

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Prognostische Aussage bildbasierter Biomarker in initialen FDG-PET/CTs von
Patienten mit DLBCL aus der CALGB 50303-Studie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Langguth

2025

*AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig*

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Prognostische Aussage bildbasierter Biomarker in initialen FDG-PET/CTs von
Patienten mit DLBCL aus der CALGB 50303-Studie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Langguth

2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Tobias Pukrop

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL).....	5
1.1.1	Allgemeines.....	5
1.1.2	Diagnostik und Einteilung	5
1.2	Therapie	9
1.3	PET/CT.....	10
1.3.1	Durchführung und technische Grundlagen.....	10
1.3.2	Bildbasierte Biomarker in der FDG-PET/CT	11
1.4	Prognostische Relevanz der bildbasierten Biomarker.....	12
1.5	Ziel der Arbeit	12
2	Methoden	14
2.1	Nachnutzung von Daten der CALGB50303- und CALGB580603-Studie	14
2.2	Bildauswertung.....	16
2.3	Statistik	19
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patientenkollektiv – Demografische Angaben.....	23
3.2	Bildbasierte Biomarker	24
3.3	Überlebensanalyse.....	26
3.4	Prognosefaktoren: Univariate Analyse.....	30
3.4.1	Überlebensanalyse anhand bildbasierter Biomarker	30
3.4.1.1	MTV-Schwellenwerte für das PFS und OS.....	30
3.4.1.2	TLG-Schwellenwerte für das PFS und OS	33
3.4.1.3	Läsionszahl-Schwellenwerte für das PFS und OS	36
3.4.1.4	SUV _{max} -Schwellenwerte für das PFS und OS	37
3.4.2	Überlebensanalyse anhand des IPI-Scores und dessen Faktoren	39
3.5	Prognosefaktoren: Multivariate Analyse	41

3.5.1	Unabhängigkeitsprüfung der Variablen und Modellerstellung	41
3.5.2	Cox-Regressionen.....	41
3.5.2.1	Modell 1: MTV und SUV _{max}	41
3.5.2.2	Modell 2: Läsionsanzahl und SUV _{max}	42
3.5.2.3	Modell 3: IPI-Gruppe und SUV _{max}	42
3.5.2.4	Modell 4: LDH und SUV _{max}	42
3.5.3	Zusammenfassung der Modelle	43
3.6	Kombination MTV und SUV _{max}	44
4	Diskussion.....	46
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.2	Diskussion der Methodik	47
4.3	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten.....	49
4.3.1	MTV-Schwellenwerte für PFS	49
4.3.2	MTV-Schwellenwerte für OS.....	50
4.3.3	TLG-Schwellenwerte für PFS und OS	51
4.3.4	SUV _{max} -Schwellenwerte und PFS und OS	52
4.3.5	Läsionsanzahl-Schwellenwerte für PFS und OS.....	53
4.3.6	Weitere bildbasierte Biomarker.....	54
4.3.7	Vergleich der multivariaten Analyse	54
4.4	Andere Formen der Risikostratifizierung	56
4.5	Einschränkungen der Arbeit	58
4.6	Ausblick	59
5	Zusammenfassung.....	61
6	Referenzen.....	63
7	Danksagung.....	

1 Einleitung

1.1 Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL)

1.1.1 Allgemeines

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist ein blastärer Tumor, der von B-Lymphozyten ausgeht. Es ist die häufigste Untergruppe des Lymphoms und macht weltweit ca. ein Drittel aller Non-Hodgkin-Lymphome des Erwachsenen aus, je nach Region 20 % bis 50 % (1). Laut den Daten der SEER-Datenbank des National Cancer Institutes (NCI) lag die Prävalenz des DLBCL in den USA im Jahre 2018 bei 5,6 pro 100.000 Einwohner. Im Zeitraum zwischen 2009 und 2018 konnte ein leichter Rückgang der Inzidenz um etwa 0,8% weniger Fällen pro Jahr festgestellt werden. Vom DLBCL können Patienten jeden Alters betroffen sein, das mediane Alter der Patienten beträgt dabei 65 Jahre. Männer sind mit einem Verhältnis von etwa 1,2:1 etwas häufiger betroffen als Frauen (2).

Bei den meisten Patienten, die an einem DLBCL erkranken, können keine Risikofaktoren identifiziert werden. In einigen wenigen Fällen können Immundefekt-Syndrome wie zum Beispiel eine HIV-Infektion, eine immunsuppressive Therapie in Folge einer Transplantation oder Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis als Risikofaktoren festgestellt werden (3–5). Bei eben diesen Patientengruppen und auch bei älteren Patienten sind die Tumoren häufig mit EBV assoziiert (6,7).

In den meisten Fällen handelt es sich bei der Erkrankung um eine de novo-Entstehung, selten kann sich das DLBCL aus niedrigmalignen Lymphomen, wie einer chronisch lymphatische Leukämie (CLL), einem follikulären Lymphom, einem lymphoplasmazytischen Lymphom, einem Marginalzonen-Lymphom (MZL) oder einem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHD) entwickeln (2).

1.1.2 Diagnostik und Einteilung

Zur Diagnosestellung sollte eine Lymphknotenexzision oder eine andere offene Biopsie erfolgen. Wenn dies nicht möglich ist, kann auch eine Ultraschall- oder CT-gesteuerte Stanzbiopsie erfolgen. Klinisch relevante histologische Eigenschaften können jedoch bei Lymphknotenexzisionen am genauesten erfasst werden (2).

Nach dem aktuellen WHO-HAEM5-Klassifikationssystem umfasst die Familie der großzelligen B-Zell-Lymphome ein breites Spektrum von Tumoren. Grundsätzlich sind diese durch ihre typischen mittelgroßen bis großen Zellen mit runden bis eiförmigen Kernen und vesikulärem Chromatin charakterisiert. Es gibt jedoch auch

Subtypen mit mittelgroßen und blastoiden Zellen, die ebenfalls die Kriterien für die Familie der großzelligen B-Zell-Lymphome erfüllen, die aber von morphologisch ähnlichen Varianten, wie der lymphoblastischen Leukämie/Lymphom oder der blastoiden Variante des Mantelzelllymphoms abgegrenzt werden müssen (8).

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom kann in verschiedene Subtypen eingeteilt werden, die aktuelle Einteilung wird nach WHO-HAEM5 vorgenommen. Dabei stellt das nicht anderweitig spezifizierte DLBCL (not otherwise specified DLBCL; NOS) mit 80-85% die häufigste Gruppe dar (2,9). Charakteristisch ist hierbei die großzellige Morphologie und das Vorhandensein reifer B-Zell-Typen, wobei die Lymphome, die in DLBCL, NOS eingeschlossen werden, untereinander molekular und morphologisch heterogen sein können. Gemeinsam ist ihnen lediglich das Fehlen weiterer Kriterien, die die Einordnung in andere großzellige B-Zell-Lymphom-Gruppen ermöglichen würden. Anhand der Ursprungszelle (COO, cell of origin) kann nach molekularen und genetischen Subtypen unterschieden werden, dabei gibt es den Keimzentrums-B-Zell-ähnlichen Subtyp (GCB) und den aktivierten B-Zell-ähnlichen Subtyp (ABC oder auch non-GCB) (9–12).

In der aktuellen Leitlinie wird empfohlen, die Unterscheidung zwischen dem GCB- und ABC- bzw. nonGCB-Subtyp fortzusetzen, obwohl sich gezeigt hat, dass die klinischen Auswirkungen dieser Einteilung außerhalb klinischer Studien relativ begrenzt sind (2). Die Einteilung nach dem Ausbreitungsmaß („Staging“) erfolgt beim DLBCL nach der Ann Arbor-Stadieneinteilung. Diese Einteilung ist für die Therapieplanung und -steuerung relevant. Dazu musste die Klassifikation im Laufe der Jahre an die sich ändernden Therapierichtlinien angepasst werden. So wurde die Ann Arbor-Einteilung der sog. Lugano-Modifikation unterzogen, wobei die vier Stadien der Ann Arbor-Klassifikation nun in ‚limitierte‘ (entspricht Ann Arbor-Stadien I, II) und ‚fortgeschrittene‘ Stadien (entspricht Ann Arbor-Stadien III, IV) zusammengefasst werden (Tabelle 1). Dabei wird nur noch bei den Stadien I und II unterschieden, ob auch extranodale Manifestationen vorhanden sind. Falls diese vorhanden sind, werden die Stadien mit IE bzw. IIE (E für extranodal) gekennzeichnet. Ob ‚Bulky disease‘ (Definition siehe Tabelle 1) dem limitierten oder fortgeschrittenen Stadium zugeordnet wird, ist von der histologischen Zugehörigkeit und dem Vorhandensein von weiteren Risikofaktoren abhängig (13).

Tabelle 1: Aufteilung nach Lugano-Kriterien, modifiziert nach (2,13)

<u>Stadium</u>	Befallsausmaß	Extranodaler Befall
<u>Limitiert</u>	Stadium I: Befall eines Lymphknotens oder einer Gruppe an Lymphknoten	Stadium IE: Lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs ohne Lymphknotenbefall
	Stadium II: Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium IIE: Kriterien von LK-Befall von Stadium I/II mit unifokalem („zusammenhängendem“) Befall eines extralymphatischen Gewebes
<u>„Bulky disease“</u>	Mindestens Stadium II Vorhandensein einer zusammenhängenden Läsion mit ≥ 6 -10 cm Längsdurchmesser (13) (in Deutschland üblich bei $\geq 7,5$ cm (2,14))	- Nicht anwendbar -
<u>Fortgeschritten</u>	Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Lymphknotenbefall oberhalb des Zwerchfells mit Milzbeteiligung	- Nicht anwendbar -
	Stadium IV: Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen Lymphknotenbefall angrenzende extralymphatische Beteiligung	- Nicht anwendbar -

Außerdem wird bei der neuen Lugano-Einteilung von Non-Hodgkin-Lymphomen, zu dem auch das DLBCL gehört, auf die Angabe von etwaiger Begleit-Symptomatik (auch B-Symptomatik genannt; bestehend aus Fieber, Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust) verzichtet (13). Dennoch ist es laut aktueller Leitlinie sinnvoll, das Vorliegen von B-Symptomatik mitzuerfassen, da das Vorhandensein oder Fehlen eine Rolle für Therapieentscheidungen spielen kann. So kann bei nicht kurativer Situation das Vorhandensein von B-Symptomatik beispielsweise zur Entscheidung führen, eine

Therapie zur Symptomverbesserung zu beginnen. Das Auftreten von B-Symptomatik während einer kurativen Therapie wiederum kann ein frühes Zeichen eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression sein und sollte deshalb immer erfragt und dokumentiert werden (2).

Die Verwendung der FDG-PET/CT für das Staging des DLBCL gilt im Vergleich zur Kontrastmittel-CT (KM-CT) als überlegen, vor allem in der Erkennung von Knochenmarksbefall zeigt die PET/CT eine deutlich höhere Sensitivität., sodass bei einem Staging mittels PET/CT bei den meisten DLBCL-Patienten auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann. (2,15)

Bisher ist der wichtigste Parameter zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit DLBCL der ‚Internationale Prognostische Index‘ (IPI-Score), der bei Diagnosestellung stets erhoben werden sollte (2,16). Die Faktoren, die in den IPI-Score einfließen, wurden in Bezug auf das Gesamtüberleben entwickelt, der IPI-Score sagt aber auch das progressionsfreie und ereignisfreie Überleben unter Verwendung der aktuellen Standardtherapie (R-CHOP) gut voraus (17).

Das progressionsfreie Überleben (progression free survival; PFS), ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, einem Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Das ereignisfreie Überleben (event-free survival; EFS) ist definiert als die Zeit von Randomisierung oder Beginn der Therapie bis zur Krankheitsprogression, Versagen der Erstlinientherapie, einem Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Das Gesamtüberleben (overall survival; OS) beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache (17,18).

Beim IPI-Score wird auf das Vorliegen von fünf voneinander unabhängigen dichotomen Risikofaktoren untersucht. Diese sind:

- Alter > 60 Jahre
- Ann Arbor-Stadium $\geq$ III
- Erhöhung des Serum-LDH-Wertes
- ≥ 2 extranodale Metastasen
- ECOG-Leistungsstatus ≥ 2

Dabei ist der Eastern Cooperative Oncology Group- Leistungsstatus (ECOG-Score) ein 5-stufiger Score (0-4), der den physischen Allgemeinzustand des Patienten beschreibt (Tabelle 2).

Tabelle 2: ECOG-Leistungsstatus-Einteilung (16)

0	Keine Symptome
1	Symptome, aber gehfähig
2	Weniger als die Hälfte des Tages bettlägerig
3	Halben Tag oder mehr bettlägerig
4	Chronisch bettlägerig und auf Hilfe angewiesen

Die Dichotomisierung des ECOG-Scores für die Verwendung im IPI-Score bezieht sich auf die Gehfähigkeit des Patienten (ECOG <2: gehfähig; ≥2: nicht gehfähig) (16).

Je mehr der in den IPI-Score einfließenden Risikofaktoren bei einem Patienten vorliegen, desto schlechter ist die Prognose. Dementsprechend ist der IPI-Score maßgeblich entscheidend, um das richtige Therapieregime auszuwählen (2).

1.2 Therapie

Die Erstlinientherapie für alle Patienten mit der Erstdiagnose eines DLBCL und kurativem Ziel stellt die Immunchemotherapie R-CHOP dar. Diese besteht aus der Kombination des monoklonalen Antikörpers Rituximab mit den Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison. Frühere Therapieansätze erwiesen sich als ungünstiger aufgrund erhöhter Toxizität (2).

Die genauen Behandlungsmodalitäten sind vor allem vom Alter und der jeweiligen Risikogruppe abhängig. Hier unterscheidet man drei Altersstufen: junge Patienten bis 60 Jahre, ältere Patienten zwischen 61 und 80 Jahren und alte Patienten ab 80 Jahren. Innerhalb der Altersstufen wird dann nochmals nach Anzahl von Risikofaktoren eingeteilt (2).

Junge Patienten ohne Risikofaktoren (IPI=0 und Tumormasse < 7,5 cm Durchmesser) sollen 4 Zyklen der CHOP-Therapie und sechsmal Rituximab im Abstand von jeweils 14 oder 21 Tagen bekommen (2,12,19–21).

Wenn Risikofaktoren vorliegen, wird die Zyklenzahl auf bis zu 8 erhöht oder das Schema abgeändert auf beispielsweise R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison) oder R-CHP mit Polatuzumab (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison und Polatuzumab vedotin). Diese einzelnen Möglichkeiten wurden bisher nicht ausreichend miteinander verglichen, sodass die aktuelle S3-Leitlinie keine Aussage zur Überlegenheit eines Therapieregimes getroffen hat (2).

Wenn ein Befall des ZNS zu erwarten ist, kann als Prophylaxe eine hochdosierte systemische Methotrexat-Therapie durchgeführt werden. Das Risiko eines ZNS-Befalls kann anhand des ZNS-IPI abgeschätzt werden. Der ZNS-IPI enthält neben den fünf im klassischen IPI enthaltenen Risikofaktoren den Nieren- oder Nebennierenbefall als besonderen Risikofaktor für einen ZNS-Befall. Bei hoher Risikoeinstufung im ZNS-IPI haben die Patienten ein > 10 %-iges Risiko für eine ZNS-Manifestation zu (2,22). Patienten zwischen 61 und 80 Jahren sollten 6-8 R-CHOP Zyklen bekommen. Bei einem IPI-Score ≥ 2 ist auch eine Therapie mit 6 Zyklen R-CHP mit Polatuzumab möglich. Bei hoher Tumorlast soll eine Vortherapie mit Prednison erfolgen (2). Patienten ab 81 Jahren sollten entweder ein R-mini-CHOP Schema bekommen, welches im Grunde eine R-CHOP Therapie in niedrigerer Dosierung darstellt oder die Kombination aus Rituximab und Bendamustin als einziges Chemotherapeutikum (2). Anschließend soll bei allen Patienten eine Kontroll-Bildgebung mittels einer PET/CT durchgeführt werden. Als unterlegene Alternative ist auch eine Kontrastmittel-CT möglich. Abhängig davon wird dann bei einem bestrahlbarem Restbefund eine konsolidierende Bestrahlung durchgeführt. Diese sollte mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy durchgeführt werden und eine Gesamtdosis von 30-40 Gy erreichen. Die Bestrahlung kann auch in Form einer Protonentherapie durchgeführt werden (2). Bei kompletter Remission in der PET/CT soll eine strukturierte Nachsorge durchgeführt werden. Eine konsolidierende hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation soll bei einer kompletten Remission nicht durchgeführt werden (2).

1.3 PET/CT

1.3.1 Durchführung und technische Grundlagen

Heutzutage stellt die Positronen-Emissions-Tomographie, die standardmäßig mit einer Computertomographie kombiniert wird (PET/CT), den Standard für die Diagnose, das Staging und die Bewertung des Therapieerfolgs bei Patienten mit DLBCL dar (2,12,13,23–26).

Als Tracer wird für die PET/CT in der Regel ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG) verwendet, welches fast alle DLBCL-Patienten in den Läsionen anreichern, je nach Quelle in 97% (27) bis 100% der Fälle (28).

Dem Patienten wird intravenös ein schwach radioaktiv markiertes Zuckermolekül (Fluorodesoxyglucose) verabreicht. Aufgrund des erhöhten Zuckerstoffwechsels in malignen Tumorzellen und der damit verbundenen erhöhten Aktivität des

Glukosetransporters (GLUT 1) und der Hexokinase, reichert sich in malignen Tumorzellen im Gegensatz zu gesunden Zellen deutlich mehr Fluorodesoxyglukose an (26,29). Wenn das radioaktive Fluor-Isotop nun zerfällt, entstehen Positronen (26), die im Körper auf ubiquitär vorkommende Elektronen treffen. Hierbei entsteht die sog. Vernichtungsstrahlung, wobei jeweils zwei Photonen entstehen, die in genau voneinander entgegengesetzte Richtungen ausgesendet werden. Wenn beide Photonen nahezu gleichzeitig in Detektoren des PET-Gerätes nachgewiesen werden (Koinzidenzmessung), können aus vielen solcher Ereignisse dreidimensionale Schnittbilder erzeugt werden, welche die FDG-Aufnahme im Körper darstellen. Mithilfe der zeitlichen Differenz des Auftreffens zwischen den beiden Photonen (Time-of-Flight-Technik) kann die Bildqualität weiter verbessert werden (30). Die PET wird bereits beim Akquisitionsprozess mit einer CT-Aufnahme kombiniert, um einerseits messtechnische Korrekturen (Schwächung und Streuung der Photonen) vorzunehmen und andererseits die metabolischen PET-Untersuchungsergebnisse mit morphologischen Informationen aus der CT zu verknüpfen (26). Die Bilder werden digital korrigiert und rekonstruiert und können anschließend visuell interpretiert und quantitativ ausgewertet werden.

1.3.2 Bildbasierte Biomarker in der FDG-PET/CT

Mit Hilfe von speziellen Auswerteprogrammen können in den PET-Bildern quantitative Parameter gemessen werden. Das SUV (standardized uptake value) beschreibt, wie stark eine Region in der PET/CT das radioaktive Tracer-Molekül aufnimmt, verglichen mit der durchschnittlichen Aktivität im Körper. Die maximale FDG-Aufnahme in einem Tumorherd kann dann über den maximalen tumoralen SUV (SUV_{max}) charakterisiert werden. Dies gibt an, wie metabolisch aktiv die aggressivste Tumorzellregion des Körpers ist. Damit sagt das SUV nichts über das Gesamtausmaß der tumorbefallenen Regionen aus. Dafür wird das gesamte metabolische Tumervolumen (MTV) gemessen, welches die Gesamtumorlast des Körpers quantifiziert. Als Kombination der volumetrischen und metabolischen Informationen kann die totale Läsionsglykolyse (TLG) berechnet werden. Dies ist das Produkt aus dem gesamten metabolischen Tumervolumen MTV und des mittleren tumoralen SUV ($MTV \times SUV_{mean}$) (31). MTV wird in ml oder cm^3 angegeben, SUV in g/ml, häufig auch dimensionslos (unter der Annahme, dass die Dichte des Körpers annähernd 1 g/ml beträgt (32)) und TLG in g.

1.4 Prognostische Relevanz der bildbasierten Biomarker

Das MTV, SUV_{max} und TLG wurden in zahlreichen Studien als unabhängige Prognoseparameter für das DLBCL bestätigt. Vor allem ein erhöhter MTV-Wert sei ein aussagekräftiger Prognosefaktor für ein kürzeres progressionsfreies Überleben (12,33–44). Baratto et al. 2021 beschreiben auch SUV_{max} und SUV_{mean} in der initialen FDG-PET-Bildgebung als prognostisch relevant (45). Es ist auch bekannt, dass das MTV mit allen einzelnen IPI-Faktoren außer dem Alter assoziiert ist und das MTV mit dem TTP (Zeit von Therapiebeginn bis zur Krankheitsprogression) korreliert (39). Obwohl das MTV ein guter Parameter zur Vorhersage des Krankheitsverlauf ist, wird es aktuell lediglich als Prognoseparameter und nicht zur Steuerung der Therapie genutzt (2).

Die prospektive Prüfung des MTV als prognostischen Parameter in der initialen FDG-PET/CT ist für die OPTIMAL>60-Studie geplant (35). In dieser Studie wird für Patienten über 60 Jahre in einem PET-gesteuerten Deeskalationskonzept geprüft, ob bei Patienten mit günstiger Prognose die Chemotherapie verkürzt werden kann bzw. bei Patienten mit ungünstiger Prognose auf die Strahlentherapie von Lymphomherden mit Restvitalität verzichtet werden kann (46).

Es ist noch nicht abschließend geklärt, welcher Schwellwert des MTV zur Risikostratifizierung von DLBCL-Patienten geeignet ist. Dies ist aber für eine prospektive Verwendung des MTV in der OPTIMAL>60-Studie erforderlich.

1.5 Ziel der Arbeit

Obwohl viele Patienten mit gutem Erfolg geheilt werden können, kommt es bei einem erheblichen Teil der Patienten (30% bis 50%) immer noch zu einem Behandlungsversagen (21,47). Das Ziel aktueller Forschung ist es, diese Patienten möglichst früh zu identifizieren, um die Therapie optimal anpassen zu können. Dafür ist es wichtig, weitere Marker zu finden, die Patienten charakterisieren, die von Beginn an von aggressiveren therapeutischen Ansätzen profitieren könnten (12,48).

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob auch die einmalige Messung des MTV, der TLG, des SUV_{max} und der Läsionsanzahl in der initialen PET/CT-Untersuchung vor Therapiebeginn prognostisch aussagekräftig in Bezug auf das PFS und OS ist. Das Ziel ist, jeweils einen Schwellenwert zu finden, der es erlaubt, die Patienten in zwei Gruppen mit günstiger und ungünstiger Prognose bezüglich des PFS und OS einzuteilen. Anschließend soll mithilfe einer multivariaten Analyse getestet werden,

welche der bildbasierten Biomarker ggf. in Kombination mit den in den IPI-Score einfließenden Risikofaktoren die beste prognostische Aussagekraft besitzen.

Dafür wurden in der vorliegenden Arbeit durch eine post-hoc-Analyse Schwellenwerte der bildbasierten Biomarker MTV, TLG, SUV_{max} und Läsionsanzahl ermittelt, die dann auch für die OPTIMAL>60-Studie verwendet werden können und in dieser prospektiv validiert werden können.

2 Methoden

2.1 Nachnutzung von Daten der CALGB50303- und CALGB580603-Studie

Die in der vorliegenden Arbeit genutzten PET/CT-Aufnahmen stammen aus der Bildgebungszusatzstudie CALGB 580603 bei Patienten mit DLBCL von Schöder et al. 2020 (49). In dieser Studie wurden initiale PET/CT-Aufnahmen vor Therapiebeginn, Interims-PET/CT-Aufnahmen während der Therapie und End-of-Treatment-PET/CTs am Ende der Therapie angefertigt. Für diese Arbeit wurden nur die initialen PET/CTs vor Therapiebeginn verwendet. Die klinischen Daten der anonymisierten Patienten stammen aus der Studie CALGB 50303 von Bartlett et al. 2019 (18).

In der CALGB 50303-Studie von Bartlett et al. wurden Patienten mit DLBCL kontrolliert randomisiert und zwei Gruppen zugeteilt. Es wurden die beiden Therapiearten R-CHOP und DA-EPOCH-R miteinander verglichen. R-CHOP ist die weiter oben bereits beschriebene aktuelle Standardtherapie, DA-EPOCH-R ist eine Kombinationstherapie aus Etoposid, Vincristin und Doxorubicin, die über 96 Stunden verabreicht werden, und Bolusdosen von Cyclophosphamid und oralem Prednison, ebenfalls durch Rituximab ergänzt. Die Dosen von Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid werden dabei in jedem Zyklus in Abhängigkeit der Neutrophilenzahl angepasst (50). In beiden Gruppen erhielten die Patienten sechs Zyklen der Chemotherapie, anschließend wurden die Ergebnisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Sicherheit (u.a. unerwünschte Nebenwirkungen) untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Therapie mit DA-EPOCH-R mit mehr unerwünschten Nebenwirkungen einherging und im Vergleich zu der Standardtherapie mit R-CHOP weder für das PFS noch OS signifikant bessere Ergebnisse lieferte (18).

