

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Stellenwert von FDG-PET basierten SUV- und Volumenparametern  
für die Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin  
Lymphom**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Magdeburg  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von

Robert Meseck  
aus Hennigsdorf

Magdeburg 2012

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung

Meseck, Robert

Stellenwert von FDG-PET basierten SUV- und Volumenparametern für die  
Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom, 2012, 73  
Seiten, 16 Abbildungen, 12 Tabellen

### Kurzreferat

Ziel dieser Promotionsschrift ist es, den Nutzen von schwellenwertbasierten SUV- und Volumenparametern für die Erkennung von pädiatrischen HL Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach durchgeführter First-line Therapie zu untersuchen. Dazu wurden 66 Datensätze von 33 Kindern mit HL ausgewertet. PET-Untersuchungen wurden zum initialen Staging und nach 2 Zyklen Chemotherapie durchgeführt. Von einer Zielläsion mit der höchsten pathologischen Anreicherung ( $SUV_{max}$ ) wurde für jeden Patienten die Aktivität ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ), das metabolische Volumen (MTV, TLG) und das Volumen in der konventionellen Bildgebung (CIM) bestimmt. Zusätzlich wurde das gesamte Lymphomvolumen ( $\sum MTV/TLG$ ) der Patienten erfasst. Die PET-Volumina (MTV, TLG) und  $SUV_{mean}$  sind mittels 40%, 50%, 60%, 70% und 2,5 Schwellenwertanalyse sowie tumor-to-background Algorithmus bestimmt worden. Die einzelnen Parameter (initial sowie Interim-CIM/SUV/MTV/TLG) sowie die prozentuale Änderung im Verlauf ( $\Delta$ ) sind mit ROC-Analysen hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie korreliert worden. Bei 3 Patienten traten Rezidiverkrankungen nach Therapieende auf. Die Parameter  $\Delta SUV_{max\_bsa}$  und  $\Delta \sum TLG_{max}$  erlauben eine signifikante Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern. Der NPW war für alle Prognoseparameter hoch (NPW:100%). Der PPW mit maximal 60% ( $\Delta SUV_{max\_bsa}$ ) erreicht kein für die klinische Praxis ausreichendes Niveau um Therapiemodifikationen (z. B. Intensivierung der Chemotherapie bei Non-Respondern) rechtfertigen zu können.

### Schlüsselwörter

Positronen-Emissions-Tomografie, 2-<sup>[18]</sup>Fluor-2-deoxy-D-Glukose, Hodgkin Lymphom, Therapieprognose, standardized uptake value, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis, conventional imaging modalities, Positiv Prädiktiver Wert

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Glossar</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
2.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik	7
2.3 Therapie und unerwünschte Wirkungen	9
2.4 Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie mit F18-Fluorodeoxyglukose	13
2.4.1 Grundlagen	13
2.4.2 Einsatz der FDG-PET beim pädiatrischen Hodgkin Lymphom	13
2.5 PET-basierte SUV- und Volumenparameter	17
2.5.1 Semiautomatische Verfahren; SUV <sub>max</sub> , schwellenwertabhängige SUV <sub>mean</sub>	17
2.5.2 Relative Schwellenwertverfahren (SUV <sub>40</sub> , SUV <sub>50</sub> , SUV <sub>60</sub> , SUV <sub>70</sub> )	18
2.5.3 Absoluter Schwellwert (SUV <sub>2.5</sub> )	18
2.5.4 Automatisierte Schwellenwertverfahren (SUV <sub>auto</sub> )	19
2.5.5 Korrektur des SUV zu patientenspezifischen Parametern	19
2.5.6 Korrektur des SUV zur individuellen Serumglukose	19
2.5.7 Korrektur des SUV zur Körperoberfläche	20
2.5.8 Korrektur des SUV zur Serumglukose und Körperoberfläche	20
2.5.9 Volumen (MTV) und Volumenprodukte (TLG)	20
2.6 Ziele der Arbeit	21
<b>3. Patienten, Material, Methodik</b>	<b>22</b>
3.1 Studiendesign	22
3.2 Patienten	22
3.3 Bildgebende Verfahren	23
3.3.1 Untersuchungszeitpunkte	23
3.4 Konventionelle Bildgebung (CIM)	23
3.4.1 CT	23
3.4.2 Magnetresonanztomografie (MRT)	24
3.4.3 FDG-PET-Untersuchung	25
3.5 CIM und PET – Datenerhebung	25
3.5.1 CIM-Volumetrie	25
3.5.2 FDG-PET-Datensätzen	26
3.6 Referenzstandard	28
3.7 Statistische Analyse	28

