinicopathological grade in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study. *Nucl Med Commun*. 2020;41(1):26–33. doi:10.1097/MNM.0000000000001120 Cited in: PubMed; PMID 31800508.

101. Al-Faham Z, Jolepalem P, Rydberg J, Wong C-YO. Optimizing 18F-FDG Uptake Time Before Imaging Improves the Accuracy of PET/CT in Liver Lesions. *J Nucl Med Technol.* 2016;44(2):70–2. doi:10.2967/jnmt.115.169953 Cited in: PubMed; PMID 26966128.
102. Yuan H, Tong DKH, Vardhanabhuti V, Khong P-L. Factors that affect PERCIST-defined test-retest comparability: an exploration of feasibility in routine clinical practice. *Clin Nucl Med.* 2015;40(12):941–4. doi:10.1097/RLU.0000000000000943 Cited in: PubMed; PMID 26222536.
103. Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, Sugi K, Okabe K, Matsumoto T, Ueda K, Tanaka N, Matsunaga N. Dual-time point 18F-FDG PET/CT scan for differentiation between 18F-FDG-avid non-small cell lung cancer and benign lesions. *Ann Nucl Med.* 2009;23(5):427–35. doi:10.1007/s12149-009-0260-6 Cited in: PubMed; PMID 19437097.
104. Tahari AK, Wahl RL. Quantitative FDG PET/CT in the community: experience from interpretation of outside oncologic PET/CT exams in referred cancer patients. *Journal of medical imaging and radiation oncology.* 2014;58(2):183–8. doi:10.1111/1754-9485.12140 Cited in: PubMed; PMID 24314055.
105. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, Viglianti BL, Jacobsson H, Barwick TD, Meysamie A, Yi SK, Iwano S, Bybel B, Caobelli F, Lococo F, Gea J, Sancho-Muñoz A, Schildt J, Tatcı E, Lapa C, Keramida G, Peters M, Boktor RR, John J, Pitman AG, Mazurek T, Rezaei N. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in 18F-FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):224–37. doi:10.1007/s00259-018-4194-x Cited in: PubMed; PMID 30350009.
106. Lindholm H, Brolin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):50. doi:10.1186/2191-219X-3-50 Cited in: PubMed; PMID 23829959.
107. Sarikaya I, Sarikaya A, Sharma P. Assessing the Effect of Various Blood Glucose Levels on 18F-FDG Activity in the Brain, Liver, and Blood Pool. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(4):313–8. doi:10.2967/jnmt.119.226969 Cited in: PubMed; PMID 31182660.
108. Webb RL, Landau E, Klein D, DiPoce J, Volkin D, Belman J, Voutsinas N, Brenner A. Effects of varying serum glucose levels on 18F-FDG biodistribution. *Nucl Med Commun.*

- 2015;36(7):717–21. doi:10.1097/MNM.0000000000000319 Cited in: PubMed; PMID 25888357.
109. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol.* 2013;40(2):206–13. doi:10.1016/j.nucmedbio.2012.10.014 Cited in: PubMed; PMID 23228852.
110. Minamimoto R. Series of myocardial FDG uptake requiring considerations of myocardial abnormalities in FDG-PET/CT. *Jpn J Radiol.* 2021;39(6):540–57. doi:10.1007/s11604-021-01097-6 Cited in: PubMed; PMID 33517516.
111. Boellaard R, Sera T, Kaalep A, Hoekstra OS, Barrington SF, Zijlstra JM. Updating PET/CT performance standards and PET/CT interpretation criteria should go hand in hand. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):95. doi:10.1186/s13550-019-0565-y Cited in: PubMed; PMID 31664529.
112. Cottreau A-S, Lanic H, Mareschal S, Meignan M, Vera P, Tilly H, Jardin F, Becker S. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3801–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2825 Cited in: PubMed; PMID 26936916.
113. Cottreau A-S, Nioche C, Dirand A-S, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, Meignan M, Buvat I. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med.* 2020;61(1):40–5. doi:10.2967/jnumed.119.229450 Cited in: PubMed; PMID 31201248.
114. Park S, Moon SH, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, Cho S-H, Ahn HK, Lee JY, Kim SJ, Choi JY, Kim WS. The impact of baseline and interim PET/CT parameters on clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2012;87(9):937–40. doi:10.1002/ajh.23267 Cited in: PubMed; PMID 22730093.
115. Zhang Y-Y, Chen W-Y, Cui Y-P, Gao X-R, Hu J-X, Li Z-Z, Hu K. Value of 18F-FDG PET/CT Scan Quantization Parameters for Prognostic Evaluation of Patients with Diffuse Large B-cells Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018;26(5):1342-1249. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2018.05.014 Cited in: PubMed; PMID 30295248.

8 Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Hellwig bedanken, der mir als Doktorvater und Betreuer während der Dissertation stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir die Promotion in der Nuklearmedizin ermöglichte. Während des gesamten Prozesses der Promotion war Herr Prof. Hellwig stets sehr gut erreichbar und nahm sich immer viel Zeit mir persönlich wissenschaftliche, organisatorische und fachliche Anleitung zu geben.

Außerdem möchte ich noch meinen Dank für Herrn Dr. Frank Hofheinz aussprechen, der mir bei Rückfragen bezüglich der Konturierungssoftware Rover weitergeholfen hat. Dabei habe ich immer eine schnelle und hilfreiche Antwort seinerseits erhalten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir während der gesamten Promotion zur Seite standen und mir geholfen haben die Motivation über den langen Weg aufrecht zu halten.