Begleitend zu dieser Studie wurde eine freiwillige Bildgebungszusatzstudie durchgeführt (CALGB 580603), zu deren Teilnahme sich ein Teil der Patienten entschied. In der Studie wurde der Verlauf des SUV während der Therapie untersucht. Dazu wurde die Änderung des SUV in PET/CTs nach zwei Zyklen Chemotherapie (Interims-PET, iPET) und am Ende der Therapie (End-of-Treatment-PET, EoT-PET) gegenüber den Werten vor Therapiebeginn beurteilt und ein Zusammenhang mit dem PFS und dem OS untersucht. Dabei konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer SUV-Änderung im iPET von $\geq 66\%$ und einem längeren OS gezeigt werden ($p=0,02$) (49).

Für die Patienten der CALGB 50303-Studie existieren im The Cancer Imaging Archive (TCIA) sowohl klinische Daten mit Überlebensinformationen als auch die PET/CT-Bildserien der Patienten, die an der Bildgebungszusatzstudie teilgenommen haben.

Es wurde ein Antrag an das National Cancer Institut der USA gestellt, um diese Daten für die vorliegende Arbeit nutzen zu dürfen. Diese wurden mithilfe eines TCIA-Datensatzes zur Verfügung gestellt (51,52). Für die Durchführung der vorliegenden post-hoc-Analyse wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg eingeholt (Aktenzeichen 22-2815-104).

In die Hauptstudie CALGB 50303 wurden zunächst 524 Patienten aufgenommen. Diese wurden im Zeitraum zwischen 2005 und 2013 registriert, die Schließung der Datenbank erfolgte am 11. November 2017 (18).

In die Studie wurden Patienten mit einem unbehandelten DLBCL, einschließlich der morphologischen Varianten des zentroblastischen, immunoblastischen, T-Zell-/histiozytenreichen und anaplastischen DLBCL eingeschlossen. Es wurden ebenso Patienten mit primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und intravaskulär großzelligem B-Zell-Lymphom eingeschlossen. Die Diagnose wurde jeweils durch eine zentral organisierte pathologische Untersuchung gesichert. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen ein indolentes Lymphom im Knochenmark oder in einer Biopsie vorlag. Ebenso wurden Patienten mit einer Erkrankung des ZNS, sowie Patienten mit HIV ausgeschlossen. Vor dem Studieneinschluss war eine Bestrahlung nur in einem begrenzten Bereich erlaubt. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden war bei dringlich zu behandelnden Krankheitskomplikationen mit einer Dauer unter 10 Tagen erlaubt (18).

Weitere Voraussetzungen waren: Alter von mindestens 18 Jahren, Ann Arbor-Stadium II bis IV (oder PMBCL im Stadium I), ECOG-Leistungsstatus 0 bis 2, linksventrikuläre Ejektionsfraktion von über 45 %, absolute Neutrophilenzahl > 1.000/µl, Thrombozytenzahl > 100.000/µl, Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl und Bilirubin ≤ 2 mg/dl (18).

Für den Studieneinschluss war eine frische Tumorbiopsie erforderlich. Wenn kein frisches Gewebe verfügbar war, wurden gefärbte und ungefärbte Objektträger angefordert. Immunhistochemische Untersuchungen für die Expressionen von BCL-2 und MYC und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen (FISH) für MYC-, BCL2- und BCL6-Translokationen waren ursprünglich nicht geplant und wurden nur bei einigen Patienten mit verfügbarem Material durchgeführt (18).

Die Teilnehmer*innen mussten vor Studieneinschluss eine vom institutionellen Prüfungsausschuss genehmigte Einverständniserklärung gemäß den bundesstaatlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet haben. Die Datenerhebung wurde vom Alliance Statistics and Data Center durchgeführt. Die Datenqualität wurde durch die Überprüfung durch das Statistik- und Datenzentrum der Allianz und durch die Studienleitung gemäß den Richtlinien der Allianz gesichert (18). Zur Teilnahme an der klinischen Studie CALGB 50303 wurde von den Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung ausgefüllt, wobei die Patienten wählen konnten, ob sie auch an der Teilstudie zur Bildgebung CALGB 580603 teilnehmen möchten. Das bedeutet, dass eine FDG-PET/CT-Untersuchung zu Studienbeginn (30 Tage vor Therapiebeginn), nach dem zweiten Zyklus und am Ende der Behandlung angefertigt wurde (18,49). Zur Teilnahme an der Bildgebungsstudie stimmten 169 Patienten zu, von denen letztendlich 158 die Einschlusskriterien erfüllten (siehe Abbildung 1) (49). Im Rahmen von strengen Qualitätskontrollverfahren mussten die teilnehmenden Zentren PET-Bilddateien von zwei zufällig gewählten anonymisierten Patienten an das Kernlabor für Bildgebung schicken und die Ergebnisse einer PET von standardisierten Phantomen übermitteln. Anschließend wurden in den in Frage kommenden Zentren technische Fragen und Fragen zur Datenübertragung geklärt (18,49). Die PET/CT-Untersuchung der Patienten erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Es wurde darauf geachtet, dass der Plasmaglukosespiegel unter 200 mg/dl lag und die Patienten mindestens 4 h nüchtern waren. Anschließend wurden den Patienten 8-20 mCi (296-740 MBq) FDG i.v. verabreicht, 60-80 min später die PET/CTs angefertigt und mittels der üblichen PET-Algorithmen rekonstruiert (je nach Hersteller und PET/CT-Gerät OSEM, PSF, BLOB-OS-TF, PSF TOF, 3D IR oder VPHDS) (18,49).

2.2 Bildauswertung

In den auswertbaren 150 initialen FDG-PET/CTs von Patienten der Bildgebungszusatzstudie wurden das MTV, der SUV_{max}, die TLG und die Anzahl der Läsionen gemessen. Dazu wurde das Programm *Syngo.via (MM Oncology, Version VB60A)* der Firma Siemens Healthineers, München, verwendet.

Die Selektion der Läsionen erfolgte in Anlehnung an Schwellenwerte nach PERCIST (PET response criteria in solid tumors), die in anderen klinischen Studien als Standard dienen und sich nach aktuellen Erkenntnissen auch für nicht solide Tumoren wie das DLBCL eignen (53,54).

Für die Einstufung als ‚*Läsion*‘ muss der SUV_{max} des FDG-aufnehmenden Areal über dem Schwellenwert liegen, der durch $SUV_{PERCIST} = 1,5 \times SUV_{mean}^{Leber} + 2 \times SUV_{SD}^{Leber}$ festgelegt wird, wobei SUV_{mean}^{Leber} den mittleren SUV in einer 3 cm durchmessenden kugelförmigen Referenzregion in tumorfreier Leber und SUV_{SD}^{Leber} die Standardabweichung in dieser Referenzregion bezeichnen. Die Läsion wird an der Stelle abgegrenzt (konturiert), an der der SUV mindestens 41 % des SUV_{max} der jeweiligen Läsion beträgt (55). Es werden nur Läsionen mit einem Volumen von über 1 ml eingeschlossen. Das Programm („*Lesion Scout*“ in MM Oncology) markiert alle Bildbereiche, die FDG aufnehmen und den Selektionskriterien entsprechen, als Läsionen. Anschließend müssen Bereiche mit physiologischer FDG-Aufnahme händisch gelöscht werden. Dazu zählt z.B. das Gehirn, welches für seinen dauerhaften metabolischen Umsatz viele GLUT-Transporter besitzt und ständig Zuckerstoffwechsel betreibt. Weiterhin sind es die Nieren mit den ableitenden Harnwegen, durch die das FDG ausgeschieden wird. Im Mundraum ist v.a. bei vorhandenen Zahnimplantaten oft auch ein diffuses FDG-Signal zu erkennen. Dieses entsteht aufgrund von Artefakten in der CT-Komponente durch eine fehlerhafte Schwächungskorrektur bei der Bildrekonstruktion aufgrund des physikalischen Verhaltens des Implantatmaterials und wird dementsprechend auch von den Messungen ausgenommen. Auch im Darm, in der Leber und der Milz sowie im Myokard können physiologische FDG-Anreicherungen zu erkennen sein. Dem gegenüber stehen FDG-anreichernde Lymphknoten oder Herde in Organen mit auffälligem Korrelat in der CT. Diese werden für die Messung belassen.

Auffällige Herde, die vom Programm nicht automatisch erkannt wurden, werden händisch mit dem Programmtool „RECIST VOI/Isokontur“ markiert. Dabei wird kontrolliert, ob der SUV_{max} der markierten Läsion über dem PERCIST-Schwellenwert liegt und das Volumen größer als 1 ml ist. Wenn dies erfüllt ist, wird die Läsion hinzugefügt. Dabei wird darauf geachtet, dass sich Läsionen nicht überschneiden und somit doppelt gezählt werden und dass jede Läsion einzeln markiert wird, damit sich durch die 41 %-Konturierung keine Verfälschungen ergeben.

Da das Programm nur maximal 50 Läsionen automatisch markieren kann, muss bei Patienten, die mehr als 50 Läsionen haben, der Rest händisch markiert werden.

Trotz der Bemühungen zur Standardisierung der PET/CT Aufnahmen ergaben sich bei einzelnen Datensätzen Abweichungen in der Datenerhebung oder Skalierung, die folgendermaßen korrigiert wurden:

Ein Problem stellen für das verwendete Auswerteprogramm Bilddaten fremder Hersteller von PET/CT-Scannern dar, bei denen die SUV-Skalierung bereits in der Einheit „g/l“ im DICOM-Format vorliegt. Bei diesen Bildern funktioniert der Läsions-Scout, der die Läsionen automatisch auswählt und konturiert, nicht. Die Leber- und Blutpool-Referenzbereiche können aber manuell gesetzt werden. Anschließend werden die Läsionen ebenfalls alle manuell markiert und es werden diejenigen ausgewählt, bei denen das SUV_{max} über dem PERCIST-Schwellwert liegt und die größer als 1 ml sind. Dabei muss darauf geachtet werden, dass nahe aneinander liegende Läsionen möglichst einzeln markiert werden, damit sich die Konturierungsgrenze von 41 % nur auf das SUV_{max} der jeweiligen Läsion bezieht. Ansonsten könnte das Volumen unterschätzt werden, wenn sich die Konturierungsgrenze einer stärker anreichenden Läsion auf das SUV_{max} einer benachbarten Läsion beziehen würde, die eine sehr viel niedrigere Anreicherung besitzt.

Bei drei Patienten lagen mehrere PET/CTs zu verschiedenen Körperbereichen vor: Bei zwei Patienten wurden getrennte Scans der Kopf-Hals-Region und des Körperstammes aufgenommen. Bei einem Patienten lagen getrennte Scans von unteren Extremitäten und restlichem Körper vor. Hierbei wurde zunächst der Läsions-Scout in der PET, die die Leber und die Aorta enthält, angewendet und die PET/CT wie oben beschrieben standardmäßig analysiert. Anschließend wurde der andere Scan analysiert, wobei die auffälligen Läsionsorte mittels der Programmoption ‚RECIST VOI/Isokontur‘ manuell markiert wurden. Diese wurden dann zur Gesamtmessung hinzugezählt, sofern das SUV_{max} über dem PERCIST-Schwellwert lag und das Läsionsvolumen über 1 ml betrug. Die MTV- und TLG-Werte der zwei Bereiche wurden anschließend zusammengezählt, sodass die Werte mit denen der anderen Patienten vergleichbar wurden.

Bei fünf Bildserien waren die PET-Aufnahmen in Bq/ml skaliert und die SUV-Skalierung im verwendeten Auswerteprogramm für die Datenformate der fremden PET/CT-Gerätehersteller nicht möglich, sodass hier ebenso der Läsions-Scout nicht funktionierte und die Läsionen per Hand markiert werden mussten. Da das MTV unabhängig von der SUV-Skalierung in $cm^3(=ml)$ angegeben ist, kann dies ohne Umrechnung verwendet werden. Die anderen Werte wie TLG ($= MTV \times SUV_{mean}$), die Referenzregion-Werte oder SUV_{max} mussten umgerechnet werden. Dies erfolgt durch die Darstellung der PET/CTs in einem anderen Programm, in dem die PET/CTs SUV-skaliert sind (56). Dort wird SUV_{max} gemessen und mithilfe dieses Wertes kann eine

Konstante gebildet werden, mit dem die zueinander direkt proportionalen Einheiten (SUV und Bq/ml) umgerechnet werden können.

Bei einem PET/CT liegen zwei Ganzkörper-PET-Aufnahmen vor, eine Originalversion mit einer Pixelauflösung von 128x128, und eine zweite mit einer Auflösung von 512x512. In diesem Fall wurde die Originalaufnahme mit der 128x128-Auflösung ausgewertet.

Neben dem MTV und TLG wurden auch weitere Ergebnisparameter zu den PET/CTs notiert, dazu zählt das anonymisierte PET/CT-Aufnahmedatum (jeweils zur Anonymisierung datiert auf die Jahre 1959 oder 1960), die injizierte Menge an FDG in MBq und die Bildgebungsverzögerungszeit (Zeit zwischen der Injektion des FDGs und der PET/CT-Aufnahme). Ebenso wurden technische Daten zur PET/CT, wie der Hersteller und das Modell des Aufnahmegerätes, die Rekonstruktionsmethode, die Pixeldimension, die Pixelgröße und die Schichtdicke, notiert. Weiterhin wird von den Leber- und Blutpool-Referenzregionen jeweils das SUV_{mean} , die Standardabweichung des SUV innerhalb der Markierung und das SUV_{max} dokumentiert. Bei der Leber-Referenzregion wird auch der vom Programm berechnete PERCIST-Wert notiert. Außerdem wird die Anzahl der Läsionen (ROIs), das höchste SUV_{max} der Läsionen, sowie das Datum der Auswertung und die dafür benötigte Zeit dokumentiert.

2.3 Statistik

Das Ziel war, die optimalen Schwellenwerte der bildbasierten Biomarker mit der besten Trennschärfe bei der Risikostratifizierung für das PFS und OS zu finden. Diese sollen zukünftig ermöglichen, Patienten anhand ihrer Prognose in Gruppen zu teilen.

Klinische Daten und Informationen zum Verlauf der Patienten standen über die Datenbereitstellung des National Cancer Institute (USA) zur Verfügung. Da der Datensatz der CALGB 50303-Studie keine explizite Information über die Teilnahme an der Bildgebungsstudie CALGB 580603 enthielt, wurde über das Vorliegen von Bilddaten zu den Fällen auf die Zugehörigkeit zur Substudie geschlossen.

Für die Analysen der prognostischen Aussagekraft der bildbasierten Biomarker wurden die Patienten zunächst anhand der MTV-Werte dichotomisiert, d.h. in zwei Gruppen mit Werten unter- oder oberhalb des jeweiligen Schwellenwertes, geteilt. Die Studienpopulation wurde anhand des MTV zunächst in 25 ml-Schritten zwischen den Werten 25 und 1000 dichotomisiert, anschließend wurde jeweils der Log-Rank-Test in Bezug auf das PFS durchgeführt. Für höhere Genauigkeit wurde im Bereich der Schwellenwerte, die sich als signifikant erwiesen ($p < 0,05$), nochmals in 2 ml-Schritten

dichotomisiert. Anschließend wurde die für den mittleren Wert des Bereichs mit der größten Signifikanz eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Es wurde die gleiche Technik auf das Gesamtüberleben angewandt.

Für die Untersuchung hinsichtlich eines TLG-Schwellenwertes wurde erst von 250 g bis 10.000 g in 250er Schritten dichotomisiert. Um den Trennwert mit dem kleinsten p-Wert herum wurde nochmals in 25er Schritten dichotomisiert.

Bei der Untersuchung hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde ebenfalls im Bereich von 250 g bis 10.000 g in 250er-Schritten dichotomisiert und anschließend jeweils Log-Rank-Tests durchgeführt. Im signifikanten Bereich wurde nochmal in 25er-Schritten dichotomisiert.

Bei der Anzahl von Läsionen wurde im Bereich von 1 bis 66 in Einer-Schritten dichotomisiert, bei SUV_{max} zwischen 5 g/ml und 80 g/ml ebenfalls in Einer-Schritten, um den Trennwert mit dem kleinsten p-Wert herum wurde nochmal in 0,1-Schritten dichotomisiert. Es wurden ebenfalls jeweils Log-Rank-Tests in Bezug auf das PFS und das OS durchgeführt, um den optimalen Trennwert zu finden.

Ebenfalls wurden Log-Rank-Tests für den IPI-Score durchgeführt, wobei eine Einteilung in zwei Gruppen mit Patienten mit einem IPI von 0-2 und 3-5 vorgenommen wurde. Da für 7 Patienten die Angabe bezüglich des IPI-Scores fehlte, wurde dieser Test nur mit 143 Patienten durchgeführt.

Weiterhin wurden auch separate Log-Rank-Tests für die den IPI-Score zusammensetzenden Variablen, also LDH-Erhöhung (ja vs. nein), Ann Arbor-Stadium (I-II vs. III-IV), extranodale Manifestation (0-1 vs. ≥ 2), ECOG-Leistungsstatus (0-1 vs. ≥ 2) sowie Alter bis 60 und über 60 Jahre.

Der Test auf Unterschiede im Überleben von Patienten bis 60 Jahren und ab 61 Jahren ist auch für die Verwendung der Ergebnisse für die OPTIMAL>60-Studie relevant. In diese werden nur Patienten mit einem Alter über 60 Jahren eingeschlossen. Insofern in der vorliegenden Patientengruppe keine Unterschiede bezüglich des Überlebens in beiden Altersgruppen bestehen, können die Ergebnisse für die OPTIMAL>60 Studie verwendet werden.

Mit den ausgewählten Variablen wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Hierbei wurden neben den in der univariaten Analyse signifikanten Variablen auch einige Variablen berücksichtigt, konkret LDH und der IPI-Score, die dort zwar keine statistische Signifikanz erreichten, aber etablierte Prognosefaktoren sind. Der Einschluss erfolgte, da univariate Analysen lediglich den isolierten Zusammenhang

einer einzelnen Variable mit dem Outcome abbilden, während in multivariaten Modellen potenzielle kombinierte Einflüsse betrachtet werden. Auf diese Weise können auch Variablen, die univariat nicht signifikant erscheinen, in Kombination einen Effekt zeigen oder als relevante Confounder wirken.

Es sollte außerdem eine Überschneidung zwischen den Variablen vermieden werden, um keine Variablen zu kombinieren, die bereits miteinander korrelieren. Dafür wurde zuvor mithilfe des Spearman-Rangkorrelationstests überprüft, in welchem Ausmaß die einzelnen Variablen miteinander korrelieren. Der dabei ermittelte Korrelationskoeffizient rho gibt die Stärke und Richtung des Zusammenhangs an und kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Werte nahe 0 deuten auf keinen oder nur einen sehr schwachen Zusammenhang hin, während Werte in der Nähe zum Wert -1 oder $+1$ auf eine starke Korrelation hinweisen. Zur Einordnung wurde folgende Abstufung herangezogen: ein rho-Wert mit einem Betrag von $< 0,3$ gilt als schwach, ein Betrag zwischen $0,3$ und $0,5$ als moderat und Betrag von $\geq 0,5$ als stark. Nur Variablen, für die sich ein rho-Wert $< 0,3$ ergab, wurden gemeinsam in die Cox-Regression aufgenommen. Für die Analyse mussten die Variablen jeweils dichotomisiert werden. Dies erfolgte für die LDH in die zwei Gruppen ‚LDH im Normbereich‘ und ‚LDH erhöht‘ und für die Einteilung nach dem IPI-Score wurde in die Gruppen ‚IPI 0-2‘ und ‚IPI 3-5‘ dichotomisiert. Bei den bildbasierten Parametern MTV, SUV_{max} und Läsionsanzahl wurden jeweils die dichotomisierten Variablen mit den signifikantesten Trennwerten verwendet, die durch die Log Rank Tests bestimmt wurden (siehe univariate Analyse). Da für 7 Patienten die Angaben zum IPI-Score fehlten, wurde die Analyse nur mit 143 Patienten durchgeführt. Es wurde jeweils eine Cox-Regression für PFS und für OS durchgeführt.

Die Cox-Regressionen wurden nach einem schrittweisen Ausschlussverfahren („stepwise backward elimination“) durchgeführt. Dabei wurden alle zuvor ausgewählten Variablen zunächst gemeinsam in das jeweilige Modell aufgenommen. Anschließend erfolgte eine schrittweise Entfernung der einzelnen Variablen basierend auf ihrem Signifikanzniveau. Variablen mit einem p-Wert $\geq 0,1$ wurden ausgeschlossen, bis nur noch Variablen im Modell verblieben, die einen Beitrag unterhalb dieser Schwelle aufwiesen. Dieses Vorgehen ermöglicht die Identifikation derjenigen Variablen, die den stärksten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. das Gesamtüberleben (OS) ausüben.

Zur weiteren Analyse wurden die Variablen MTV und SUV_{max} bei jeweils deren Median dichotomisiert und es wurde daraus eine kombinierte Gruppierungsvariable mit drei Kategorien gebildet. Gruppe 1 umfasste Patienten mit einem MTV <199 ml und gleichzeitig einem SUV ≥25 g/ml, Gruppe 2 Patienten mit einem MTV ≥199 ml und einem SUV <25 g/ml. Gruppe 3 umfasste Patienten mit entweder beiden niedrigen Werten (MTV <199 ml und SUV <25 g/ml) oder beiden hohen Werten (MTV ≥199 ml und SUV ≥25 g/ml). Für diese drei Gruppen wurden Kaplan-Meier-Analysen für das PFS und OS durchgeführt mit Log-Rank-Tests zum Vergleich der Überlebenskurven.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv – Demografische Angaben

In die retrospektive Analyse wurden 150 Patienten von den insgesamt 524 Teilnehmer*innen der Hauptstudie CALGB 50303 eingeschlossen. Die Kohortendefinitionen und die jeweiligen Gründe für den Nichteinschluss von Patienten sind in einem CONSORT-Diagramm dargestellt (Abbildung 1).