<b>4. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
4.1 Analyse der SUV Parameter	29
4.1.1 Initiale FDG-PET Untersuchung	29
4.1.2 Interim-FDG-PET-Untersuchung	30
4.1.3 FDG-PET-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ )	32
4.2 Analyse der Volumenparameter (MTV, TLG, CIM)	34
4.2.1 Initiale FDG-PET Untersuchung versus initiale CIM	34
4.2.2 Interim-FDG-PET Untersuchung versus Interim-CIM	35
4.2.3 FDG-PET-Volumen im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ ) versus $\Delta$ CIM	37
4.3 Analyse der Gesamttumorlast ( $\Sigma$ MTV, $\Sigma$ TLG)	38
4.3.1 Initialen FDG-PET-Untersuchung	38
4.3.2 Interim-FDG-PET-Untersuchung	39
4.3.3 Gesamttumorlast im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ )	40
4.4 Fallbeispiele	42
<b>5. Diskussion</b>	<b>44</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>55</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>9. Teilveröffentlichungen</b>	<b>70</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>71</b>
<b>11. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>72</b>
<b>12. Lebenslauf</b>	<b>73</b>

# 1. Glossar

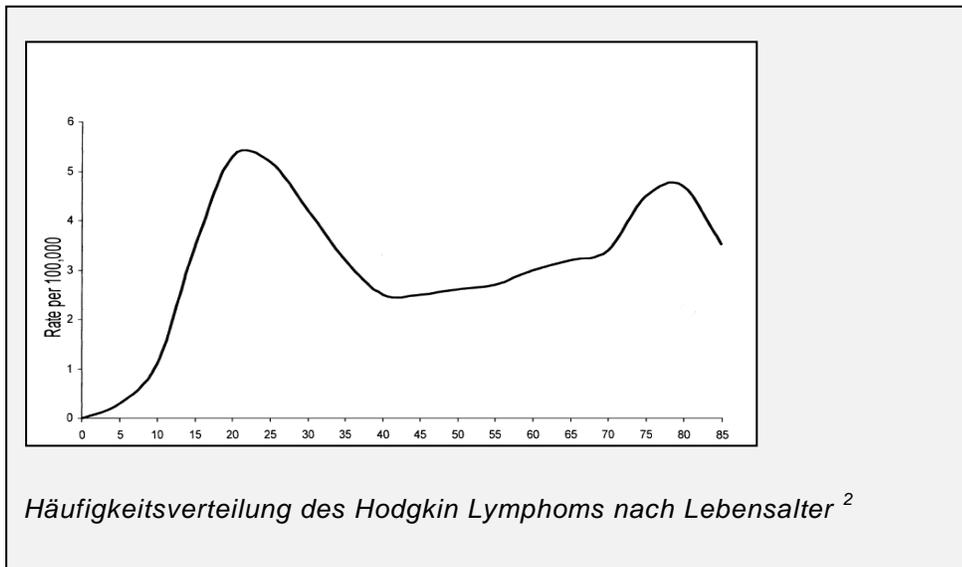
Ø	Durchschnitt
Δ	Zeitlicher Verlauf
AA	Ann Arbor
AUC	Area under the curve
Bq	Bequerel
bsa	Body surface area
bzw.	beziehungsweise
BMI	body mass index
CIM	Conventional Imaging Modalities/konventionelle Bildgebung
CT	Computertomografie
FDG	2- <sup>[18]</sup> Fluor-2-deoxy-D-Glukose
h	Stunde
HL	Hodgkin Lymphom
LK	Lymphknoten
NPW	Negativ prädiktiver Wert
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
MTV	Metabolic tumor volume
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPW	Positiv prädiktiver Wert
ROI	Region of interest
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SUV <sub>max</sub>	Maximaler standardized uptake value
T1	Spin-Gitter-Relaxation
T2	Spin-Spin-Relaxation
TOP	Therapieoptimierungsprotokolle
TLG	Total lesion glycolysis
VOI	Volume of interest