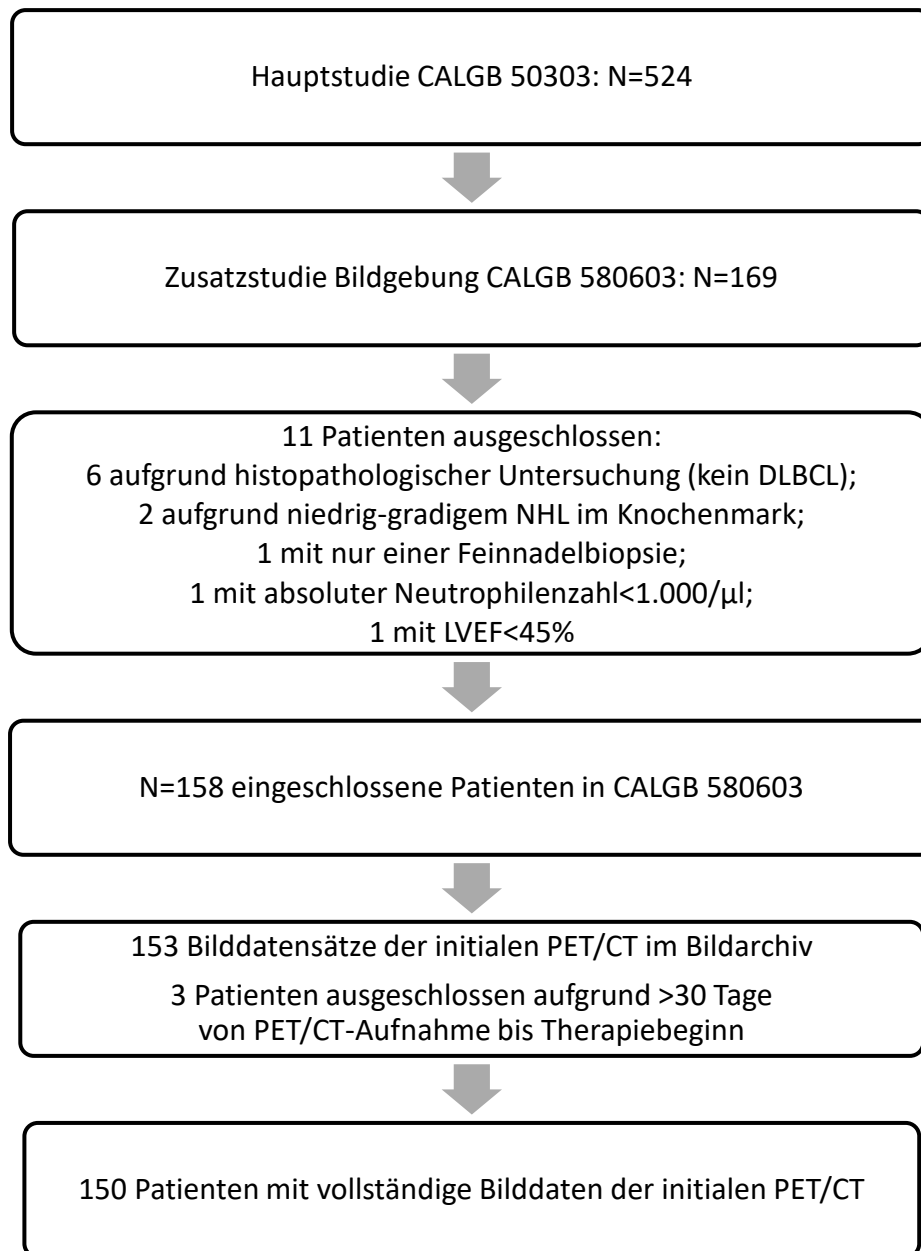


Abbildung 1: Consort-Diagramm (18,49)

Die demographischen und klinischen Daten der Studienteilnehmer finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Charakteristika des analysierbaren Patientenkollektivs (150 Patienten), prozentuale Anteile beziehen sich auf die für die Analyse verfügbaren Werte

Alter	
Fehlende Angabe	4
Mittelwert	56,2 Jahre
Standardabweichung	13,7 Jahre
Bereich	20-82 Jahre
>60 Jahre	61 (40,7%)
Geschlecht	
männlich	82 (64,7%)
weiblich	68 (45,3%)
ECOG-Leistungsstatus	
0	63 (42%)
1	69 (46%)
2	18 (12%)
Extranodaler Befall	
Fehlende Angabe	1
Ja	48 (32,2%)
Nein	101 (63,8%)
Ann-Arbor-Stadium	
Fehlende Angabe	5
I	3 (2,0%)
II	29 (19,5%)
III	42 (28,2%)
IV	72 (48,0%)
IPI-Score	
Fehlende Angabe	7
0	8 (5,6%)
1	34 (23,8%)
2	46 (32,2%)
3	38 (26,6%)
4	12 (8,4%)
5	5 (3,5%)
Therapieart	
R-CHOP	76 (50,7%)
DA-EPOCH-R	74 (49,3%)

3.2 Bildbasierte Biomarker

In Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 ist die Häufigkeitsverteilung von MTV, TLG und SUV_{max} deskriptiv dargestellt. MTV hat einen Mittelwert von 320 ml, Median 199 ml, Standardabweichung 367,83, Minimum 4,24 ml, Maximum 2135,76 ml. TLG hat einen Mittelwert von 4105,46 g, Median 2707,24 g, SD 5306,91 g, Minimum 32,80 g, Maximum 44229,00 g. SUV_{max} hat einen Mittelwert von Mittelwert 26,14 g/ml, Median 24,30 g/ml, SD 12,99 g/ml, Minimum 2,05 g/ml, Maximum 77,21 g/ml.

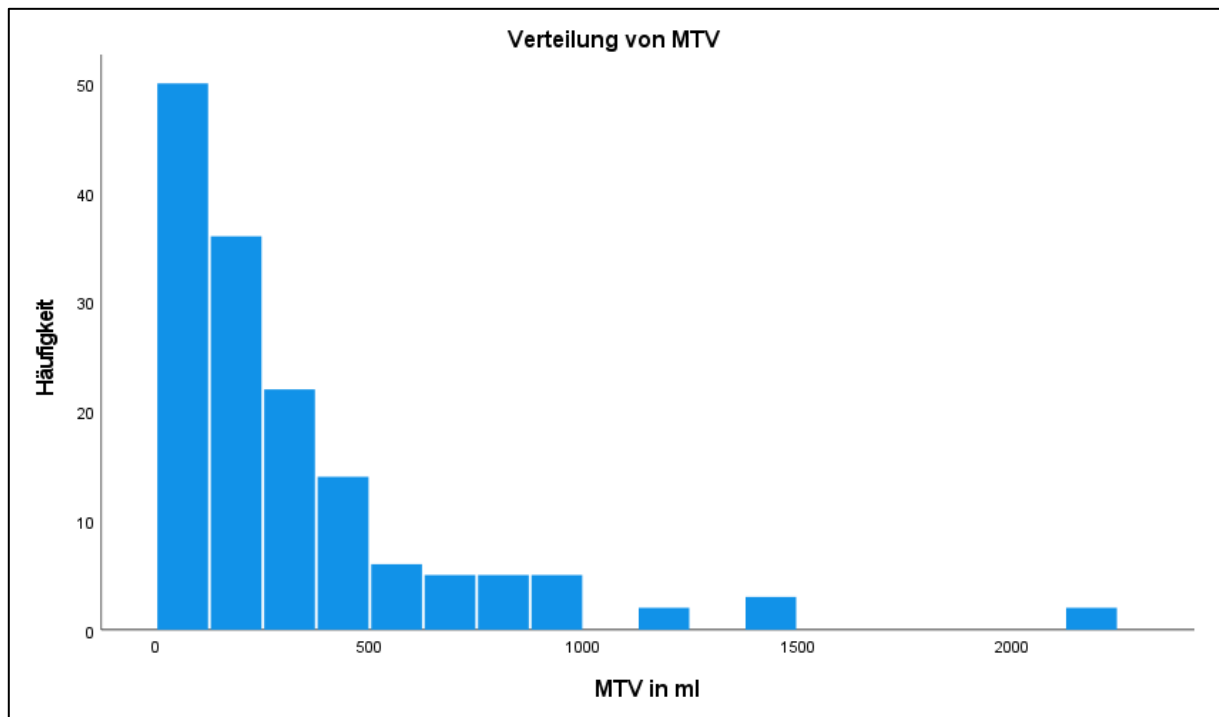


Abbildung 2: Verteilung der MTV-Werte in den 150 vorliegenden FDG-PET/CTs

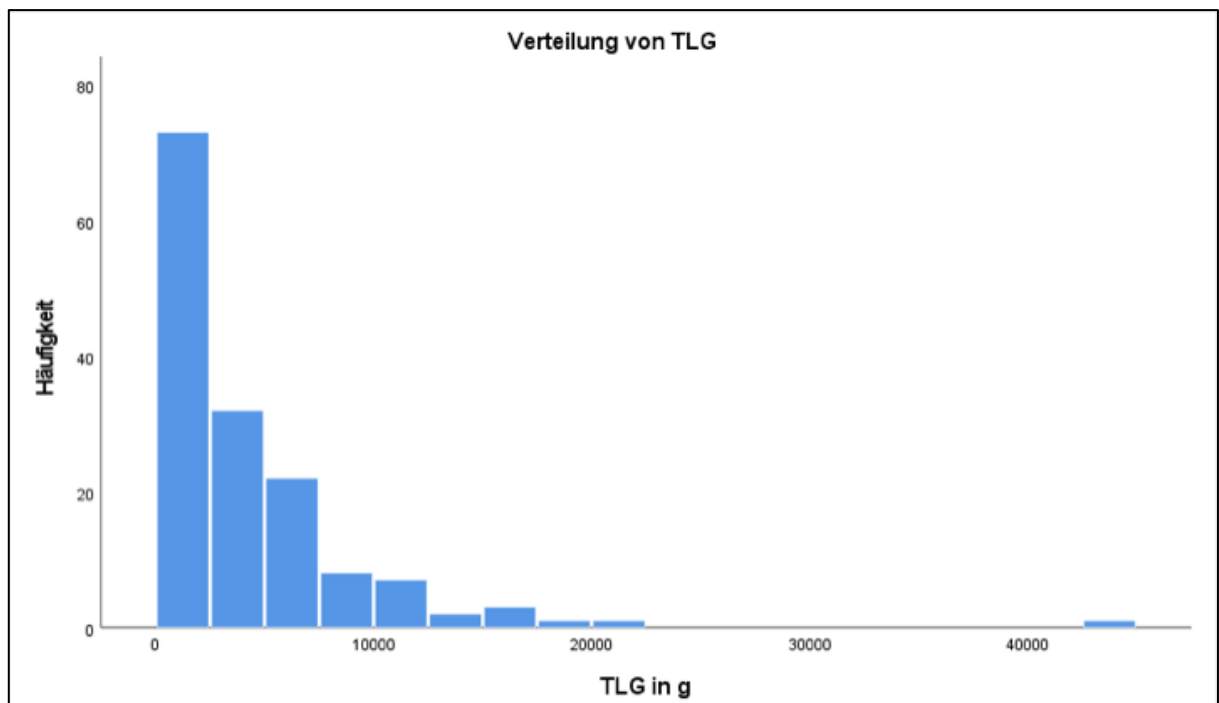


Abbildung 3: Verteilung der TLG-Werte in den 150 vorliegenden FDG-PET/CTs

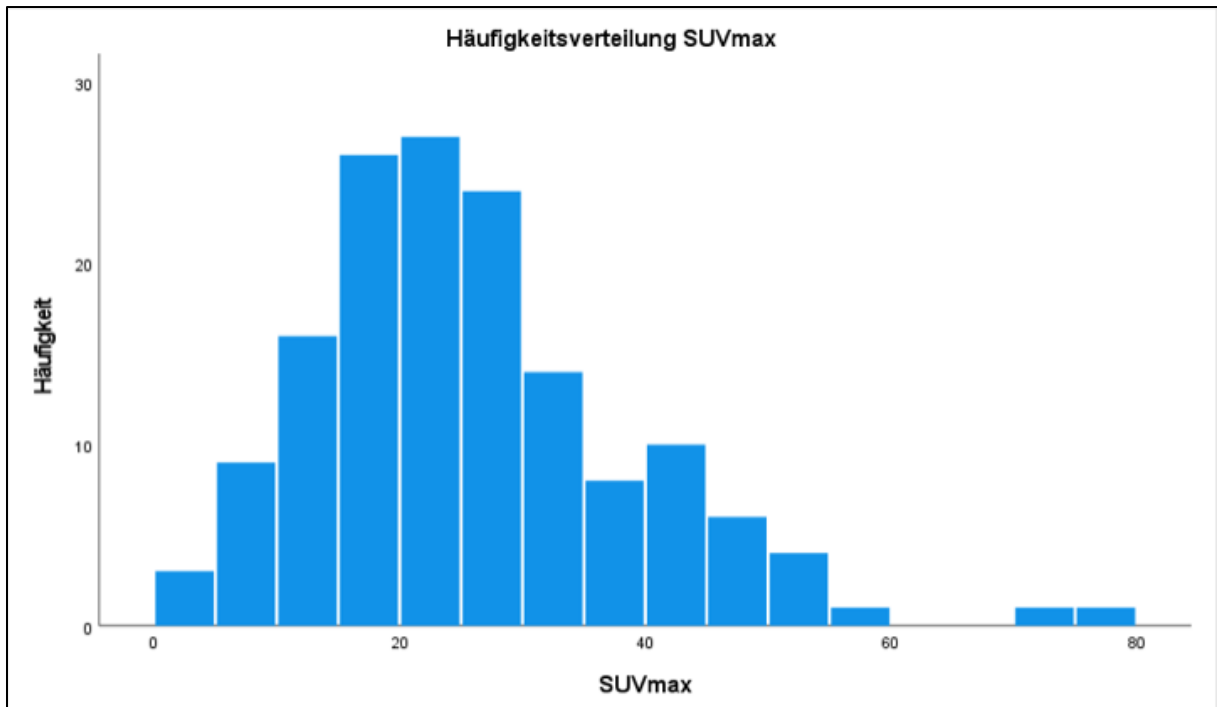


Abbildung 4: Verteilung der SUVmax-Werte in den 150 vorliegenden FDG-PET/CTs

3.3 Überlebensanalyse

Die mediane Nachbeobachtungszeit im Patientenkollektiv betrug 5,2 Jahre (Abbildung 5).

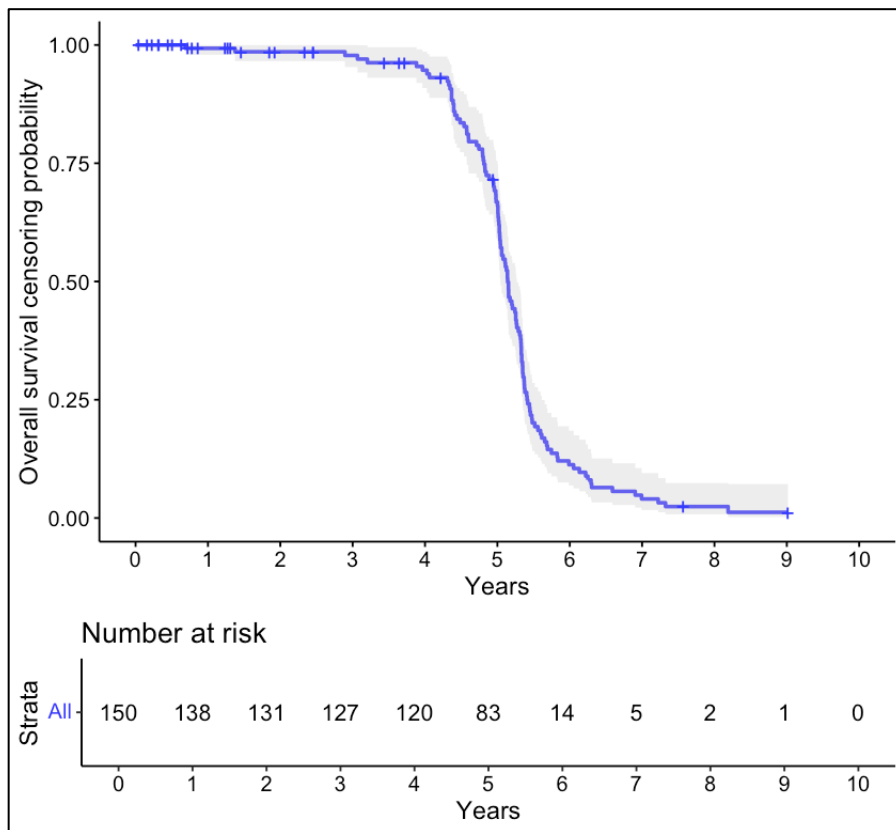


Abbildung 5: Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs

Das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben (2y-PFS) betrug 81,3 % mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 75,2 %-87,8 %, der Anteil an zensierten Patienten betrug 71,3 %. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben (2y-OS) betrug 88,6 % mit einem 95%-KI von 83,7 %-93,9 %. Der Anteil an zensierten Patienten betrug 82,0 %. Die Überlebenskurven für das PFS und OS des gesamten untersuchten Patientenkollektivs sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

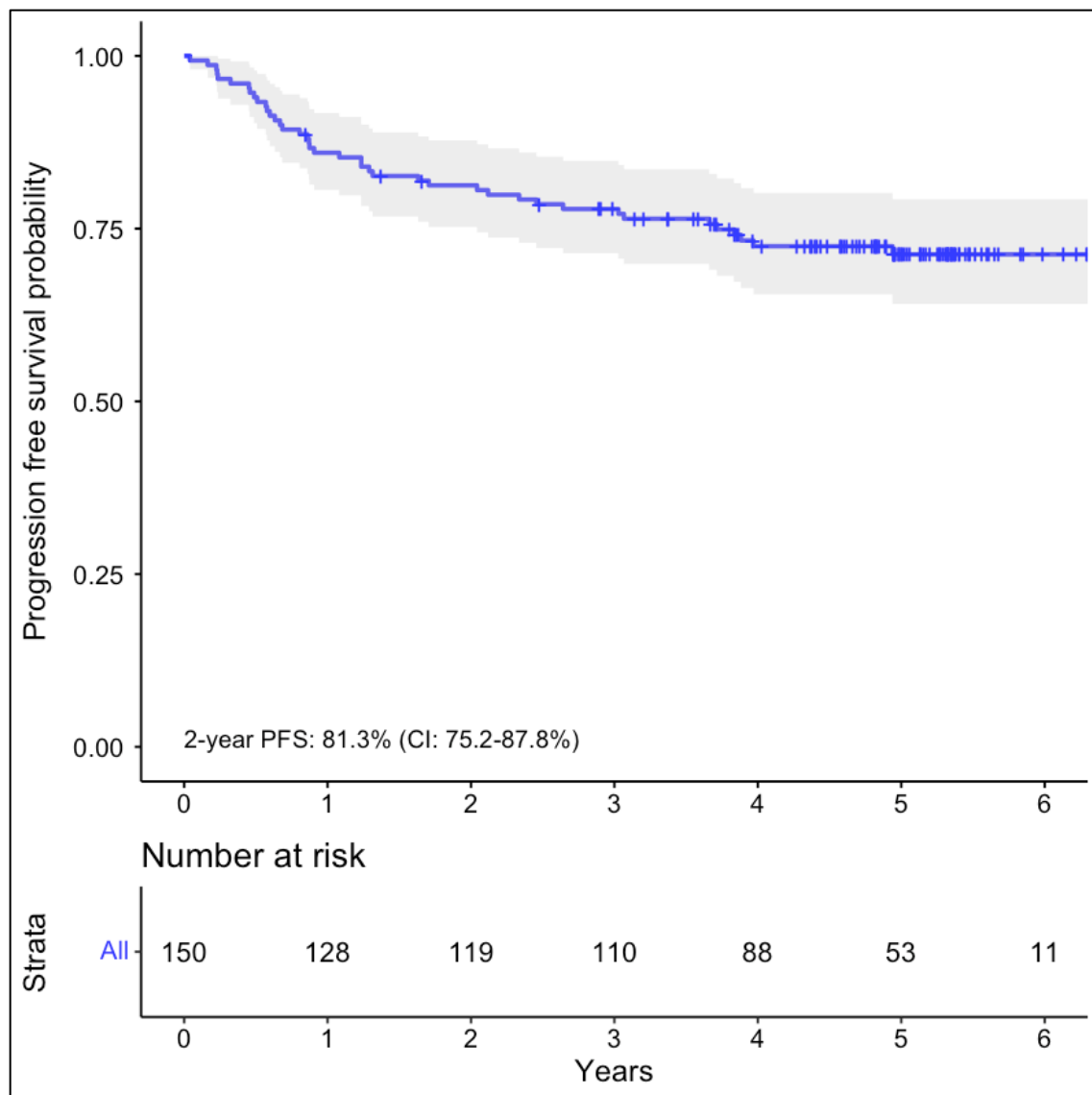


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS des gesamten Patientenkollektivs (n=150)

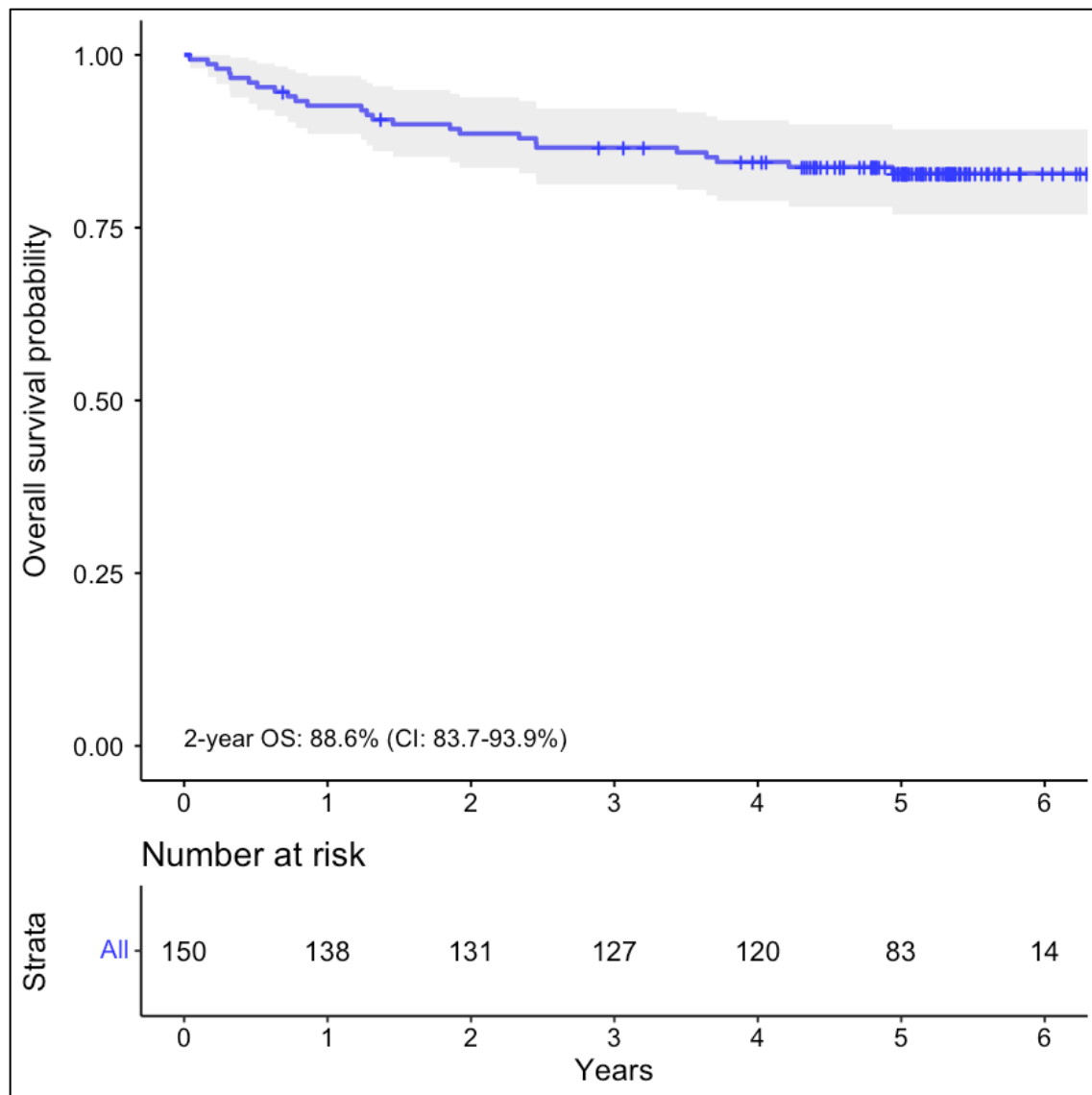


Abbildung 7: OS des gesamten Patientenkollektivs (n=150)

Wie in der Hauptstudie (18) und auch der Bildgebungszusatzstudie (49) konnten auch in dem von uns untersuchtem Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede im PFS ($p=0,548$) oder OS ($p=0,475$) abhängig von der Therapieart (R-CHOP oder DA-EPOCH-R) festgestellt werden (Abbildung 8, Abbildung 9). Somit konnten alle Analysen mit dem gesamten Patientenkollektiv durchgeführt werden, ohne zwischen den verschiedenen Therapiearten unterscheiden zu müssen.

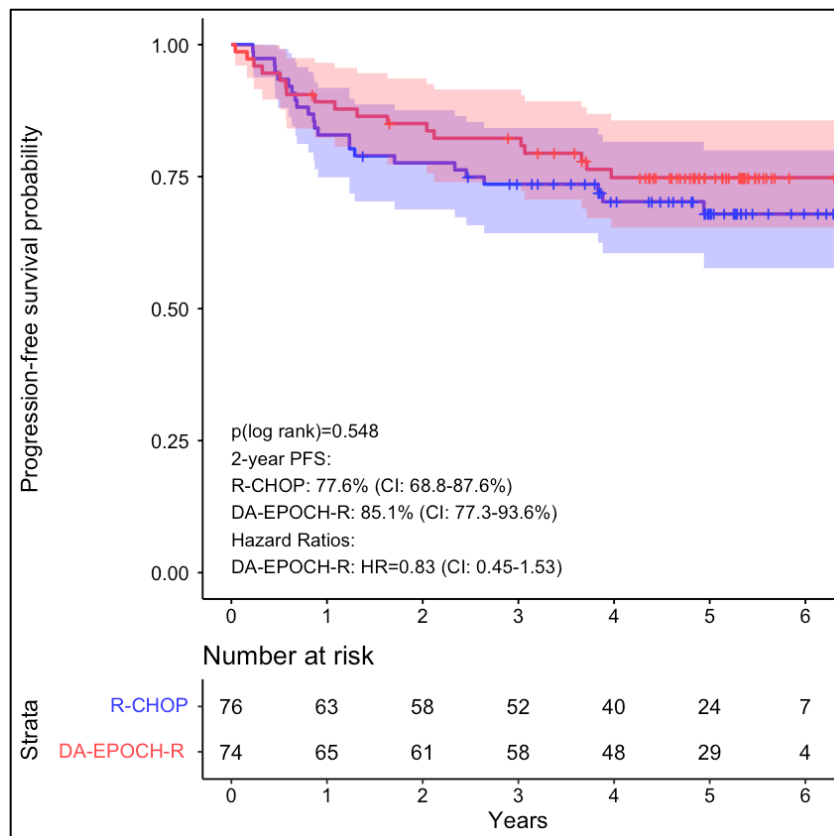


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf progressionsfreies Überleben – es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiearten im zur Analyse verwendeten Patientenkollektiv (n=150) festgestellt werden (p=0,548)

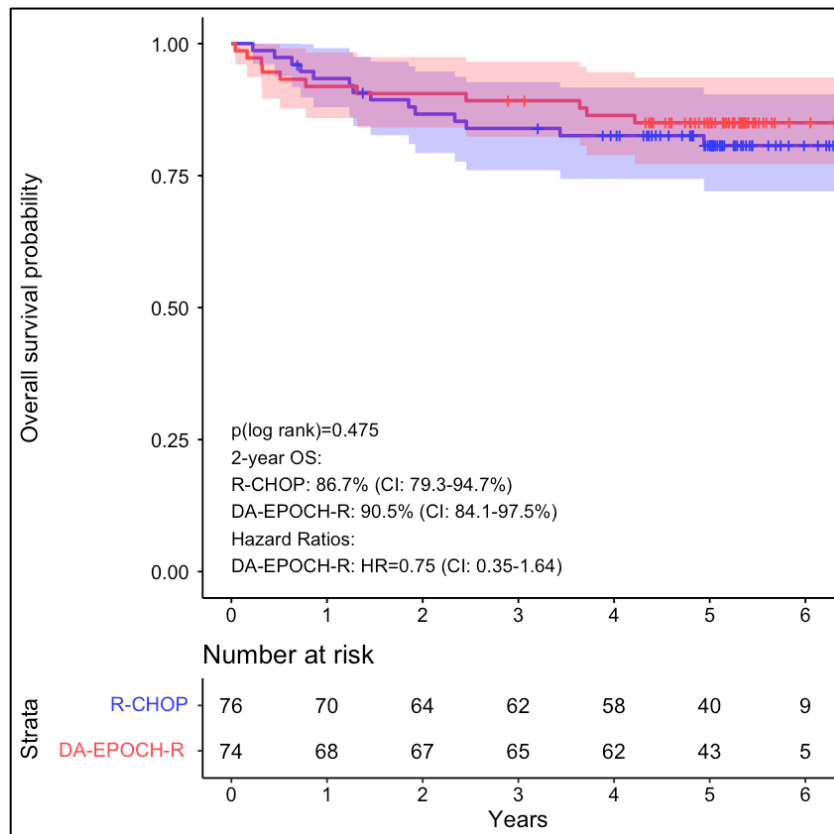


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf Gesamtüberleben – es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiearten im zur Analyse verwendeten Patientenkollektiv (n=150) festgestellt werden (p=0,475)

3.4 Prognosefaktoren: Univariate Analyse

3.4.1 Überlebensanalyse anhand bildbasierter Biomarker

Die Patienten wurden anhand von Schwellenwerten für MTV, TLG, SUV_{max} und Läsionsanzahl dichotomisiert und es wurden jeweils Kaplan-Meier-Kurven bei dem Schwellenwert mit der besten Trennschärfe erstellt.

3.4.1.1 MTV-Schwellenwerte für das PFS und OS

In Bezug auf das PFS waren bei der Untersuchung des MTV die Ergebnisse zwischen den Schwellenwerten von 234 ml bis 260 ml hochsignifikant ($p < 0,01$). Die höchste Signifikanz ($p = 0,002$) ergab sich bei Schwellenwerten zwischen 250 ml und 258 ml. Die errechneten Signifikanzwerte (p-Werte), die sich bei den Gruppeneinteilungen bei den verschiedenen Schwellenwerten ergaben, wurden in einem Diagramm dargestellt (Abbildung 10). Die Kaplan-Meier-Kurve wurde für den mittleren Wert des Bereiches mit der höchsten Trennschärfe erstellt (MTV < 255 ml vs. MTV $\geq$ 255 ml) (Abbildung 11). Dabei lagen 86 der 150 Patienten, also 57,3 %, unter dem Schwellenwert und 64, also 42,7 %, darauf oder darüber. Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe < 255 ml lag bei 87,1 % (95%-KI 80,3-94,5 %) während es in der Gruppe $\geq$ 255 ml bei 73,4 % (95%-KI 63,5-85,1 %) lag. Das Risiko für eine Progression war in der Gruppe mit einem MTV $\geq$ 255 ml 2,66 Mal höher (Hazard Ratio von 2,66; 95%-KI 1,41-5,02).

In Bezug auf das OS wurde festgestellt, dass sich erst bei sehr hohen MTV-Werten von über 600 ml signifikante Unterschiede im Überleben ergaben. (signifikanter Bereich bei Trennwerten von 600-900 ml, Abbildung 12). Die höchste Signifikanz ($p < 0,001$) ergab sich bei Schwellenwerten von 800-900 ml, wobei es hier nur noch 13 (bei > 825 ml nur noch 12) Patienten mit 6 erfassten Todesfällen gab. Die Kaplan-Meier-Kurve wurde mit dem mittleren Schwellenwert dieses Bereiches (850 ml) erstellt (Abbildung 13). Das 2-Jahres-OS in der Gruppe < 850 ml lag bei 91,3 % (95%-KI 86,7-96,1 %) während es in der Gruppe $\geq$ 850 ml bei 58,3 % (95%-KI 36,2-94,1 %) lag. Die Hazard Ratio (HR) der Gruppe $\geq$ 850 ml gegenüber der Gruppe < 850 ml lag bei 4,75 (95%-KI 1,89-11,91).

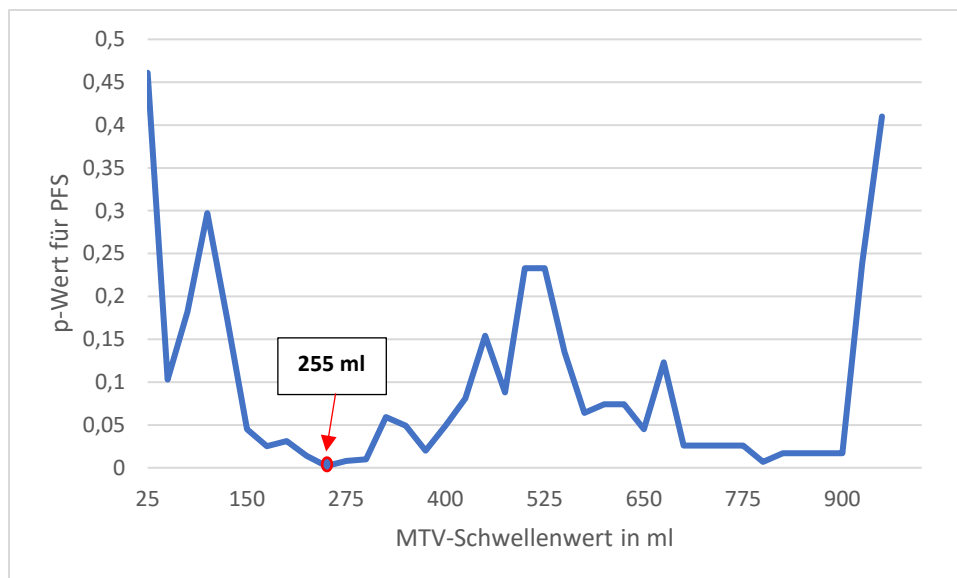


Abbildung 10: Signifikanz (p-Wert) des unterschiedlichen PFS (progressionsfreien Überlebens) in der Gruppenteilung in Abhängigkeit vom MTV-Schwellenwert, bei dem die Gruppe getrennt wurde. Rot: verwendeter Schwellenwert (255 ml)

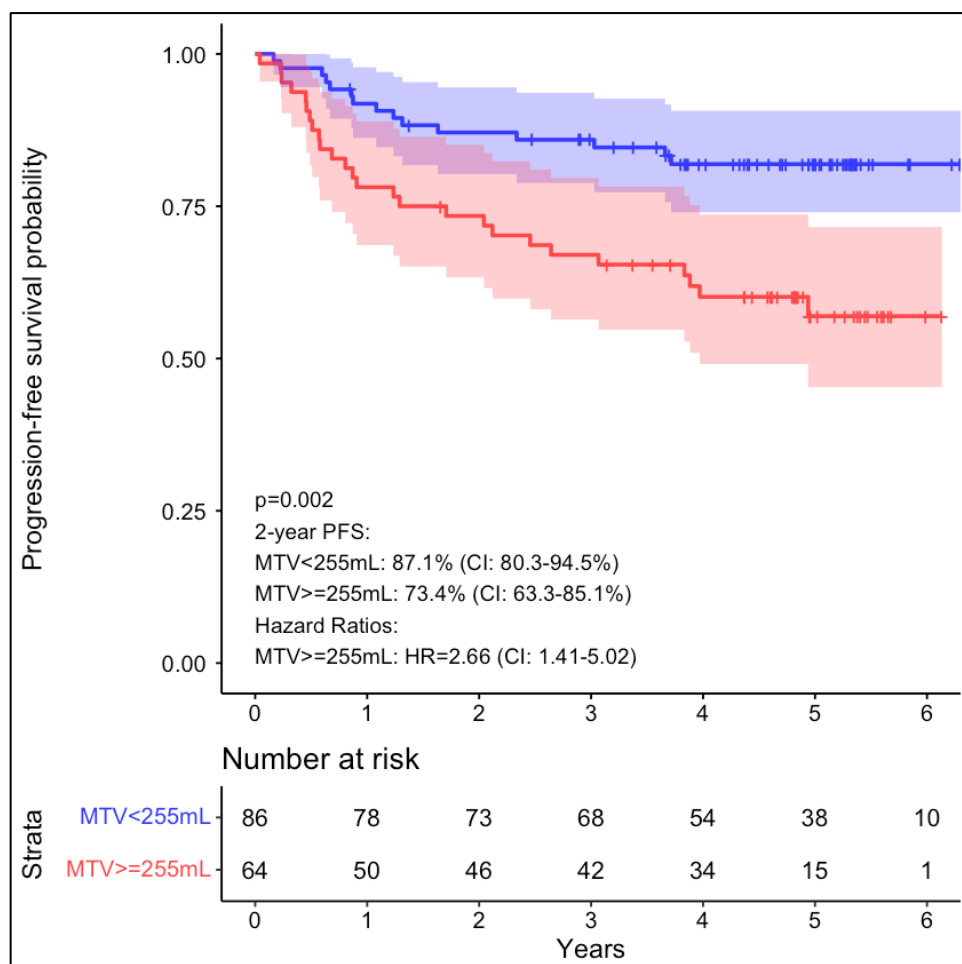


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf progressionsfreies Überleben - die Patienten wurden in zwei Gruppen (MTV<255 ml vs. MTV≥255 ml) geteilt. Die Patienten mit einem MTV<255 ml hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (p=0,002, HR 2,66)

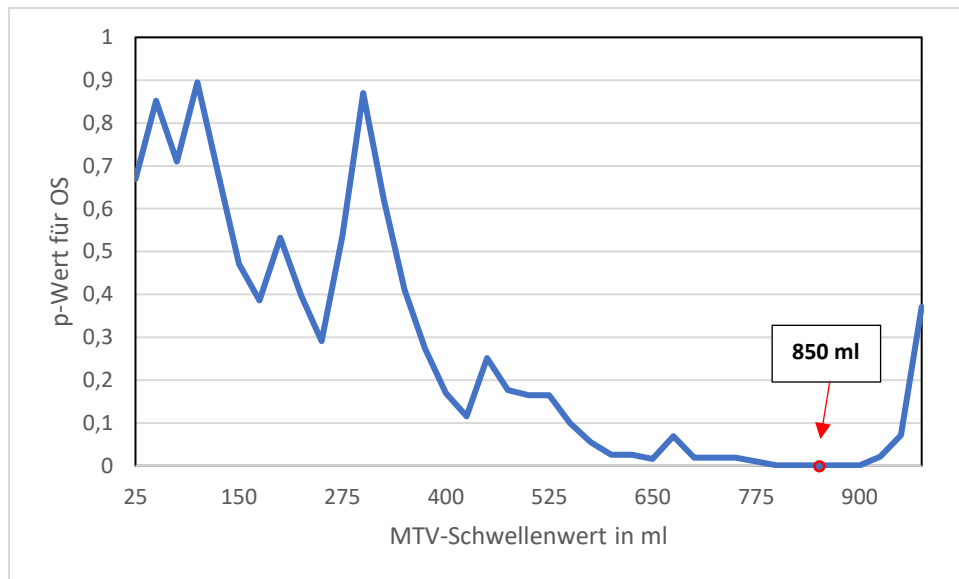


Abbildung 12: Signifikanz (p-Wert) des unterschiedlichen Gesamtüberlebens (OS) in der Gruppenteilung in Abhängigkeit vom MTV-Schwellenwert, bei dem die Gruppe getrennt wurde. Rot: verwendeter Schwellenwert (850 ml)

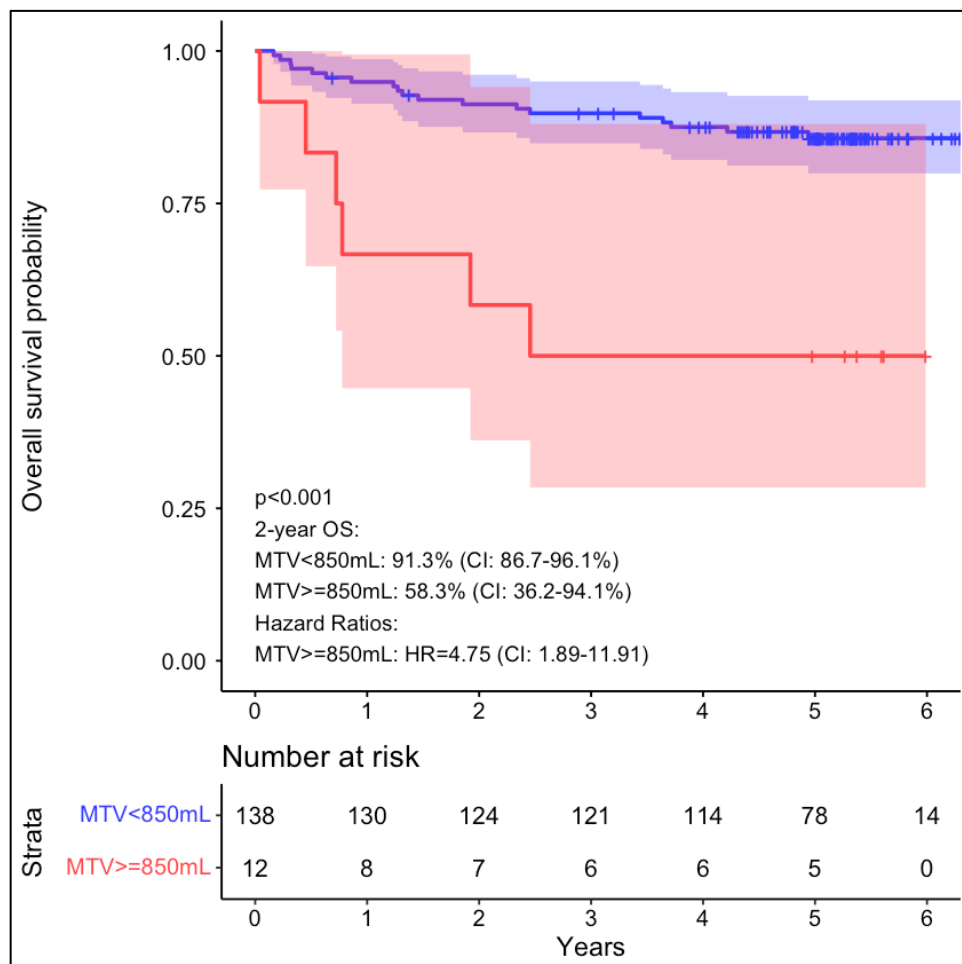


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf Gesamtüberleben - die Patienten wurden in zwei Gruppen (MTV < 850 ml vs. MTV ≥ 850 ml) geteilt. Die Patienten mit einem MTV < 850 ml hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p < 0,001$, HR 4,75).

3.4.1.2 TLG-Schwellenwerte für das PFS und OS

Bei der ersten Untersuchung des TLG-Trennwertes in 250 g-Schritten wurde in Bezug auf das PFS bei einer Trennung bei 500 g der kleinste p-Wert erreicht. Anschließend wurde nochmals von 300 g bis 900 g in 25er Schritten dichotomisiert, wobei aber kein signifikanter p-Wert $<0,05$ gefunden werden konnte. Der kleinste p-Wert von 0,059 ergab sich bei einem TLG-Trennwert von 525 g (Abbildung 14 und Abbildung 15). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <525 g lag bei 90,4 % (95%-KI 80,7-100 %) während es in der Gruppe ≥ 525 g bei 78,8 % (95%-KI 71,8-86,5 %) lag. Die Hazard Ratio für die Gruppe $\text{TLG} \geq 525$ g lag bei 2,41 (95%-KI 0,94-6,17, somit nicht signifikant).

Für das Gesamtüberleben ergab sich bei der ersten Untersuchung in 250er Schritten der niedrigste p-Wert (0,025) bei einer Trennung des TLG bei 6750 g. Signifikant ($p < 0,05$) waren alle Schwellenwerte zwischen 6250 g und 6750 g. Bei der genaueren Dichotomisierung in 25 g-Schritten in diesem Bereich ergab sich die beste Signifikanz ($p = 0,018$) bei einem TLG von 6375 g (Abbildung 16 und Abbildung 17). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <6375 g lag bei 92,2 % (95%-KI 87,4-97,2 %) während es in der Gruppe ≥ 6375 g bei 76,5 % (95%-KI 63,5-92,1 %) lag. Die Hazard Ratio für die Gruppe $\text{TLG} \geq 6375$ g lag bei 2,53 (95%-KI 1,14-5,64).

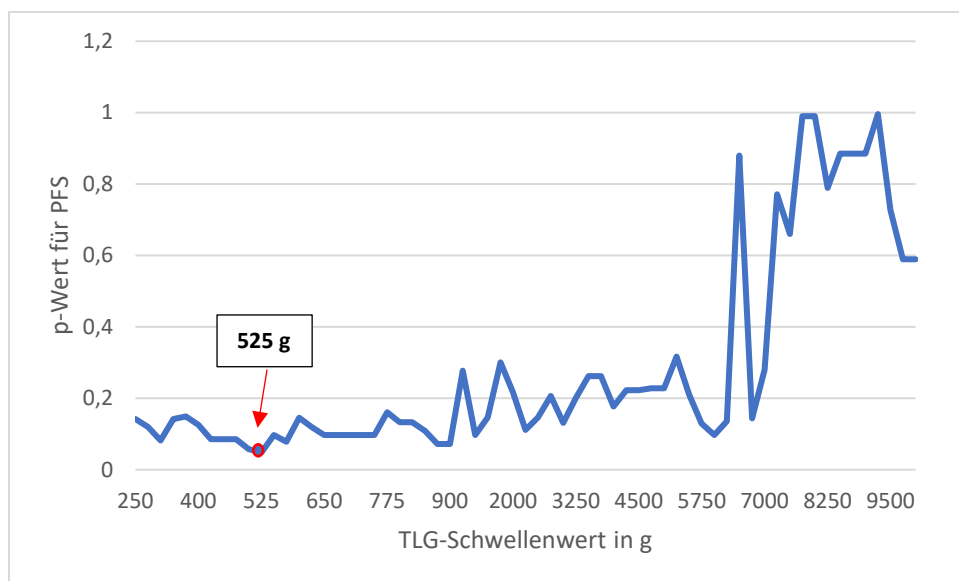


Abbildung 14: Signifikanz (p-Wert) des unterschiedlichen progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Gruppenteilung in Abhängigkeit vom TLG-Schwellenwert, bei dem die Gruppe getrennt wurde. Rot: Schwellenwert mit kleinstem p-Wert (525g)

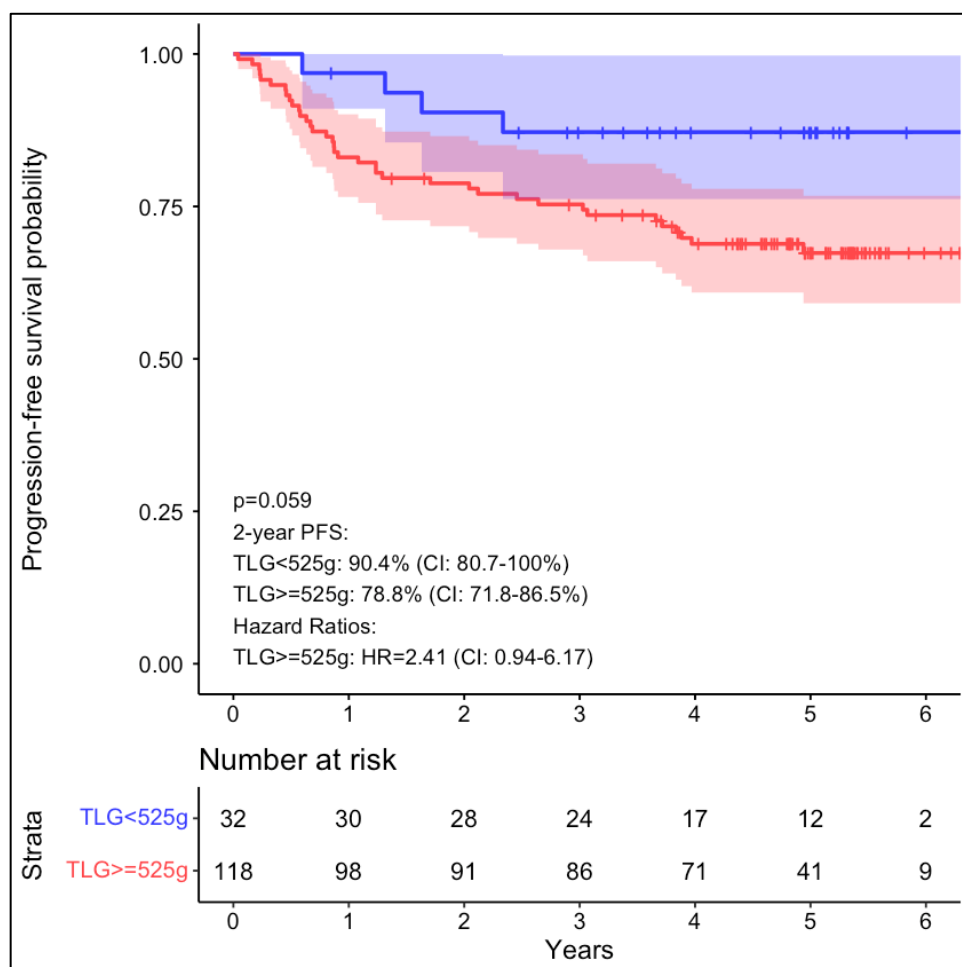


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf progressionsfreies Überleben - die Patienten wurden in zwei Gruppen (TLG < 525 g vs. TLG ≥ 525 g) geteilt. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,059$).