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Im Kindes- und Jugendalter ist das Hodgkin Lymphom (HL) mit der Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome die dritthäufigste Krebsart nach Leukämien und ZNS-Neoplasien<sup>1</sup>. Die Inzidenz nach Lebensalter ist zweigipflig mit einem ersten Maximum in der 2. Dekade und einem weiteren Anstieg im hohen Lebensalter (Abbildung 1).

Abbildung 1)



Als ursächlich für die Erkrankung werden Umwelteinflüsse und genetische Faktoren diskutiert. So haben Kinder betroffener Eltern ein relatives Risiko von 3:1 auch zu erkranken<sup>3</sup>. Geschwister von kranken Kindern erleiden ein HL doppelt so häufig wie die Normalbevölkerung<sup>3</sup>. Weiterhin ist auffällig, dass Patienten Träger gleicher Human-Leukozyten-Antigene (HLA; Klasse 1 Regionen, Allele A1, B5, B15, B8, B18) sind<sup>4,5</sup>.

Als Umweltfaktoren kommen neben Lösungsmitteln in Holzschutz- und Haarfärbemitteln auch onkogene Viren, wie das Torque Teno Virus und das Epstein-

Barr Virus (EBV) in Betracht <sup>6</sup>. Mit Southern Blots wurde festgestellt, dass bis zu 50% aller HL betroffenen Kinder erhöhte EBV Antikörper-Titer haben <sup>7</sup>.

## **2.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik**

Symptomatisch wird das Hodgkin Lymphom durch derbe Lymphknotenschwellungen, häufig mediastinal sowie B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Seltener treten neurologische Symptome oder paraneoplastische Syndrome bis hin zum Nierenversagen auf. Laborchemisch fallen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), vermindertes Serumalbumin und Hämoglobin, und abberante Leukozytenzahlen auf. <sup>8</sup>

Zur Sicherung der Diagnose gehört neben der laborapparativen Diagnostik die histologische Untersuchung. Der nodulär, sklerosierende Subtyp ist bei Kindern und Jugendlichen der westlichen Bevölkerung am häufigsten. (Tabelle 1)

Zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik wird heute ein Röntgen Thorax in zwei Ebenen, eine sonografische Untersuchungen der abdominalen Weichteile und peripheren Lymphknotenstationen sowie computertomografische Aufnahmen (CT) des Thorax sowie Magnetresonanztomografie (MRT) Aufnahmen des Halses, des Abdomens und des Beckens angefertigt. Die FDG-PET ist eine fakultative Zusatzuntersuchung. Sie wird aber im Rahmen der Therapie-Optimierungsprotokolle (TOP) sowie als Bestandteil des Stagings und der Kontrolluntersuchungen während und nach Abschluss der chemotherapeutischen Behandlungsphase eingesetzt <sup>18</sup>. Je nach Ausbreitung des Lymphoms werden die Patienten den Ann Arbor Stadien zugeordnet (Tabelle 2).