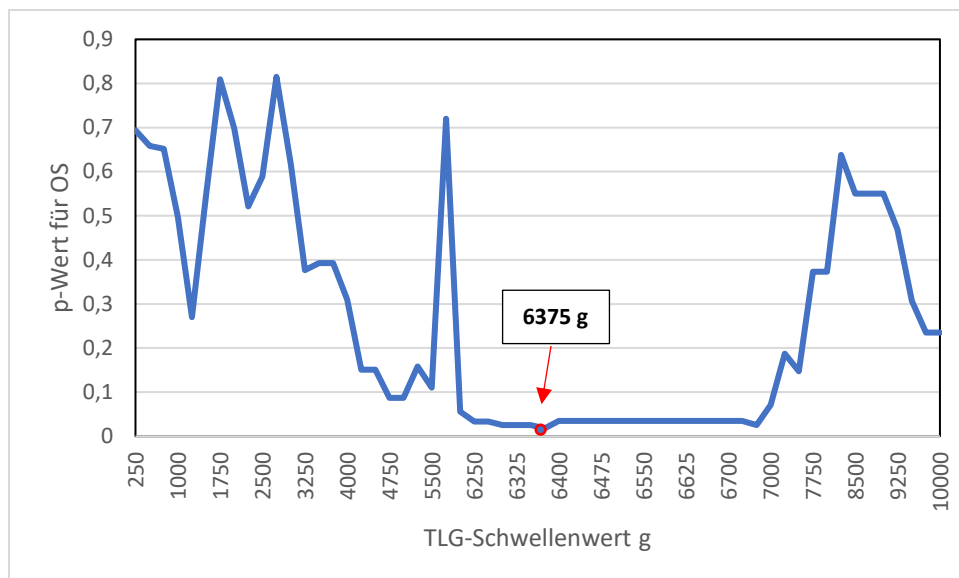


Abbildung 16: Signifikanz (p-Wert) des unterschiedlichen Gesamtüberlebens (OS) in der Gruppenteilung in Abhängigkeit vom TLG-Schwellenwert, bei dem die Gruppe getrennt wurde. Rot: verwendeter Schwellenwert (6375g)

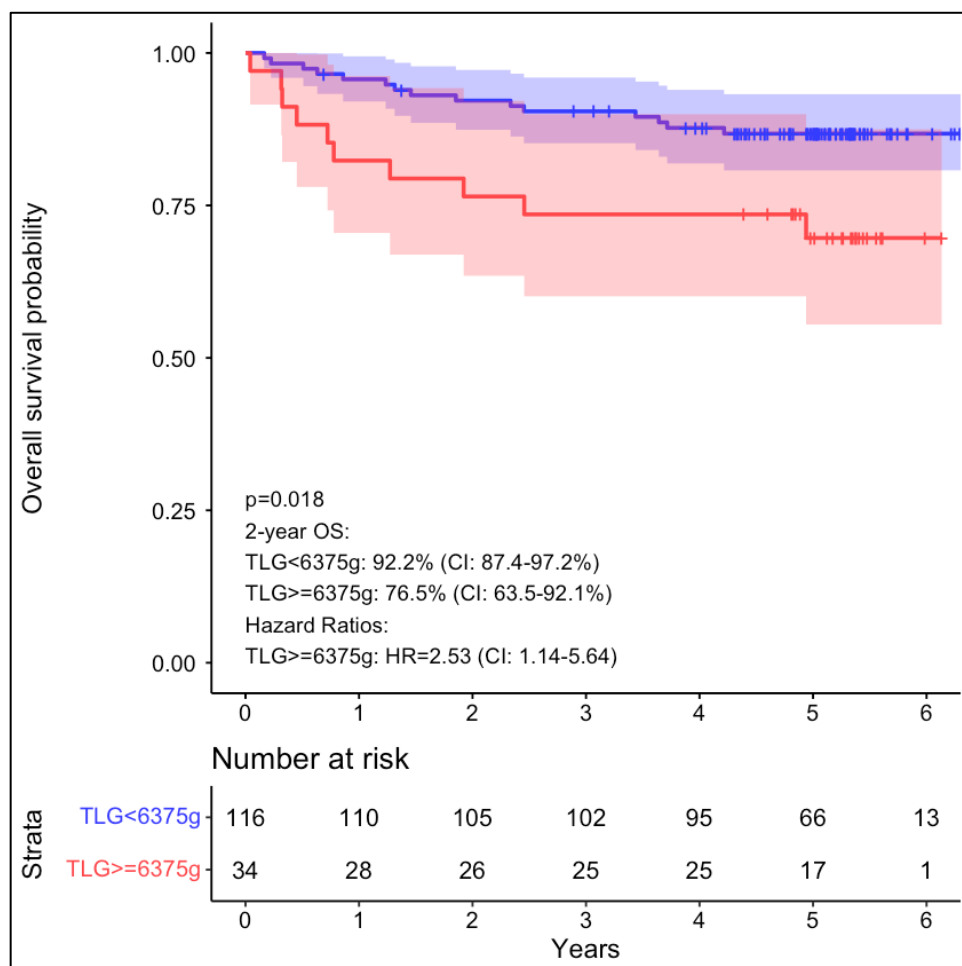


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf Gesamtüberleben - die Patienten wurden in zwei Gruppen (TLG < 6375 g vs. TLG ≥ 6375 g) geteilt. Die Patienten mit einem TLG < 6375 g hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben (p=0,018).

3.4.1.3 Läsionszahl-Schwellenwerte für das PFS und OS

Bei der Anzahl von Läsionen wurde in Bezug auf das PFS der beste Schwellenwert bei einer Trennung bei einer Anzahl von 50 gefunden. Hierbei lag der p-Wert bei $< 0,001$ (Abbildung 18). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <50 lag bei 83,9 % (95%-KI 77,9-90,3 %) während es in der Gruppe ≥ 50 bei 53,8 % (95%-KI 32,6-89,1 %) lag (HR 3,89; 05%-KI 1,85-8,16).

Bei der Untersuchung hinsichtlich des OS konnte kein signifikanter Trennwert gefunden werden, der kleinste p-Wert (0,132) ergab sich ebenfalls bei der Trennung bei 50 (Abbildung 19). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <50 lag bei 89,7 % (95%-KI 84,8-95,0 %) während es in der Gruppe ≥ 50 bei 76,9 % (95%-KI 57,1-100 %) lag (HR 2,23; 95%-KI 0,76-6,49).

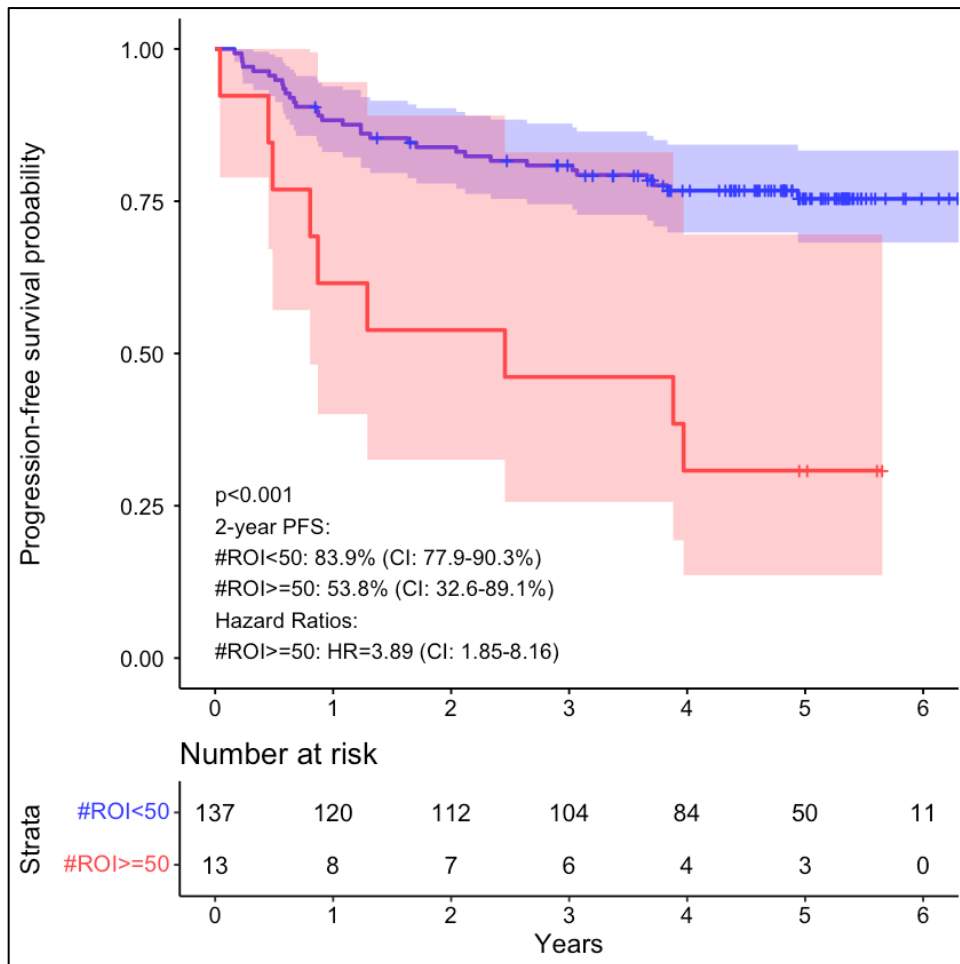


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf progressionsfreies Überleben - die Patienten wurden in 2 Gruppen (Läsionsanz. <50 vs. Läsionsanz. ≥ 50) geteilt. Die Patienten mit einer Läsionsanz. <50 hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben ($p=0,000$)

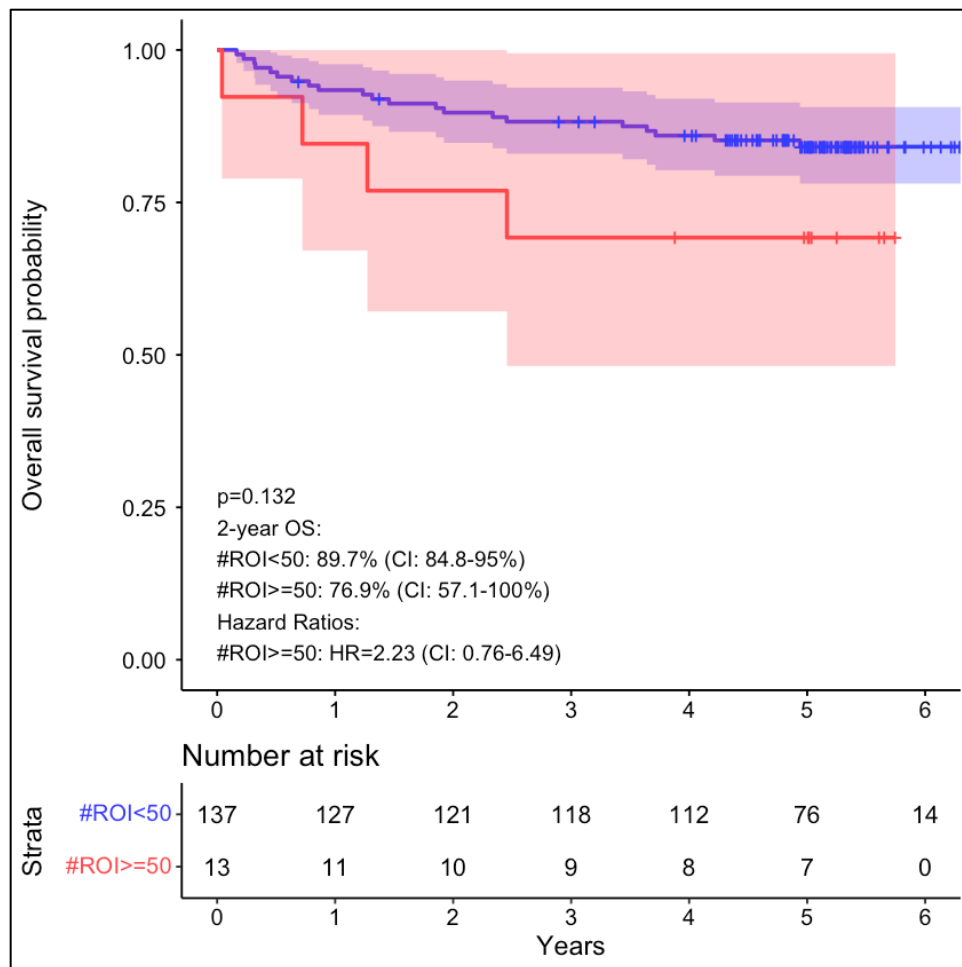


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf Gesamtüberleben - die Patienten wurden in 2 Gruppen (Läsionsanzahl <50 vs. Läsionsanzahl ≥ 50) geteilt. Die Patienten mit einer Läsionsanzahl <50 hatten kein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p=0,132$).

3.4.1.4 SUV_{max}-Schwellenwerte für das PFS und OS

Beim SUV_{max} konnte hinsichtlich des PFS kein signifikanter Wert gefunden werden, der kleinste p-Wert betrug 0,107 bei einem Trennwert von 25 g/ml (Abbildung 20). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <25 g/ml lag bei 73,6 % (95%-KI 64,5-83,9 %) während es in der Gruppe ≥ 25 g/ml bei 90 % (95%-KI 83,2-97,3 %) lag. Die Hazard Ratio für die Gruppe SUV_{max} ≥ 25 g/ml lag bei 0,6 (95%-KI 0,32-1,12, somit nicht signifikant).

In Bezug auf das OS lag der signifikanteste Schwellenwert mit $p=0,026$ bei einem Trennwert von 15,6 g/ml (Abbildung 21). Das 2-Jahres-PFS in der Gruppe <15,6 g/ml lag bei 96,7 % (95%-KI 90,5-100%) während es in der Gruppe $\geq 15,6$ g/ml bei 86,6 % (95%-KI 80,7-92,9%) lag. Die Hazard Ratio für die Gruppe SUV_{max} $\geq 15,6$ g/ml lag bei 7,01 (95%-KI 0,95-51,81).

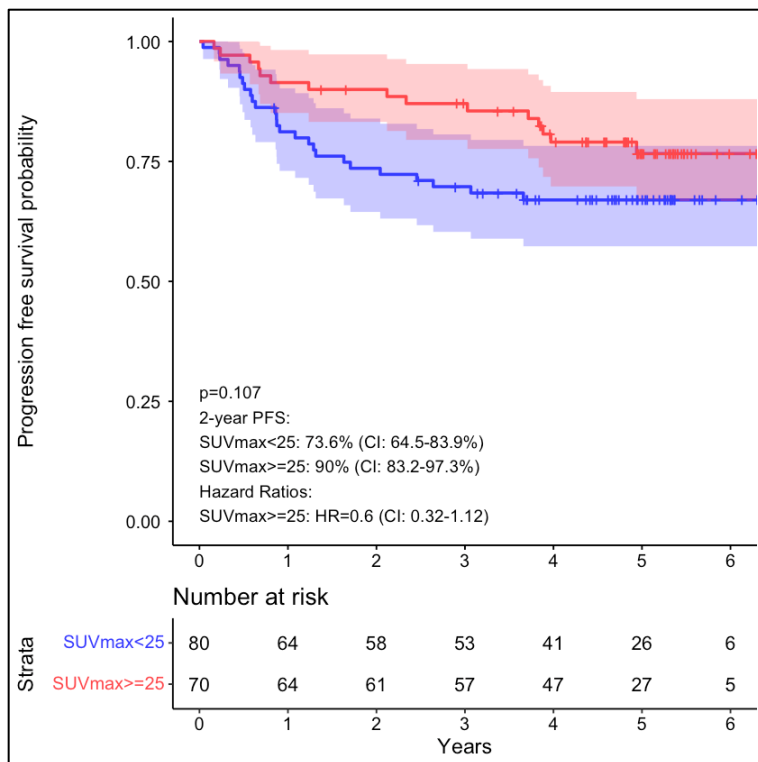


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf progressionsfreies Überleben - die Patienten wurden in 2 Gruppen (SUVmax<25 g/ml vs. SUVmax≥25 g/ml) geteilt. Es konnte kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,108$).

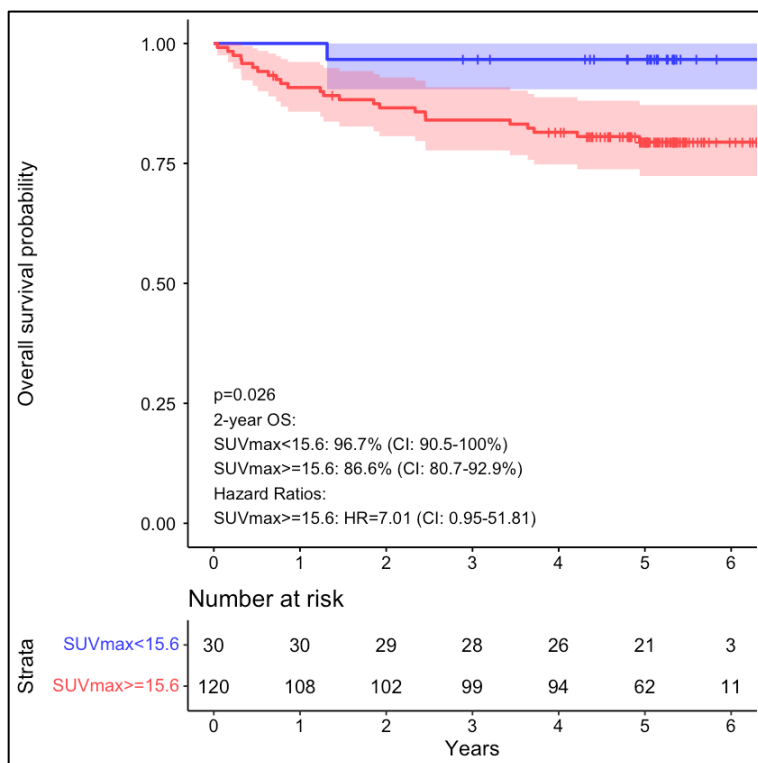


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf Gesamtüberleben - die Patienten wurden in zwei Gruppen (SUVmax<15 g/ml vs. SUVmax≥15 g/ml) geteilt. Die Patienten mit einem SUVmax<15 g/ml hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p=0,035$).

3.4.2 Überlebensanalyse anhand des IPI-Scores und dessen Faktoren

Die Log-Rank-Tests waren bei Aufteilung nach IPI-Gruppen (0-2 vs. 3-5) nur für das Gesamtüberleben signifikant ($p = 0,013$), für das PFS ergab sich ein p -Wert von 0,068. Für die einzelnen Variablen, die in den IPI-Score eingehen, konnten bei Dichotomisierung keine signifikanten Unterschiede im PFS und OS festgestellt werden. Für die Aufteilung nach LDH (normal vs. erhöht) ergab sich für das PFS ein p -Wert von 0,145, für das OS 0,316. Hinsichtlich des Ann-Arbor-Stadiums (I-II vs. III-IV) lag der p -Wert für PFS bei 0,954 und für OS 0,581. Bei den extranodalen Manifestationen (0-1 vs. ≥ 2) lag der p -Wert für PFS bei 0,544 und für OS 0,170. Beim ECOG-Leistungsstatus (0-1 vs. ≥ 2) ergab sich für das PFS ein p -Wert von 0,220 und für das OS 0,126. Für die Aufteilung nach dem Alter (≤ 60 vs. > 60) wurden 147 Patienten analysiert, da bei 3 Patienten die Altersangaben fehlte. Im Vergleich der beiden Altersgruppen ergab sich für das PFS ein p -Wert von 0,433 und für das OS 0,120 (Abbildung 22 und Abbildung 23). Das 2-Jahres-PFS der bis 60-jährigen lag bei 82,4 % (95%-KI 74,6-90,9 %), das der über 60-jährigen bei 80,2 % (95%-KI 70,7-90,9 %). Die Hazard Ratio der Gruppe der ≤ 60 -jährigen betrug 0,79 (95%-KI 0,43-1,44). Das 2-Jahres-OS in der Gruppe der ≤ 60 -jährigen lag bei 90,5 % (95%-KI 84,4-97,0 %), das der über 60-jährigen lag bei 86,9 % (95%-KI 78,8-95,8 %). Die Hazard Ratio der Gruppe der ≤ 60 -jährigen betrug 0,54 (95%-KI 0,24-1,19). Somit gab es weder für das PFS, noch für das OS, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: p-Werte aus Log-Rank-Tests bei Dichotomisierung anhand des IPI-Scores und dessen einzelnen Faktoren, Signifikant nur war nur der IPI-Score für das Gesamtüberleben (OS)

Parameter	p-Wert für PFS	p-Wert für OS
IPI-Score (0-2 vs. 3-5)	0,068	0,013
Serum-LDH (normal vs. erhöht)	0,145	0,316
Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre)	0,433	0,120
Ann Arbor-Stadium (I-II vs. III-IV)	0,954	0,581
Extranodale Manifestationen (0-1 vs. ≥ 2)	0,544	0,170
ECOG-Leistungsstatus (0-2 vs. 3-5)	0,220	0,126

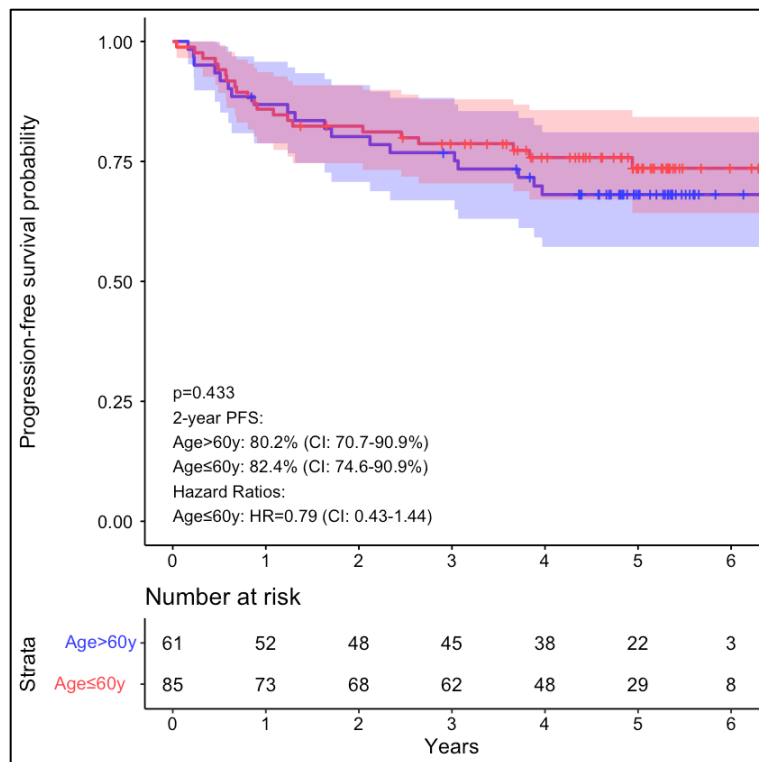


Abbildung 22: Vergleich des PFS in den Gruppen ≤ 60 und > 60 Jahre: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,433$)

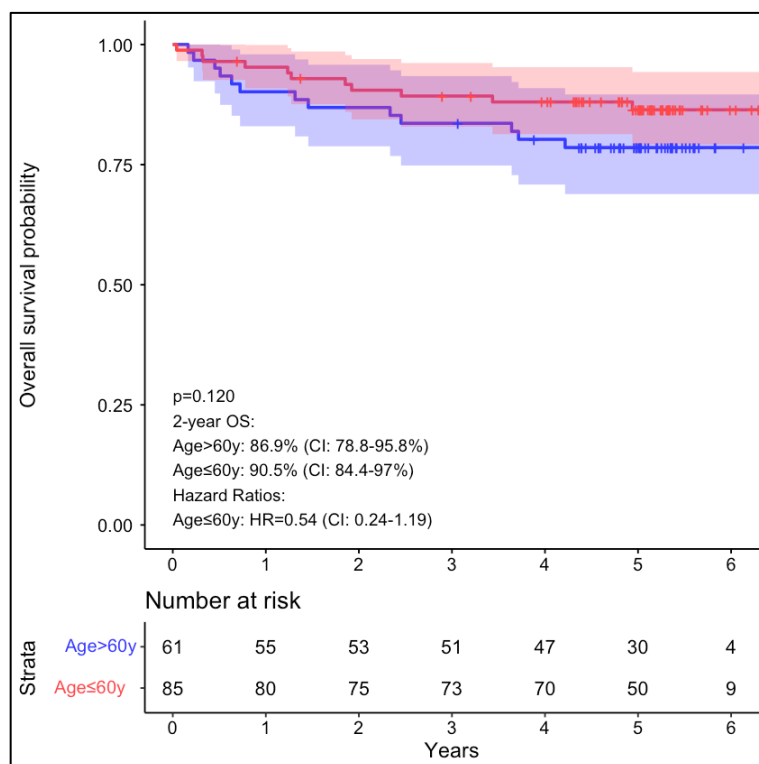


Abbildung 23: Vergleich des OS in den Gruppen ≤ 60 und > 60 Jahre: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,120$)

3.5 Prognosefaktoren: Multivariate Analyse

3.5.1 Unabhängigkeitsprüfung der Variablen und Modellerstellung

Bevor die Regressionsanalyse durchgeführt wurde, wurden die einzelnen Variablen mithilfe des Spearman-Koeffizienten auf Unabhängigkeit getestet. Dabei wurde festgestellt, dass sehr viele Variablen eine mindestens moderate Korrelation (rho-Wert $>0,3$) zeigten. Somit ergaben sich nur vier mögliche Kombinationen von voneinander unabhängigen Variablen, die in die Cox-Regression gemeinsam einhergehen konnten. Diese waren: Modell 1: MTV und SUV_{max} , Modell 2: Läsionsanzahl und SUV_{max} , Modell 3: IPI-Gruppe und SUV_{max} und Modell 4: LDH und SUV_{max} .

Tabelle 5: In der Tabelle sind die Spearman-Korrelationskoeffizienten (rho-Werte) dargestellt, die die Korrelationsstärke der jeweiligen Variablen miteinander darstellen. Ein rho-Wert $< 0,3$ gilt als schwache Korrelation (rot), ein Betrag zwischen 0,3 und 0,5 als moderat (orange) und Betrag von $\geq 0,5$ als stark (gelb und grün). Nur Variablenkombinationen, für die sich ein rho-Wert $< 0,3$ ergab, wurden gemeinsam in die Cox-Regression aufgenommen. Bis auf die Korrelation zwischen IPI-Gruppe und SUV_{max} waren alle Korrelationen signifikant ($p < 0,05$).

	MTV	TLG	Läsions-anzahl	SUV_{max}	IPI-Gruppe	LDH
MTV	1	0,939	0,650	0,194	0,495	0,619
TLG	0,939	1	0,570	0,441	0,461	0,614
Läsions-anzahl	0,650	0,570	1	0,219	0,530	0,489
SUV_{max}	0,194	0,441	0,219	1	nicht signifikant	0,251
IPI-Gruppe	0,495	0,461	0,530	nicht signifikant	1	0,594
LDH	0,619	0,614	0,489	0,251	0,594	1

3.5.2 Cox-Regressionen

3.5.2.1 Modell 1: MTV und SUV_{max}

Bezüglich des PFS verblieben beide Variablen im Modell: MTV ≥ 255 ml erwies sich als signifikanter Risikofaktor (HR 2,91; 95%-KI 1,54–5,53; $p=0,001$), während $SUV_{max} \geq 25$ g/ml als protektiver Faktor (HR 0,49; 95%-KI 0,26–0,92; $p=0,026$) auftrat.

Für das OS zeigte sich ausschließlich MTV ≥ 850 ml als signifikanter Risikofaktor (HR 5,05; 95%-KI 1,99–12,77; $p < 0,001$), während SUV_{max} $\geq 15,6$ g/ml nicht signifikant war (HR 6,14; 95%-KI 0,83–45,47; $p = 0,076$).

3.5.2.2 Modell 2: Läsionsanzahl und SUV_{max}

In Bezug auf das PFS blieben sowohl SUV_{max} ≥ 25 g/ml (HR 0,52; 95%-KI 0,27–0,98; $p = 0,043$) als protektiver Faktor als auch eine Läsionsanzahl ≥ 50 (HR 4,24; 95%-KI 2,00–9,00; $p < 0,001$) als signifikanter Risikofaktor im Modell.

Hinsichtlich des OS erreichte weder SUV_{max} $\geq 15,6$ g/ml (HR 5,30; 95%-KI 0,71–39,54; $p = 0,104$) noch eine Läsionsanzahl ≥ 50 (HR 1,85; 95%-KI 0,63–5,45; $p = 0,262$) Signifikanz.

3.5.2.3 Modell 3: IPI-Gruppe und SUV_{max}

Für das PFS zeigten sich weder SUV_{max} ≥ 25 g/ml (HR 0,58; 95%-KI 0,31–1,10; $p = 0,093$) noch eine IPI-Gruppe ≥ 3 (HR 1,73; 95%-KI 0,94–3,17; $p = 0,078$) als signifikant.

In Bezug auf das OS wurde SUV_{max} $\geq 15,6$ g/ml nicht in das finale Modell aufgenommen (HR 1,72; 95%-KI 0,67–4,40; $p = 0,257$), während die IPI-Gruppe ≥ 3 als signifikanter Risikofaktor verblieb (HR 1,94; 95%-KI 1,05–3,58; $p = 0,035$).

3.5.2.4 Modell 4: LDH und SUV_{max}

Für das PFS erreichten weder SUV_{max} ≥ 25 g/ml (HR 0,53; 95%-KI 0,28–1,01; $p = 0,054$) noch eine LDH-Erhöhung (HR 1,74; 95%-KI 0,92–3,29; $p = 0,091$) Signifikanz.

Auch beim OS waren beide Faktoren nicht signifikant, SUV_{max} $\geq 15,6$ g/ml (HR 1,52; 95%-KI 0,57–4,01; $p = 0,403$) sowie LDH-Erhöhung (HR 1,77; 95%-KI 0,92–3,37; $p = 0,086$).

3.5.3 Zusammenfassung der Modelle

In der folgenden Tabelle (Tabelle 6) sind jeweils die Ergebnisse der drei Modelle im Bezug auf die Endpunkte PFS und OS dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse der verschiedenen Modelle der Cox-Regressionsanalyse. Nur die fett gedruckten Ergebnisse sind signifikant.

Endpunkt	Modell	Eingegangene Variablen	Verbliebene Variablen	p-Wert	HR	95 %-KI
PFS	1	MTV ≥ 255 ml	MTV	0,001	2,91	1,54-5,53
		SUV _{max} ≥ 25 g/ml	SUV _{max}	0,026	0,49	0,26-0,92
	2	Läsionsanzahl ≥ 50	Läsionsanzahl	<0,001	4,24	2,00-9,00
		SUV _{max} ≥ 25 g/ml	SUV _{max}	0,043	0,52	0,27-0,98
	3	IPI ≥ 3		0,078	1,73	0,94-3,17
		SUV _{max} ≥ 25 g/ml		0,093	0,58	0,31-1,10
	4	LDH erhöht		0,091	1,74	0,92-3,29
		SUV _{max} ≥ 25 g/ml		0,054	0,53	0,28-1,01
OS	1	MTV ≥ 850 ml	MTV	<0,001	5,05	1,99-12,77
		SUV _{max} $\geq 15,6$ g/ml		0,076	6,14	0,83-45,47
	2	Läsionsanzahl ≥ 50		0,262	1,85	0,63-5,45
		SUV _{max} $\geq 15,6$ g/ml		0,104	5,30	0,71-39,54
	3	IPI ≥ 3	IPI	0,035	1,94	1,05-3,58
		SUV _{max} $\geq 15,6$ g/ml		0,257	1,72	0,67-4,40
	4	LDH erhöht		0,086	1,77	0,92-3,37
		SUV _{max} $\geq 15,6$ g/ml		0,403	1,52	0,57-4,01

Im Modell 1 zeigte sich MTV als klarer Risikofaktor sowohl für PFS als auch OS. Ein hoher SUV_{max} war im Bezug auf das PFS protektiv, hatte jedoch keinen Einfluss auf das OS. Im Modell 2 erwies sich eine hohe Läsionsanzahl als starker Risikofaktor für das PFS, während ein hoher SUV_{max} hier erneut protektiv wirkte. Für das OS waren beide Faktoren nicht relevant. Im Modell 3 war die IPI-Gruppe ≥ 3 ein signifikanter

Risikofaktor für das OS, jedoch nicht für das PFS. SUV_{max} spielte in diesem Modell keine signifikante Rolle. In Modell 4 zeigten weder LDH-Erhöhung noch SUV_{max} einen signifikanten Einfluss auf PFS oder OS, auch wenn beide Variablen Trends andeuteten.

3.6 Kombination MTV und SUV_{max}

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte deutliche Unterschiede im PFS zwischen den drei gebildeten Gruppen (Abbildung 24). Patienten der Gruppe 1 (low risk, $MTV < 199 \text{ ml}$ & $SUV_{max} \geq 25 \text{ g/ml}$) wiesen die günstigste Prognose auf, während Patienten der Gruppe 2 (intermediate risk, beide Parameter niedrig oder beide hoch) ein tendenziell, jedoch nicht signifikant schlechteres PFS hatten. Ein signifikant schlechteres PFS hatten dagegen Patienten der Gruppe 3 ($MTV \geq 199 \text{ ml}$ & $SUV < 25 \text{ g/ml}$). Der Log-Rank-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Bezug auf das PFS ($p = 0,007$). Das 2-Jahres-PFS der Gruppe 1 (low risk) lag bei 93,9 % (95%-KI 84,8-100,0 %), das der Gruppe 2 (intermediate risk) lag bei 84,6 % (95%-KI 77,3-92,7 %) und das 2-Jahres-PFS der Gruppe 3 (high risk) bei 62,9 % (95%-KI 48,7-81,1 %). Im Vergleich zur Gruppe 1 (high risk) hatten Patienten aus Gruppe 2 (intermediate risk) hinsichtlich des PFS kein signifikant erhöhtes Risiko ($HR = 1,31$, 95%-KI 0,53-3,29), während Patienten der Gruppe 3 (high risk) eine Hazard Ratio von 3,16 gegenüber Patienten der Gruppe 1 (low risk) hatten (95%-KI 1,25-8,03).

Hinsichtlich des OS konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden ($p=0,304$) (Abbildung 25). Das 2-Jahres-OS der Gruppe 1 (low risk) lag bei 96,6 % (95%-KI 90,1-100,0 %), das der Gruppe 2 (intermediate risk) lag bei 89,4 % (95%-KI 83,1-96,2 %) und das 2-Jahres-PFS der Gruppe 3 (high risk) bei 80 % (95%-KI 67,8-94,4 %). Im Vergleich zur Gruppe 1 (high risk) hatten weder Patienten aus Gruppe 2 (intermediate risk) noch Patienten der Gruppe 3 (high risk) ein signifikant schlechteres OS. Gruppe 2 hatte gegenüber Gruppe 1 eine Hazard Ratio von 0,88 (95%-KI 0,31-2,51) und Gruppe 3 gegenüber Gruppe 1 eine Hazard Ratio von 1,7 (95%-KI 0,57-5,07).

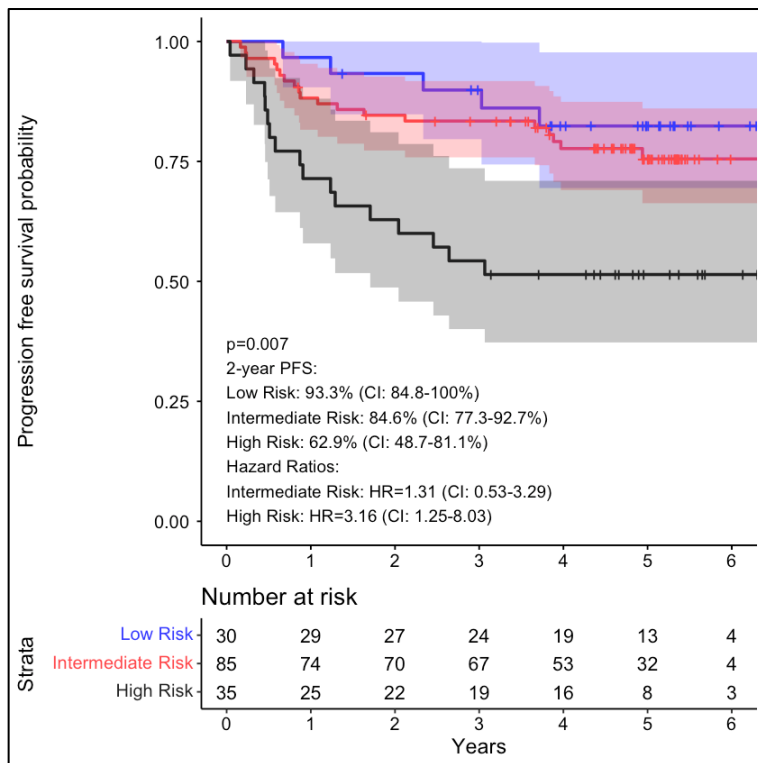


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das PFS - die Patienten wurden in drei Gruppen geteilt:

Gruppe 1: low risk - blau:

MTV <199 ml SUV ≥25 g/ml;

Gruppe 2: intermediate risk - rot:

MTV <199 ml und SUV <25 g/ml oder MTV ≥199 ml und SUV ≥25 g/ml;

Gruppe 3: high risk – schwarz:

MTV ≥199 ml und <25 g/ml geteilt.

Das progressionsfreie Überleben unterschied sich signifikant (p=0,007).

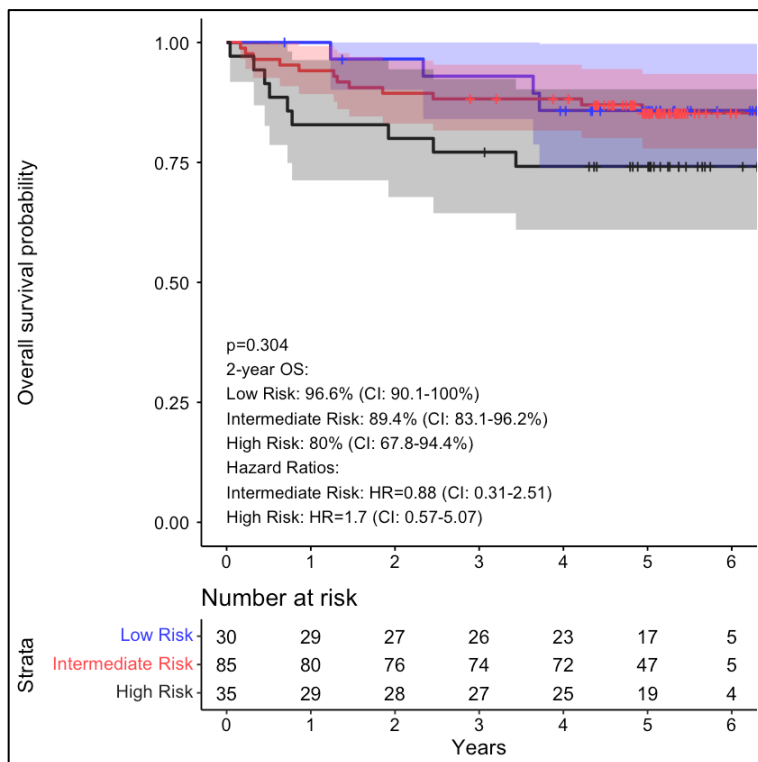


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das OS - die Patienten wurden in drei Gruppen geteilt:

Gruppe 1: low risk - blau:

MTV <199 ml SUV ≥25 g/ml;

Gruppe 2: intermediate risk - rot:

MTV <199 ml und SUV <25 g/ml oder MTV ≥199 ml und SUV ≥25 g/ml;

Gruppe 3: high risk – schwarz:

MTV ≥199 ml und <25 g/ml geteilt.

Das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen unterschied sich nicht signifikant (p=0,304).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es konnten für den Großteil der PET/CT-Parameter signifikante Schwellenwerte für die Aufteilung der Patienten in Gruppen mit jeweils schlechterer und besserer Prognose in Bezug auf das PFS und OS gefunden werden. Die gefundenen optimalen Schwellenwerte werden in nachfolgender Tabelle (Tabelle 7) nochmals zusammengefasst:

Tabelle 7: Optimale Schwellenwerte, in Klammern jeweils die p-Werte

Parameter	Schwellwert für PFS (p-Wert)	Schwellwert für OS (p-Wert)
MTV	255 ml (0,002)	850 ml (<0,001)
TLG	kein signifikanter Schwellenwert	6375 g (0,018)
SUV _{max}	kein signifikanter Schwellenwert	15,6 g/ml (0,026)
Läsionsanzahl	50 (<0,001)	kein signifikanter Schwellenwert

In der multivariaten Analyse zeigte sich MTV als der konsistenteste und stärkste prognostische Faktor. Ein hoher SUV_{max} wirkte in einzelnen Modellen kombiniert mit Parametern wie MTV und Läsionsanzahl protektiv im Hinblick auf das PFS, erwies sich jedoch nicht als zuverlässiger alleiniger Prognosefaktor. Eine sehr hohe Läsionsanzahl von ≥ 50 erwies sich als signifikanter Risikofaktor für das PFS, während der etablierte klinische Parameter IPI ≥ 3 vor allem für das OS prognostisch relevant war. Eine LDH-Erhöhung zeigte zwar Trends, erreichte jedoch keine Signifikanz.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass tumorvolumenbezogene Parameter (MTV, Läsionsanzahl) die stärkste prognostische Aussagekraft besitzen, während metabolische Marker wie SUV_{max} eher inkonsistente Effekte zeigen und der IPI-Score als klassischer klinischer Faktor vor allem für das OS relevant bleibt. Dies ist insofern ein stimmiges Ergebnis, als das der IPI-Score mit seinen einzelnen Faktoren primär für die Vorhersage bezüglich dem OS entwickelt wurde (17).

In der Cox-Regression fiel besonders die protektive Wirkung eines hohen SUV_{max} in Kombination mit einem niedrigen MTV auf. Deshalb wurden zur weiteren Analyse 3 Gruppen gebildet: Gruppe 1 low risk (niedriges MTV und hohes SUV_{max}), Gruppe 2 intermediate risk (beides hoch oder beides niedrig) und Gruppe 3 high risk (hohes MTV und niedriges SUV_{max}). Die Einteilung in hohes oder niedriges SUV_{max} bzw. MTV

erfolgte durch Dichotomisierung der Variablen bei deren Medianen. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied im PFS der drei Gruppen, wobei die Gruppe 3 (high risk, MTV ≥ 199 ml & SUV_{max} < 25 g/ml) ein mehr als 3-faches Risiko für eine Progression im Vergleich zur Gruppe 1 aufwies (HR 3,16; 95%-KI 1,25-8,03). Das PFS der Gruppe 2 (intermediate risk) unterschied sich nicht signifikant von dem der Gruppe 1 (low risk). Für das OS fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies bedeutet, dass eine geringe Tumormasse kombiniert mit einer hohen metabolischen Aktivität in der initialen PET/CT (Gruppe 1) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens günstig ist und die Kombination von hoher Tumormasse mit jedoch geringer metabolischer Aktivität (Gruppe 3) im Bezug auf das PFS mit einer deutlich ungünstigeren Prognose einhergeht.

4.2 Diskussion der Methodik

Gegenüber der Publikation von Schöder et al. zu der Bildgebungsstudie CALGB 580603, die mit vollem Zugriff auf alle Daten 158 Fälle analysierte, konnten hier 150 Fälle mit im TCIA verfügbaren Bilddaten der initialen FDG-PET/CT implizit zugeordnet und ausgewertet werden. Die Einschränkung in der Verfügbarkeit von Bilddaten kann die kleinen Unterschiede in einigen Teilanalysen erklären.

Ein Problem für die Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander stellt der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Messung der bildbasierten Biomarker dar.

Es ist bekannt, dass beispielsweise der SUV_{max}-Wert abhängig von Parametern wie der Bildauflösung und der Rekonstruktionsmethode variieren kann (57). In einer Untersuchung dazu war das erhobene SUV_{max} beispielsweise nach UHD-Rekonstruktionen signifikant höher als nach OSEM-Rekonstruktionen (58). Auch die Iterationszahl und die Breite des Gauß-Filters haben Einfluss auf die Messung des SUV_{max} (59). In der vorliegenden Arbeit wurden PET/CTs mit verschiedenen Rekonstruktionsmethoden analysiert, sodass hier ein Einfluss auf das SUV_{max} möglich ist. MTV und TLG reagieren weniger empfindlich auf diese Einflüsse als das SUV_{max} (60). Dabei ist das MTV am wenigsten betroffen, während das TLG als das Produkt von MTV und dem SUV_{mean} auch von der SUV-Messung abhängig ist. Dies könnte auch die starke Heterogenität von TLG-Schwellenwerten zwischen verschiedenen Studien erklären. Insgesamt liegt somit nahe, dass der SUV_{max}-Wert aktuell allein für sich nicht ideal geeignet ist, um prognostische Aussagen zu treffen. Es wäre

erstrebenswert, eine Methode zu finden, die die gemessenen Parameter für Studien vergleichbarer macht.

Eine Möglichkeit hierfür wäre die ComBat-Methode, die die durch Bildaufnahme- und Rekonstruktionsparameter entstandenen Unterschiede kompensieren könnte (61) und in der aktuellen Leitlinie als vielversprechende Herangehensweise angesehen wird (2). Auch die verwendete Segmentierungsmethode hat einen potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse.

Die Verwendung dieser verschiedenen Methoden wird im Review von Frood et al. 2021 auch als Einschränkung in der Vergleichbarkeit beschrieben (35).

In der Literatur herrscht auch Uneinigkeit über die optimale Segmentierungsmethode; die am weitesten verbreitete Methode sei jedoch die Konturierungsmethode mit 41% des SUV_{max} der jeweiligen Läsion (62), die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Diese Methode wird kontrovers diskutiert. Einerseits wird diese Methode als gut reproduzierbar (38) angesehen und wurde zum Zeitpunkt der Bildauswertung dieser Arbeit von der European Association of Nuclear Medicine (EANM) für die MTV-Messung solider Tumoren als Standardmethode empfohlen (38,63). In einer anderen Publikation, in der verschiedene Segmentierungsmethoden verglichen wurden, wurde bei der 41%-Methode die größte Variabilität festgestellt, wenn verschiedene Untersucher die PET/CT auswerteten. Die anderen untersuchten Methoden waren die Segmentierung nach fester SUV-Grenze bei 2,5 g/ml und nach Leber- SUV_{max} (62). In der Analyse von Boellard et al. 2025, in der eine möglichst reproduzierbare MTV-Messung angestrebt wird, wird eine feste SUV-Grenze bei 4,0 g/ml verwendet (64). In Barrington et al. 2021 (65) und Cotterau et al. 2017 (33) werden alle Segmentierungsmethoden als gleichwertig bewertet. In Ilyas et al. 2018 ergeben sich je nach angewandter Methode zwar verschiedene Schwellenwerte, die jedoch jeweils für sich gesehen eine ähnlich gute Vorhersagekraft bezüglich des Überlebens besitzen (66). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Segmentierungsmethode von Relevanz ist und daher standardisiert erfolgen sollte, um verschiedene Untersuchungen sinnvoll miteinander vergleichen zu können. Eine klare Überlegenheit einer bestimmten Segmentierungsmethode konnte nicht gezeigt werden, sodass die im Rahmen dieser Studie verwendete Segmentierungsmethode auf jeden Fall als adäquat anzusehen ist.

Im systematischen Review von Frood et al. 2021 wird vorgeschlagen, dass zukünftig weitere Untersuchungen zum Einsatz von künstlicher Intelligenz für die Bildanalyse

der PET/CT gemacht werden sollen. Diese könnte eine effizientere Bildauswertung mit klinisch umsetzbarer Entscheidungsunterstützung ermöglichen. Dies könnte schneller besondere Patientengruppen identifizieren, die von einer alternativen Behandlung profitieren könnten. Um den Einsatz von KI zu ermöglichen, ist jedoch eine große Datenmenge erforderlich, die zum Trainieren und Validieren von Algorithmen benötigt wird (35).

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten

Die in dieser Arbeit identifizierten Schwellenwerte liegen grundsätzlich im Rahmen bisher veröffentlichter Ergebnisse, zeigen jedoch erwartete Abweichungen gegenüber größeren Studien. Mehrere systematische Reviews und Metaanalysen bestätigen, dass vor allem ein erhöhtes MTV konsistent mit einem schlechteren PFS und OS assoziiert ist, gleichzeitig weisen sie auf eine erhebliche Heterogenität der Schwellenwerte zwischen den verschiedenen Studien hin.

4.3.1 MTV-Schwellenwerte für PFS

Im systematischen Review von Frood et al. wurden in 22 eingeschlossenen Studien Schwellenwerte für das MTV zur Vorhersage des PFS vorgeschlagen. Die Ergebnisse der Studien sind nur bedingt miteinander vergleichbar, da viele verschiedene Segmentierungsmethoden verwendet wurden (z.B. Segmentierung der Läsion ab $SUV > SUV_{max}$ der Leber; $SUV > SUV_{Leber} + 3$ Standardabweichungen; $SUV \geq 41\%$ des SUV_{max} der jeweiligen Läsion; $SUV > 50\%$ des SUV_{max} der jeweiligen Läsion oder Segmentierung nach fixen Schwellenwerten wie $SUV \geq 2,5$ g/ml oder > 4 g/ml). In der vorliegenden Arbeit wurde die zum Zeitpunkt der Analyse von der EANM empfohlene Segmentierungsmethode $\geq 41\%$ SUV_{max} verwendet (55). Unter den im Review aufgeführten Studien mit dieser Methode finden sich vier signifikante MTV-Schwellenwerte für die PFS-Vorhersage. Diese betragen 165,7 ml ($n=147$; HR 4,2; 95%-KI 2,2-7,9) (67), 261,4 ml ($n=114$; HR 2,91; 95%-KI 1,6-5,29) (42), 300 ml ($n=81$; HR 3,06; 95%-KI 1,43-6,54) (68) und 550 ml ($n=114$; 3-Jahres-PFS 77 vs. 60 %) (38). In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2020, die nicht im systematischen Review genannt wird, jedoch eine sehr große Patientenanzahl beinhaltet ($n=510$), wurde mit der $\geq 41\%$ SUV_{max} -Methode ein Schwellenwert von 328 ml (2-Jahres-PFS 89,2 % vs. 57,5 %) gefunden (39).

In der Studie von Vercellino et al. 2020, in der nur Patienten zwischen 60 und 80 Jahren eingeschlossen wurden, wurde ein optimaler Schwellenwert von 220 ml

(n=301; HR 3,2; 95%-KI 1,5-6,6) gefunden (69). In der retrospektiven Analyse der GOYA-Studie (70) hat sich ein Schwellenwert von 366 ml als optimaler Cut-off-Wert ergeben (HR 1,73; 95%-KI: 1,40–2,13; $p < 0,0001$). Dieser Schwellenwert war in der Studie auch für OS signifikant (HR: 1,76; 95%-KI: 1,34–2,30; $p < 0,0001$). Der Schwellenwert von 366 ml lag in der Studie auf der 49. Perzentile aller MTV-Werte und somit sehr nahe am Median. Damit unterschied sich der Median deutlich vom MTV-Median dieser Arbeit, der bei 199 ml lag. Es wäre denkbar, dass sich diese Unterschiede durch Differenzen in der Methodik ergeben, da letztendlich die Schwellenwerte sowohl in der Analyse der GOYA-Studie, als auch in der vorliegenden Arbeit nahe am jeweiligen Median lagen.

In allen genannten Studien wurden ausschließlich Patienten mit einem DLCBL untersucht.

Der für die Vorhersage des PFS in unserer Studie identifizierte MTV-Schwellenwert von 255 ml befindet sich im Mittelfeld dieser Schwellenwerte, die an sich aber eine breite Streuung darstellen. Bei einer Dichotomisierung unseres Patientenkollektivs anhand der Schwellenwerte, die in den genannten Studien ermittelt wurden, wäre die Trennung in Bezug auf das PFS bei den Schwellenwerten 165,7 ml, 261,4 ml und 300 ml ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) gewesen, bei einem Schwellenwert von 550 ml könnte mit den vorliegenden Patientendaten kein signifikanter Unterschied im PFS festgestellt werden. Auch die Hazard Ratio von 2,66 (95%-KI 1,41-5,02) liegt im Mittelfeld der Ergebnisse aus den Vergleichsstudien.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten an den unterschiedlichen Patientenkollektiven der Studien liegen. So lag beispielsweise in der Studie, die den Schwellenwert von 550 ml ermittelte, der Mittelwert des MTV der eingeschlossenen Patienten bei 315 ml, in der vorliegenden Arbeit lag dieser mit 199 ml deutlich darunter. Auch der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performancestatus ≥ 2 unterschied sich deutlich. So lag er in der Studie, die die MTV-Schwellenwert 550 ml ermittelte, bei 30 % (38,68), wohingegen der Anteil in der vorliegenden Arbeit bei nur 12 % lag. Damit liegt die Vermutung nahe, dass die Erkrankung im hier untersuchten Patientenkollektiv durchschnittlich weniger schwer fortgeschritten ist als in der Vergleichsstudie und dies evtl. auch Auswirkungen auf die Schwellenwert-Bestimmung hat.

4.3.2 MTV-Schwellenwerte für OS

Zu MTV-Schwellenwerten bezüglich des Gesamtüberlebens liegen im Review von Frood et al. acht Studien vor, in denen die 41 %-Segmentierung verwendet wurde und

die einen signifikanten Cut-off-Wert finden konnten. Die MTV-Schwellenwerte liegen hier bei 80,74 ml (n=85; HR 10.32; 95%-KI 2,42-44,08) (71), 189,3 ml (n=147; HR 3,5; 95%-KI 1,8-7) (67), 222 ml (n=215; HR 3,1; 95%-KI 1,95-4,95) (72), 223 ml (n=280; HR 3,7; 95%-KI 1,9-7,2) (73), 261,4 ml (n=114; HR 2,91; 95%-KI 1,6-5,29) (42), 300 ml (n=81; HR 3,06; 95%-KI 1,43-6,54) (68), 445 ml (HR 2,4; 95%-KI 1,35-6,7) und 550 ml (n=114; 3-Jahres-OS 87 % vs. 60 %) (38).

In drei der Studien ((42), (68) und (38)) wurde der selbe Schwellenwert für PFS und OS angegeben. In Vercellino et al. 2020 (nur Patienten zwischen 60-80 Jahren) war der für PFS bereits genannte Schwellenwert von 220 ml auch für OS signifikant (n=301; HR 3,0; 95%-KI 1,3-6,9) (69). Die Schwellenwerte weichen stark von dem in der vorliegenden Arbeit festgestelltem MTV-Schwellenwert von 850 ml ab.

Auch konnte bei der Verwendung der in den genannten Vergleichsstudien gefundenen MTV-Schwellenwerte keine signifikante Auftrennung des vorliegenden Patientenkollektivs bezüglich des OS erfolgen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Arbeit nur sehr wenige Patienten zur Gruppe mit der schlechteren Prognose, also einem MTV-Wert von ≥ 850 ml angehören. OS-Analysen erfordern meist mehr Ereignisse und eine lange Nachbeobachtungszeit, da tendenziell weniger Ereignisse eintreten als bei der Analyse bezüglich PFS. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der GOYA-Studie, die einen Schwellenwert von 366 ml angibt (für OS HR: 1,76; 95%-KI: 1,34–2,30; $p < 0,0001$), betrug beispielsweise lediglich 2 Jahre und war somit deutlich kürzer als die Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Arbeit (mediane Nachbeobachtungszeit 5,2 Jahre) (70).

4.3.3 TLG-Schwellenwerte für PFS und OS

Bezüglich der TLG-Schwellenwerte werden im Review nur wenige Studien genannt, die die 41 %-Methode verwendet haben. In Cotterau et al. 2016 konnte ein TLG-Schwellenwert bei 3904 g gefunden werden (n=81), dieser war in der univariaten Analyse sowohl für das PFS (HR= 2,92; 95%-KI:1,45–5,90), als auch für das OS (HR=2,39; 95%-KI 1,16–4,92) signifikant. In der multivariaten Analyse konnte die Signifikanz dieses Schwellenwertes in der Studie jedoch nicht bestätigt werden, hier zeigte er sich nicht signifikant (68). In der GOYA-Studie lag der optimale Schwellenwert bei 3004 g (HR: 1,46; 95%-KI: 1,15–1,86; $p = 0,002$) (70). In der vorliegenden Arbeit konnte für das PFS kein signifikanter Schwellenwert gefunden werden.

Für OS liegen zwei vergleichbare Studien vor, die die Schwellenwerte 1325,8 g (n=114; HR 4,82; 95%-KI 2,67-8,71) (42) und 4576 g (n=114; $p=0,005$; 3-Jahres-OS

64 vs. 85 %) (38) nennen. In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwellenwert darüber mit 6375 g. Insgesamt sind die Schwellenwerte für das TLG zwischen den Studien sehr heterogen.

Aus einem systematischen Review von 2014 mit Einschluss von 7 Studien ist bereits bekannt, dass das TLG dem MTV hinsichtlich Prognoseaussagen unterlegen ist (74). In der Meta-Analyse von Guo et al. aus dem Jahr 2019 zur Untersuchung von MTV- und TLG-Schwellenwerten zur Prognoseabschätzung wurde eine signifikante Heterogenität ($p=0,002$) innerhalb der 12 untersuchten Studien zum Zusammenhang zwischen TLG und OS festgestellt. In den zehn untersuchten Studien zum Zusammenhang zwischen TLG und PFS wurde eine moderate, aber nicht signifikante ($p=0,08$) Heterogenität festgestellt (75).

Der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Schwellenwerten der im Review genannten Studien bestätigt diese Aussagen und legt nahe, dass das TLG als alleiniger Parameter keine guten Ergebnisse für eine genaue Risikostratifizierung bietet.

4.3.4 SUV_{max}-Schwellenwerte und PFS und OS

Im Review wird nur eine methodisch vergleichbare Studie genannt, die einen signifikanten SUV_{max}-Trennwert für das PFS finden konnte. Der SUV_{max}-Schwellenwert lag hier bei 9 g/ml ($n=140$; HR 7,2; 95%-KI 2,201-23,631) (76).

Dieser Schwellenwert war in der selben Studie auch für das OS signifikant (HR 11,4; 95%-KI 1,514-86,350) (76).

In einer anderen Untersuchung war der Schwellenwert von 30 g/ml (3-Jahres-OS 86 vs. 71%; $p = 0,03$) (77) für das OS signifikant.

In 22 eingeschlossenen Studien und somit dem Großteil des Reviews konnte kein signifikanter SUV_{max}-Schwellenwert für das PFS gefunden werden (35). Dies war auch in der vorliegenden Arbeit der Fall. Offenbar genügt der SUV_{max}-Wert allein nicht als aussagekräftiger prognostischer Parameter. Der SUV_{max} beschreibt die maximale metabolische Aktivität der metabolisch aktivsten Läsion des Körpers. Der Gesamtbefall des Patienten wird somit in keinsten Weise abgebildet, ein Patient mit sehr vielen Läsionen, die alle eine sehr hohe metabolische Aktivität haben, kann den gleichen SUV_{max}-Wert besitzen wie ein Patient mit einer einzigen Läsion, die die gleiche maximale metabolische Aktivität hat wie eine der zahlreichen Läsionen des anderen Patienten. Somit liegt es nahe, dass die alleinige Betrachtung des SUV_{max}-Wertes nur eine beschränkte prognostische Aussagekraft hat.

Insgesamt ist die Art der prognostischen Aussage des SUV_{max} aber nicht endgültig geklärt. So wurde beispielsweise in einer Studie mit 52 DLBCL-Patienten von 2014 herausgefunden, dass ein erhöhter SUV_{max} mit einem deutlich besseren PFS einhergeht ($p=0,0002$, HR 0,13, 95%-KI 0,04-0,46) (78). Die Autoren vermuten die Ursache hierfür darin, dass Patienten mit stark stoffwechselaktiven Läsionen besser auf die Chemotherapie ansprechen. Die mögliche Rolle eines erhöhten SUV_{max} als protektiver Faktor konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass sowohl die Kombination von einem hohen SUV_{max} (≥ 25 g/ml) mit einem niedrigen MTV (< 255 ml) als auch die Kombination von einem hohen SUV_{max} mit einer niedrigen Läsionsanzahl (< 50) mit einem signifikant besseren PFS einherging. Umgekehrt hatten Patienten mit einem niedrigen SUV_{max} und einem hohen MTV eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich des PFS. Die Erklärung hierfür könnte sein, dass Patienten mit einem hohen SUV_{max} aufgrund der hohen metabolischen Aktivität des Tumors besser auf die Chemotherapie ansprechen. Dabei sind die Patienten mit einem geringeren Gesamttumorzusammenhang oder einer geringeren Läsionsanzahl im Vorteil, da die Erkrankung insgesamt nicht so stark fortgeschritten ist.

In den meisten anderen Studien (77,79) und einer Metaanalyse (74) wurde zwar ein Zusammenhang zwischen hohem SUV_{max} und einer schlechteren Prognose gezeigt, es gibt jedoch bisher keine weiteren Untersuchungen zur Prognoseaussage der Kombination von einem hohen metabolischen PET/CT-Parameter wie SUV_{max} mit einem niedrigen volumetrischen PET/CT-Parameter wie MTV oder Läsionsanzahl. Es wäre interessant zu untersuchen, ob zur Prognosevorhersage ein Index mit einem Quotienten aus SUV_{max} und MTV gebildet werden kann. Dies müsste optimalerweise in groß angelegten Studien prospektiv untersucht werden.

4.3.5 Läsionsanzahl-Schwellenwerte für PFS und OS

In bisherigen Studien wurde die reine Läsionsanzahl selten systematisch untersucht, es konnten keine vergleichbaren Untersuchungen gefunden werden. In der vorliegenden Arbeit konnte für das PFS ein signifikanter Trennungswert bei der Anzahl von 50 Läsionen gefunden werden. Da von den insgesamt 150 Patienten nur 13 zur Gruppe mit der schlechteren Prognose (≥ 50 Läsionen) gehörten, ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses eingeschränkt. Jedoch ist die Anzahl der Läsionen vergleichsweise einfach zu erheben und könnte möglicherweise weniger Schwankungen unterliegen sein, die sich durch unterschiedliche Methodik in der

Bildauswertung ergeben. Somit wäre es erstrebenswert, hier weitere Untersuchungen mit möglicherweise einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen, um die prognostische Rolle einer Dichotomisierung anhand der Läsionsanzahl zu validieren.

4.3.6 Weitere bildbasierte Biomarker

In Cotterau et al. aus dem Jahr 2020 wird empfohlen, MTV mit einem weiteren Parameter, der die Verteilung der Läsionen widerspiegelt, zu kombinieren, um die besten Vorhersagewerte zu erlangen (34). Ein Parameter hierfür ist die maximale Entfernung zwischen zwei Läsionsorten in der PET-CT, die als $D_{\max}$ bezeichnet wird. In Cotterau et al. 2021 hat sich dieser auch als alleiniger prognostischer Faktor für das PFS ($p < 0,0001$) und OS ($p = 0,0027$) gezeigt (80). Dieser Parameter könnte mit der Läsionsanzahl korrelieren, da zu erwarten ist, dass eine hohe Verteilung von Läsionen an verschiedenen Orten mit einer erhöhten Läsionsanzahl einhergeht. Allerdings war die Messung von $D_{\max}$ zum Zeitpunkt der Bildauswertung im Rahmen dieser Arbeit nicht im Rahmen von kommerziellen Analysesoftwaren etabliert, sodass dieser Parameter hier nicht analysiert werden konnte.

In zwei Studien wurde auch die Rolle der metabolischen Heterogenität (MH) der stärksten Läsion untersucht. MH ist ein funktioneller PET-Parameter mit bereits bekanntem prognostischem Wert bei soliden Tumoren. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination von einer hohen MH mit einem hohen MTV bei DLBCL-Patienten mit einer schlechten Prognose bei Anwendung der Standardtherapie einhergehen kann (12,81).

4.3.7 Vergleich der multivariaten Analyse

In großen Studien wurde bereits festgestellt, dass bei multivariater Analyse das MTV den klinischen Risikoscores wie dem IPI bei der Prognosevorhersage überlegen ist. In Vercellino et al. 2020 blieb in der multivariaten Analyse das MTV als einziger Prognosefaktor bei der Vorhersage von PFS und OS übrig, während IPI, NCCN-IPI und die meisten Einzelfaktoren des IPI-Scores aus dem Modell entfernt wurden. Lediglich der Risikofaktor ECOG-Leistungsstatus >2 war in Kombination mit dem MTV ein signifikanter Prognosefaktor (69). In Schmitz et al. 2020 verblieben ebenfalls nur das MTV und die iPET-Veränderung als die einzigen unabhängigen Prognosefaktoren in der multivariaten Regressionsanalyse (39). Die Überlegenheit der Bildparameter im Vergleich zum IPI-Score und dessen einzelnen Komponenten konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Bereits in der univariaten Analyse war keiner

dieser Parameter signifikant für das PFS, für das OS war lediglich der IPI-Score signifikant (siehe Tabelle 4).

Somit wurden die meisten dieser klinischen Parameter in die multivariate Analyse gar nicht erst eingeschlossen, lediglich der IPI-Score und die Serum-LDH wurden aufgrund ihrer klinisch etablierten Bedeutung in die Modelle mit aufgenommen.

Die Cox-Regressions-Modelle zeigten, dass MTV und Läsionsanzahl die robustesten prognostischen Faktoren waren. Ein erhöhtes MTV war sowohl im Hinblick auf das PFS (≥ 255 ml) als auch auf das OS (≥ 850 ml) ein klarer Risikofaktor. Auch eine hohe Läsionsanzahl (≥ 50) erwies sich als signifikanter Prädiktor für ein schlechteres PFS, während für das OS kein Effekt nachweisbar war.

Der SUV_{max} zeigte ein inkonsistentes Bild: In einzelnen Modellen fungierte ein hoher SUV_{max} als protektiver Faktor hinsichtlich des PFS, im Hinblick auf das OS war dies jedoch nicht signifikant. Meist wurde die Rolle des SUV_{max} durch volumetrische Parameter wie MTV oder Läsionsanzahl verdrängt. Dies war genauso in einer Studie von Kwon et al. der Fall, in der 92 DLBCL-Patienten untersucht wurden. Dort war ein erhöhter $SUV_{max} > 10,5$ g/ml in der univariaten Analyse mit einem signifikant schlechteren PFS assoziiert, wurde jedoch in der multivariaten Analyse von klinischen Faktoren wie Alter, LDH, Ann Arbor-Stadium, IPI-Score oder ECOG-Score verdrängt (82). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass SUV_{max} zwar eine prognostische Rolle spielen kann, jedoch weniger stabil als volumetrische Faktoren wie MTV oder Läsionsanzahl ist, da er keine Informationen über die Gesamttumorlast liefert und nur die Stoffwechselaktivität der aggressivsten Zellen der aktivsten Tumoraläsion widerspiegelt (82).

Der klinische IPI-Score bestätigte sich im Modell 3 als relevanter Risikofaktor für das OS (IPI ≥ 3), während er für das PFS keinen signifikanten Einfluss zeigte. Dies bestätigt die Plausibilität der Analyse, da der IPI-Score primär für die OS-Vorhersage entwickelt wurde (17).

Die LDH-Erhöhung als klinisch etablierter Parameter zeigte in dieser Arbeit weder im Hinblick auf PFS noch auf das OS einen signifikanten Einfluss, obwohl sich in beiden Endpunkten tendenzielle Zusammenhänge andeuteten.

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung volumetrischer PET-Parameter (MTV, Läsionsanzahl) als stabile Prädiktoren im Vergleich zu klassischen klinischen Parametern oder dem SUV_{max} allein.

Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die klinischen Risikofaktoren die in den IPI-Scores einfließen teilweise lediglich Surrogatparameter für die letztlich entscheidenden bildgebungsbasierten Prädiktoren darstellen.

Unter diesen Parametern nimmt insbesondere das MTV eine wichtige Rolle ein, da es konsistent eine klare prognostische Aussagekraft zeigt. Die Verwendung klinischer Surrogatmarker erscheint prinzipiell vor allem dann sinnvoll, wenn der eigentliche, biologisch näherliegende Parameter nicht direkt oder nur eingeschränkt erfassbar ist. MTV ist in der PET/CT jedoch zuverlässig und reproduzierbar messbar und sollte daher zur prognostischen Abschätzung herangezogen werden.

4.4 Andere Formen der Risikostratifizierung

Ein anderer Ansatz, die Risikostratifizierung zu verbessern, ist die Weiterentwicklung des IPI-Scores, um die Vorhersagegenauigkeit zu erhöhen. Zu solchen erweiterten IPI-Scores gehören unter anderem der ‚age-adjusted‘ IPI (aalPI) und der NCCN-IPI (2). Der aalPI ist eine vereinfachte Version des klassischen IPI, die primär für Patienten bis 60 Jahren mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen wie DLBCL entwickelt wurde (Tabelle 8). Dementsprechend fällt das Alter >60 Jahre als Risikofaktor raus, ebenfalls wird der extranodale Befall nicht als Risikofaktor berücksichtigt. Somit werden nur das Ann Arbor-Stadium, die LDH-Erhöhung und der ECOG-Leistungsstatus berücksichtigt. Die altersadaptierte Version des IPI wurde bei der Erstveröffentlichung nur für Patienten bis 60 Jahren angewandt, da davon ausgegangen wurde, dass diese häufiger an experimentellen Behandlungsstudien teilnehmen und sich somit von den über 60-jährigen Patienten unterscheiden (16). In neueren Untersuchungen wurde aber festgestellt, dass der aalPI-Score auch für Patienten über 60 Jahre verwendet werden kann (83).

Tabelle 8: 5-Jahres-Überlebensrate nach aalPI (≤ 60 Jahre) (16)

aalPI-Risikogruppe	Gesamtüberleben nach 5 Jahren
Niedrig (0 Risikofaktoren)	83 %
Niedrig-intermediär (1 Risikofaktor)	69 %
Hoch-intermediär (2 Risikofaktoren)	46 %
Hoch (3 Risikofaktoren)	32 %

Eine weitere Variante des klassischen IPI ist der vom ‚National Comprehensive Cancer Network‘ (NCCN) entwickelte NCCN-IPI, der es erlaubt, die Variablen Alter und LDH-Aktivität genauer zu differenzieren. Bezüglich des Alters gibt es vier Abstufungen (≤ 40 ; 41-60; 61-75 und > 75) und die LDH-Aktivität wird in drei Risikogruppen eingeteilt (Quotient aus Serum-LDH / oberer Grenzwert ≤ 1 ; 1-3 und > 3). Extranodaler Befall wird nur dann als Risikofaktor gewertet, wenn das ZNS, das Knochenmark, die Lunge, die Leber oder der Gastrointestinaltrakt befallen ist. Die Punktevergabe für das Ann Arbor-Stadium und den ECOG-Performance Status entspricht der des klassischen IPI. Aufgrund der differenzierteren Aufteilung ergibt sich beim NCCN-IPI eine Maximalanzahl von acht Punkten. Die Patienten werden dann aber wie beim klassischen IPI in vier Risikogruppen eingeteilt. Im Vergleich zum klassischen IPI können durch den NCCN-IPI Patienten mit sehr guter und sehr schlechter Prognose genauer diskriminiert werden (Tabelle 9) und vor allem für ältere Patienten ergibt sich eine genauere Risikostratifizierung (2,12,84).

Tabelle 9: 5-Jahres-OS und -PFS abhängig von der Risikogruppe - Vergleich der Einteilung nach IPI und NCCN-IPI (n = 1650) (84)

	IPI		NCCN-IPI		IPI		NCCN-IPI	
Risikogruppe	Punkte (Anteil in Kohorte)		5-y- OS		5-y- PFS		5-y- OS	
Niedrig	0-1 (38 %)	0-1 (19 %)	90 %	85 %	96 %	91 %		
Niedrig- intermediär	2 (26 %)	2-3 (42 %)	77 %	66 %	82 %	74 %		
Hoch-intermediär	3 (22 %)	4-5 (31 %)	62 %	52 %	64 %	51 %		
hoch	4-5 (14 %)	6-8 (8 %)	54 %	39 %	33 %	30 %		

Befälle des zentralen Nervensystems, die beim Staging primär nicht sichtbar waren, werden häufig kurz nach Beginn der Primärtherapie oder unmittelbar danach erkannt. Es wird daher vermutet, dass in einigen Fällen schon bei Diagnosestellung ein Befall des ZNS vorlag, dieser aber noch nicht erkannt wurde. Da bei einem Befall der Nieren oder Nebennieren häufig auch ein ZNS-Befall vorliegt, wurde der ZNS-IPI entwickelt, der neben den fünf im klassischen IPI enthaltenen Risikofaktoren den Nieren- oder Nebennierenbefall als besonderen Risikofaktor für einen ZNS-Befall enthält. Bei hoher Risikoeinstufung im ZNS-IPI haben die Patienten ein > 10 %-iges Risiko, eine ZNS-Manifestation zu haben (2,22).

Ein aktueller Ansatz zur Verfeinerung der Risikostratifizierung bei DLBCL stellt die Kombination von PET/CT-Parametern, der Menge von im Blut nachweisbarer zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) sowie die Zugehörigkeit zu molekularen Subgruppen dar. Dies ermöglicht eine deutlich verbesserte Prognoseabschätzung, wobei insbesondere Patienten mit hohen ctDNA-Spiegeln und PET/CT-Parametern, die mit einem erhöhten Risiko verbunden sind, ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben PFS aufwiesen (85).

4.5 Einschränkungen der Arbeit

Bereits in der Grundstudie CALGB 50303 fiel auf, dass die 491 eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu anhand von Vergleichsstudien angenommenen Zeiten ein signifikant besseres PFS zeigten. Das bei der Studienplanung der Hauptstudie erwartete 3-Jahres-PFS für die R-CHOP-Gruppe betrug 55%, tatsächlich wurde es mit 72% deutlich übertroffen, was darauf hindeutet, dass entweder das eingeschlossene

Patientenkollektiv oder die Behandlung nicht repräsentativ für die Behandlung des DLBCL unter realen Bedingungen ist (18). In der Studie wird als mögliche Begründung angegeben, dass durch die Notwendigkeit der Erfüllung von Einschlusskriterien, wie z.B. der histopathologischen Untersuchung, eher Patienten teilnahmen, die einen besseren Allgemeinzustand hatten. Dies liegt vermutlich daran, dass Patienten, die bereits in einem kritischen Zustand sind, eher sofort einer Therapie zugeführt werden und keine Zeit für Verzögerungen durch die Registrierung in einer Studie bleibt (18). Bei Betrachtung der Bildgebungszusatzstudie, deren Daten für diese Arbeit verwendet wurden, fällt auf, dass die PFS- und OS-Werte nochmal eine bessere Tendenz aufweisen als im gesamten Patientenkollektiv der CALGB 50303-Studie, die Unterschiede hierbei sind jedoch nicht signifikant (siehe Abb. 2 in Schöder et al. 2020, p-Wert für PFS 0,1, p-Wert für OS 0,11 (49)). Das könnte dadurch bedingt sein, dass tendenziell eher Patienten mit einem besseren Zustand zur Teilnahme an der Bildgebungsstudie einwilligten, da diese ja für die Patienten eine zusätzliche Belastung darstellte. Dieser Selektions-Bias sollte bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Eine weitere Einschränkung stellt die Größe des untersuchten Patientenkollektivs dar. Mit 150 Patienten können vermutlich prinzipiell repräsentative Aussagen getroffen werden, problematisch sind jedoch Untersuchungen mit Gruppeneinteilungen, bei denen nur sehr wenige Patienten einer der Gruppe angehören. Hier sind die Ergebnisse möglicherweise nicht repräsentativ genug und es sollten weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden, um auch Aussagen zu Patientengruppen treffen zu können, zu denen statistisch sehr wenige gehören (zum Beispiel hohes SUV_{max} bei niedrigem MTV).

4.6 Ausblick

Die Ermittlung von Schwellenwerten der bildbasierten Biomarker aus der initialen PET/CT könnte in Zukunft zum Beispiel die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes beeinflussen, indem Patienten identifiziert werden könnten, die von der Standardtherapie nicht profitieren. Diese könnten dann beispielsweise von Anfang an experimentellen Therapieansätzen zugeführt werden und nicht erst dann, wenn die Erstlinientherapie versagt. So könnten anhand der initialen PET/CT-Untersuchung, die sowieso den Standard für das Staging darstellt, die Patienten in bildbasierte Risikogruppen eingeteilt werden, so wie es aktuell lediglich durch die nicht-bildbasierten IPI-Faktoren durchgeführt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden auf Basis von Daten aus einer prospektiven Studie Schwellenwerte für PET-bildbasierte Biomarker erarbeitet, die bei der Auswertung weiterer Studien eingesetzt werden könnten. Dadurch, dass sich keine signifikanten Unterschiede im PFS und OS abhängig von der Zugehörigkeit zur Altersgruppe bis 60 oder über 60 Jahre ergaben, kann davon ausgegangen werden, dass die Schwellenwerte, die auf der Basis der Datengrundlage des gesamten Patientenkollektivs gefunden wurden, auch für das Patientenkollektiv der über 60-jährigen verwendet werden können. Durch die Verwendung des gesamten Patientenkollektivs bei nicht signifikanten Unterschieden in den Überlebensdaten hat man den Vorteil einer größeren Anzahl an Patienten und damit auch mehr Ereignisse, die statistisch verwertet werden können. Dies ist relevant für die Verwendung der Ergebnisse in der OPTIMAL>60-Studie, in der Patienten über 60 Jahren eingeschlossen sind und die eine prospektive Validierung der Ergebnisse erlaubt. Die Ergebnisse der bereits geplanten Analyse der OPTIMAL>60-Studie werden interessiert erwartet.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt die häufigste Untergruppe des Lymphoms dar und macht ca. ein Drittel aller Non-Hodgkin-Lymphome des Erwachsenen aus. Die Standardtherapie stellt die sehr wirksame Immun-Chemotherapie mittels R-CHOP dar. Obwohl dadurch sehr viele Patienten mit gutem Erfolg geheilt werden können, kommt es bei einem erheblichen Teil der Patienten (30 bis 50 %) immer noch zu einem Behandlungsversagen (21,47). Das Ziel aktueller Forschung ist es, Patienten, die nicht von der Standardtherapie profitieren, möglichst früh zu identifizieren, um die Therapie optimal anpassen zu können. Dafür ist es wichtig, zuverlässige Marker zu finden (12,48). Vielversprechend sind hierbei bildbasierte Biomarker aus der FDG-PET/CT, die als Standard-Bildgebung für das Staging eingesetzt wird. In dieser post-hoc-Analyse wurden FDG-PET/CT-Aufnahmen von 150 Patienten aus der CALGB 50303-Studie mit einem diffus großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL) untersucht, die jeweils vor Therapiebeginn aufgenommen wurden. Dabei war das Ziel dieser Arbeit, Schwellenwerte der bildbasierten Biomarker MTV, TLG, SUV_{max} und der Läsionsanzahl zu finden, die es erlauben, Patienten in Gruppen mit besserer und schlechterer Prognose einzuteilen. Dies sollte jeweils in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) vorgenommen werden. Weiterhin sollte die prognostische Aussagekraft der bildbasierten Biomarker durch eine multivariate Analyse bestätigt werden und auch mit der prognostischen Aussagekraft des IPI-Scores und der in diesen einfließenden Faktoren verglichen werden.

Methodik: In den 150 PET/CT-Aufnahmen aus dem Forschungsarchiv aus der der CALGB 50303-Studie wurden mithilfe des CE-zertifizierten Analyse-Tools syngo.via von Siemens die Parameter MTV, TLG, SUV_{max} und die Läsionsanzahl gemessen. Die Patientengruppe wurde anschließend bei verschiedenen Schwellenwerten der bildbasierten Biomarker dichotomisiert und jeweils der Schwellenwert mit der besten Trennschärfe (niedrigster p-Wert) ermittelt. Dies erfolgte mit allen bildbasierten Biomarkern jeweils in Bezug auf das PFS und auf das OS.

Anschließend wurde eine multivariate Analyse mit den etablierten Prädiktoren des IPI-Scores in Kombination mit den bildbasierten Biomarkern durchgeführt. Dabei wurden vier verschiedene Modelle erstellt, die jeweils voneinander unabhängige Faktoren enthielten. Die Überlebensdaten der Patienten stammten dabei aus der Studie CALGB

50303, die über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5,2 Jahren die beiden Therapieregime R-CHOP und DA-EPOCH-R miteinander verglich.

Ergebnisse: Es konnten für die Mehrzahl der bildbasierten Biomarker signifikante Schwellenwerte ($p < 0,05$) in Bezug auf das PFS und OS gefunden werden. Die optimalen Schwellenwerte lagen für MTV bezüglich PFS bei 255 ml ($p = 0,002$) und bezüglich OS bei 850 ml ($p < 0,001$), für TLG konnte nur bezüglich OS ein Schwellenwert bei 6375 g ($p = 0,018$) gefunden werden. Für SUV_{max} war nur der Schwellenwert bezüglich OS signifikant bei 15,6 g/ml ($p = 0,026$) und für die Läsionsanzahl nur der Schwellenwert bezüglich des PFS bei 50 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse erwiesen sich Parameter, die das Tumervolumen abbilden (v.a. MTV, aber auch die Läsionsanzahl) als die stärksten prognostischen Faktoren für die Vorhersage des PFS. SUV_{max} zeigte nur in Kombination mit MTV signifikante Effekte, wobei ein hohes SUV_{max} als protektiver Faktor fungierte. Der IPI-Score zeigte sich für das OS prognostisch relevant.

Die Kombination aus MTV und SUV_{max} erlaubte eine risikoadaptierte Einteilung: Patienten mit niedrigem MTV und hohem SUV_{max} zeigten ein sehr günstiges Risikoprofil im Bezug auf das PFS, während ein hohes MTV bei gleichzeitig niedrigem SUV_{max} mit einem mehr als dreifach erhöhten Risiko im Bezug auf das PFS assoziiert war (HR 3,16). Für das OS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

Schlussfolgerung: Aus den Daten einer großen prospektiven Studie konnten Schwellenwerte der bildbasierten Biomarker MTV, TLG, SUV_{max} , Läsionsanzahl und teilweise deren Kombinationen ermittelt werden. Diese Parameter lassen sich problemlos mit der klinisch etablierten CE-zertifizierten syngio.via-Software erheben, sodass im klinischen Alltag die Messung und Einordnung der Patienten in die Risikogruppen gut umgesetzt werden kann. Der Vergleich mit publizierten Daten verdeutlicht, dass weniger die absolute Höhe des Schwellenwertes als vielmehr die Konsistenz des Zusammenhangs entscheidend ist: Ein höheres MTV und ein hohes TLG sind robust mit ungünstigen Verläufen assoziiert. Standardisierungen der Segmentierungsmethoden und prospektive Validierungen sind erforderlich, um universell anwendbare Cut-offs für die klinische Routine zu etablieren. In dieser Arbeit handelt es sich um eine post-hoc-Analyse einer prospektiven Studie. Die Schwellenwerte, die ermittelt wurden, sollten wegen ihrer hohen Datenqualität prospektiv für die geplante Analyse in der OPTIMAL>60-Studie genutzt werden.

6 Referenzen

1. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol.* 2023;60(5):255–66. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
2. 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/>; Zugriff am [30.09.2025] [Internet] [cited 2023 Mar 6]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. 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.
4. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3354–62. doi:10.1200/JCO.2008.20.0857 Cited in: PubMed; PMID 19451438.
5. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 1991;337(8745):805–9. doi:10.1016/0140-6736(91)92513-2 Cited in: PubMed; PMID 1672911.
6. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schrag 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.
7. Gibson SE, Hsi ED. Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma of the elderly at a United States tertiary medical center: an uncommon aggressive lymphoma with a nongerminal center B-cell phenotype. *Hum Pathol.* 2009;40(5):653–61. doi:10.1016/j.humpath.2008.10.007 Cited in: PubMed; PMID 19144386.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo, Iguaracyra Barreto de Oliveira, 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, Klapper 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 JR, 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 Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2 Cited in: PubMed; PMID 35732829.
9. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74–87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006 Cited in: PubMed; PMID 29167021.
10. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, Ott G, Rosenwald A, Braziel RM, Campo E, Vose JM, Lenz G, Staudt LM, Chan WC, Weisenburger DD. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):200–7. doi:10.1200/JCO.2010.30.0368 Cited in: PubMed; PMID 21135273.
11. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker H-U, Cuccuini W, Hirschaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D,

- Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4079–87. doi:10.1200/JCO.2011.35.4423 Cited in: PubMed; PMID 21947824.
12. Ceriani L, Gritti G, Cascione L, Piroso MC, Polino A, Ruberto T, Stathis A, Bruno A, Moccia AA, Giovannella 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.
 13. 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.
 14. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rube C, Pfreundschuh M. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112–8. doi:10.1200/JCO.2013.51.4505 Cited in: PubMed; PMID 24493716.
 15. Kaddu-Mulindwa D, Altmann B, Held G, Angel S, Stilgenbauer S, Thurner L, Bewarder M, Schwier M, Pfreundschuh M, Löffler M, Menhart K, Grosse J, Ziepert M, Herrmann K, Dührsen U, Hüttmann A, Barbato F, Poeschel V, Hellwig D. FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL60 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3550–9. doi:10.1007/s00259-021-05348-6 Cited in: PubMed; PMID 33928400.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, Polley M-YC, Pitcher BN, Cheson BD, Kahl BS, Friedberg JW, Staudt LM, Wagner-Johnston ND, Blum KA, Abramson JS, Reddy NM, Winter JN, Chang JE, Gopal AK, Chadburn A, Mathew S, Fisher RI, Richards KL, Schöder H, Zelenetz AD, Leonard JP. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–9. doi:10.1200/JCO.18.01994 Cited in: PubMed; PMID 30939090.
 19. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, Bologna S, Ghesquière H, Hacini M, Fruchart C, Ysebaert L, Fermé C, Casasnovas O, van Hoof A, Thyss A, Delmer A, Fitoussi O, Molina TJ, Haioun C, Bosly A. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525–33. doi:10.1016/S1470-2045(13)70122-0 Cited in: PubMed; PMID 23578722.
 20. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshtna KM, Radford JA, McMillan A, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson P, Gambell J, Linch D. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817–26. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X Cited in: PubMed; PMID 23615461.

21. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617–29. doi:10.1002/ajh.26151 Cited in: PubMed; PMID 33661537.
22. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM, Ziepert M, Pfreundschuh M, Loeffler M, Savage KJ. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150–6. doi:10.1200/JCO.2015.65.6520 Cited in: PubMed; PMID 27382100.
23. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology.* 2015;276(2):323–38. doi:10.1148/radiol.2015142088 Cited in: PubMed; PMID 26203705.
24. Cheson BD. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2018;48(1):76–81. doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.09.007
25. Moskowitz CH, Schöder H. Current status of the role of PET imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol.* 2015;52(2):138–42. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.01.004 Cited in: PubMed; PMID 25805593.
26. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V [Internet]. 2022 [updated 2022 Sep 15; cited 2022 Sep 15]. Available from: https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navId=53
27. 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.
28. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J-A, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster SJ. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003;101(10):3875–6. doi:10.1182/blood-2002-09-2778 Cited in: PubMed; PMID 12531812.
29. Remplik P. FDG-PET-CT Diagnostik von Tumorerkrankungen - Die RADIOLOGIE München [Internet]. 2022 [updated 2022 Sep 15; cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://www.die-radiologie.de/fdg-pet-ct>
30. Hartmann Tina, Kahl-Scholz Martina, Vockelmann Christel. FACHWISSEN MTRA: Fr ausbildung, studium und beruf. [Place of publication not identified]: SPRINGER; 2018.
31. Gupta N, Singh N. To Determine the Prognostic Significance of 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan-Derived Parameters (Total Lesion Glycolysis and Metabolic Tumor Volume) in Patients of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Only Nodal Involvement. *Indian J Nucl Med.* 2020;35(2):100–4. doi:10.4103/ijnm.IJNM_6_20 Cited in: PubMed; PMID 32351262.
32. Beauregard J-M, Rahmim A. Harmonization of nomenclature for molecular imaging metrics of tumour burden: molecular tumour volume (MTV), total lesion activity (TLA) and total lesion fraction (TLF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):424–6. doi:10.1007/s00259-021-05613-8
33. 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. *Journal of Nuclear Medicine.* 2017;58(2):276–81. doi:10.2967/jnumed.116.180406
34. 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.
35. 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.
 36. Gupta N, Singh N. To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma). *Nucl Med Commun*. 2020;41(4):395–404. doi:10.1097/MNM.0000000000001159 Cited in: PubMed; PMID 32073552.
 37. Kim J, Hong J, Kim SG, Hwang KH, Kim M, Ahn HK, Sym SJ, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Estimated by (18) F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Stage II or III Disease. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48(3):187–95. doi:10.1007/s13139-014-0280-6 Cited in: PubMed; PMID 25177375.
 38. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Versari A, Itti E. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2017–22. doi:10.1007/s00259-014-2822-7 Cited in: PubMed; PMID 24902639.
 39. Schmitz C, Hüttmann A, Müller SP, Hanoun M, Boellaard R, Brinkmann M, Jöckel K-H, Dührsen U, Rekowski J. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer*. 2020;12425–36. doi:10.1016/j.ejca.2019.09.027 Cited in: PubMed; PMID 31710995.
 40. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Lee S-M, Lee S-E, Lee H-S, Lee G-W, Kim S-J, Lee S-M, Chung D-S. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012;91(5):697–703. doi:10.1007/s00277-011-1357-2 Cited in: PubMed; PMID 22071570.
 41. Su J-M, Zheng Q-Z, Huang W-R, Deng J, Wu J, Lu H-Q. Prognostic Value of (18)F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021;29(4):1181–6. doi:10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.04.025 Cited in: PubMed; PMID 34362500.
 42. Toledano MN, Desbordes P, Banjar A, Gardin I, Vera P, Ruminy P, Jardin F, Tilly H, Becker S. Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):680–8. doi:10.1007/s00259-017-3907-x Cited in: PubMed; PMID 29344718.
 43. Yamanaka S, Miyagawa M, Sugawara Y, Hasebe S, Fujii T, Takeuchi K, Tanaka K, Yakushijin Y. The prognostic significance of whole-body and spleen MTV (metabolic tumor volume) scanning for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(1):225–32. doi:10.1007/s10147-020-01807-6 Cited in: PubMed; PMID 33097970.
 44. Zhao P, Yu T, Pan Z. Prognostic value of the baseline 18F-FDG PET/CT metabolic tumour volume (MTV) and further stratification in low-intermediate (L-I) and high-intermediate (H-I) risk NCCNIP subgroups by MTV in DLBCL MTV predict prognosis in DLBCL. *Ann Nucl Med*. 2021;35(1):24–30. doi:10.1007/s12149-020-01531-1 Cited in: PubMed; PMID 33001389.
 45. Baratto L, Wu F, Minamimoto R, Hatami N, Liang T, Sabile J, Advani RH, Mittra E. Correlation of 18-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography parameters and clinical features to predict outcome for diffuse large B-cell lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2021;42(7):792–9. doi:10.1097/MNM.0000000000001398 Cited in: PubMed; PMID 33741852.

46. Ziepert M, Altmann B, Haupt S, Dörschmann M. OPTIMAL>60-Studie - Randomisierte Studie zum Vergleich des konventionellen und des liposomalen Vincristins, sowie einer intensivierten Rituximabgabe (12x) mit einer konventionellen Rituximabgabe (8x) bei Patienten mit aggressiven CD20+ B-Zell-Lymphomen im | Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) [Internet]. 2022 [updated 2022 Sep 30; cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.imise.uni-leipzig.de/institut/Projekte/OPTIMAL-60-Studie>
47. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184–90. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618 Cited in: PubMed; PMID 20660832.
48. Ceriani L, Milan L, Cascione L, Gritti G, Dalmasso F, Esposito F, Piroso MC, Schär S, Bruno A, Dirnhofer S, Giovanella L, Hayoz S, Mamot C, Rambaldi A, Chauvie S, Zucca E. Generation and validation of a PET radiomics model that predicts survival in diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP14: A SAKK 38/07 trial post-hoc analysis. *Hematol Oncol*. 2022;40(1):11–21. doi:10.1002/hon.2935 Cited in: PubMed; PMID 34714558.
49. 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.
50. Wilson WH, Jung S-H, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, Czuczman M, Lai R, Said J, Chadburn A, Jones D, Dunleavy K, Canellos G, Zelenetz AD, Cheson BD, Hsi ED. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97(5):758–65. doi:10.3324/haematol.2011.056531 Cited in: PubMed; PMID 22133772.
51. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging*. 2013;26(6):1045–57. doi:10.1007/s10278-013-9622-7 Cited in: PubMed; PMID 23884657.
52. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, Polley M-YC, Pitcher BN, Cheson BD, Kahl BS, Friedberg JW, Staudt LM, Wagner-Johnston ND, Blum KA, Abramson JS, Reddy NM, Winter JN, Chang JE, Gopal AK, Chadburn A, Mathew S, Fisher RI, Richards KL, Schöder H, Zelenetz AD, Leonard JP. Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (CALGB50303); 2020.
53. Baratto L, Davidzon GA, Moghbel M, Hatami N, Iagaru A, Mittra ES. Comparison Between Different PET and CT-Based Imaging Interpretation Criteria at Interim Imaging in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2018;43(1):1–8. doi:10.1097/RLU.0000000000001880 Cited in: PubMed; PMID 29076913.
54. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016;7(19):27848–54. doi:10.18632/oncotarget.8425 Cited in: PubMed; PMID 27036043.
55. 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.
56. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Barakat C, Soussan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to

- Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*. 2018;784786–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125
57. Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, Geramifar P, Abdollahi H, Bitarafan-Rajabi A. The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4498–509. doi:10.1007/s00330-017-4859-z Cited in: PubMed; PMID 28567548.
 58. Kuhnert G, Boellaard R, Sterzer S, Kahraman D, Scheffler M, Wolf J, Dietlein M, Drzezga A, Kobe C. Impact of PET/CT image reconstruction methods and liver uptake normalization strategies on quantitative image analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(2):249–58. doi:10.1007/s00259-015-3165-8 Cited in: PubMed; PMID 26280981.
 59. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, Tham IWK, Townsend D. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1667–73. doi:10.2967/jnumed.115.156927 Cited in: PubMed; PMID 26229145.
 60. 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.
 61. Orlhac F, Eertink JJ, Cottreau A-S, Zijlstra JM, Thieblemont C, Meignan M, Boellaard R, Buvat I. A Guide to ComBat Harmonization of Imaging Biomarkers in Multicenter Studies. *J Nucl Med*. 2022;63(2):172–9. doi:10.2967/jnumed.121.262464 Cited in: PubMed; PMID 34531263.
 62. 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.
 63. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1113–22. doi:10.1007/s00259-014-2705-y Cited in: PubMed; PMID 24570094.
 64. Boellaard R, Zwezerijnen GJC, Buvat I, Champion L, Hovhannisyan-Baghdasarian N, Orlhac F, Arens AIJ, Lobeek D, Celik F, Mitea C, Huijbregts JE, Tolboom N, Keizer B de, Valkema R, van Velden, Floris H P, Dibbets-Schneider P, Wiegers SE, Lugtenburg PJ, Barrington SF, Zijlstra JM. Measuring Total Metabolic Tumor Volume from (18)F-FDG PET: A Reality Check. *J Nucl Med*. 2025;66(5):802–5. doi:10.2967/jnumed.124.269271 Cited in: PubMed; PMID 40081961.
 65. 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.
 66. 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
 67. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, Rahman F, Möller H, Smith D, Barrington SF. Is there an optimal method for measuring baseline metabolic tumor volume in diffuse large B cell lymphoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(2):520–1. doi:10.1007/s00259-018-4200-3 Cited in: PubMed; PMID 30386867.
 68. 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.

69. Vercellino L, Cottreau A-S, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, Fruchart C, Roulin L, Oberic L, Pica GM, Ribrag V, Abraham J, Simon M, Gonzalez H, Bouabdallah R, Fitoussi O, Sebban C, López-Guillermo A, Sanhes L, Morschhauser F, Trotman J, Corront B, Choufi B, Snauwaert S, Godmer P, Briere J, Salles G, Gaulard P, Meignan M, Thieblemont C. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020;135(16):1396–405. doi:10.1182/blood.2019003526 Cited in: PubMed; PMID 31978225.
70. Kostakoglu L, Mattiello F, Martelli M, Sehn LH, Belada D, Ghiggi C, Chua N, González-Barca E, Hong X, Pinto A, Shi Y, Tatsumi Y, Bolen C, Knapp A, Sellam G, Nielsen T, Sahin D, Vitolo U, Trněný M. Total metabolic tumor volume as a survival predictor for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the GOYA study. *Haematologica*. 2022;107(7):1633–42. doi:10.3324/haematol.2021.278663 Cited in: PubMed; PMID 34407602.
71. Zhang Y-Y, Le Song, Zhao M-X, Hu K. A better prediction of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma by a prognostic model consisting of baseline TLG and % Δ SUV(max). *Cancer Med*. 2019;8(11):5137–47. doi:10.1002/cam4.2284 Cited in: PubMed; PMID 31343111.
72. Decazes P, Becker S, Toledano MN, Vera P, Desbordes P, Jardin F, Tilly H, Gardin I. Tumor fragmentation estimated by volume surface ratio of tumors measured on 18F-FDG PET/CT is an independent prognostic factor of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1672–9. doi:10.1007/s00259-018-4041-0 Cited in: PubMed; PMID 29705879.
73. Capobianco N, Meignan M, Cottreau A-S, Vercellino L, Sibille L, Spottiswoode B, Zuehlendorff S, Casasnovas O, Thieblemont C, Buvat I. Deep-Learning (18)F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med*. 2021;62(1):30–6. doi:10.2967/jnumed.120.242412 Cited in: PubMed; PMID 32532925.
74. Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q, Xie Y. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Med Oncol*. 2015;32(1):446. doi:10.1007/s12032-014-0446-1 Cited in: PubMed; PMID 25511321.
75. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210224. doi:10.1371/journal.pone.0210224 Cited in: PubMed; PMID 30625203.
76. Huang H, Xiao F, Han X, Zhong L, Zhong H, Xu L, Zhu J, Ni B, Liu J, Fang Y, Zhang M, Shen L, Wang T, Liu J, Shi Y, Chen Y, Zheng L, Liu Q, Chen F, Wang J. Correlation of pretreatment 18F-FDG uptake with clinicopathological factors and prognosis in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2016;37(7):689–98. doi:10.1097/MNM.0000000000000496 Cited in: PubMed; PMID 27244584.
77. 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.
78. Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, Nardelli A, Guariglia R, Capacchione D, Soscia E, Pedicini P, Gattozzi D, Musto P, Storto G. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2014;92(5):382–9. doi:10.1111/ejh.12268 Cited in: PubMed; PMID 24428392.
79. 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.
80. Cottreau A-S, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, Vercellino L, Casasnovas O, Thieblemont C, Buvat I. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT(+). *Ann*

- Oncol. 2021;32(3):404–11. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.019 Cited in: PubMed; PMID 33278600.
81. Aide N, Fruchart C, Nganoa C, Gac A-C, Lasnon C. Baseline (18)F-FDG PET radiomic features as predictors of 2-year event-free survival in diffuse large B cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4623–32. doi:10.1007/s00330-020-06815-8 Cited in: PubMed; PMID 32248365.
 82. Kwon SH, Kang DR, Kim J, Yoon J-K, Lee SJ, Jeong SH, Lee HW, An Y-S. Prognostic value of negative interim 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Radiol.* 2016;71(3):280–6. doi:10.1016/j.crad.2015.11.019 Cited in: PubMed; PMID 26732889.
 83. Advani RH, Chen H, Habermann TM, Morrison VA, Weller EA, Fisher RI, Peterson BA, Gascoyne RD, Horning SJ. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol.* 2010;151(2):143–51. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08331.x Cited in: PubMed; PMID 20735398.
 84. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123(6):837–42. doi:10.1182/blood-2013-09-524108 Cited in: PubMed; PMID 24264230.
 85. Dondolin R, Garrou F, Almasri M, Di Terzi Bergamo L, Cosentino C, Bruscaggin A, Salehi M, Talotta D, Bruna R, Rivolta GM, Bellia M, Nabki J, Al Deeban B, Cividini L, Mouhssine S, Maher N, Ghanej J, Maiellaro F, Andorno A, Mercalli F, Leutner M, Lorenzi A, Mahmoud AM, Al Essa W, Diop NM, Secomandi E, Deambrogi C, Rasi S, Boldorini RL, Gentile M, Palumbo GA, Gattei V, Foà R, Rossi D, Sacchetti GM, Gaidano G, Moia R. Integration of (18)FFDG-PET radiomics with liquid biopsy improves outcome prediction in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2025;39(9):2207–14. doi:10.1038/s41375-025-02688-2 Cited in: PubMed; PMID 40629066.

7 Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich all jenen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dirk Hellwig, für seine hervorragende Betreuung, seine stetige Unterstützung und die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft danken, vor allem bei der Einarbeitung in das Bildauswertungsprogramm.

Ebenfalls möchte ich meiner Familie danken für die ständige Unterstützung, besonders meinen Schwestern Lucia und Elisabeth Langguth, die mich tatkräftig unterstützt haben.

Allen, die auf ihre Weise zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, gilt mein aufrichtiger Dank.