**Tabelle 1) Häufigkeit der histologischen HL-Subtypen im Kindes und Jugendalter**

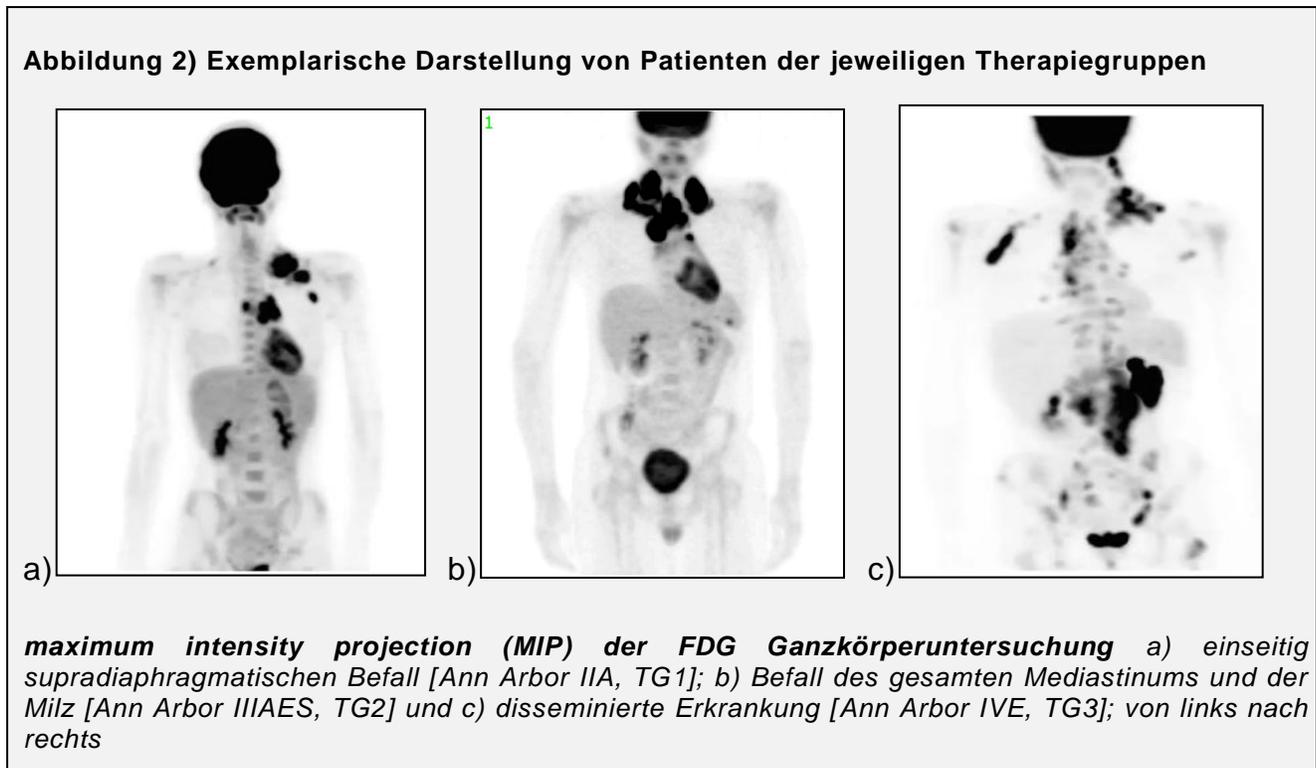
Autor	Patientenzahl	Alter (Jahre)	Geschlechter- verhältnis m:w	Lymphozyten Prädominante Form (%)	Noduläre Sklerose (%)	gemischte Zellularität (%)	Lymphozyten- arm (%)	Lymphozyten- reich (%)	Nicht klassifiziert (%)
Poppema, 1978 <sup>1</sup>	278	< 15	3,0 : 1	23,0	38,8	33,5	4,7	k.A.	k.A.
Siddiqui, 1999 <sup>2</sup>	265	2 bis 18	3,5 : 1	k.A.	20,0	60,0	k.A.	k.A.	k.A.
Büyükpamukcu, 2009 <sup>3</sup>	614	2 bis 18	2,8 : 1	< 1,0	15,0	56,0	7,5	10,0	k.A.
Schweisguth, 1968 <sup>4</sup>	56	< 15	k.A.	21,5	12,5	53,5	12,5	k.A.	k.A.
Butler, 1969 <sup>5</sup>	58	< 15	k.A.	10,3	39,7	34,5	12,0	k.A.	3,5
Rappaport, 1970 <sup>6</sup>	35	<10	k.A.	20,0	65,7	2,9	k.A.	k.A.	11,4
Lennert & Mohri, 1971 <sup>7</sup>	72	< 15	k.A.	27,8	34,7	30,5	7,0	k.A.	k.A.
Bazzeh, 2010 <sup>8</sup>	2836	< 18	k.A.	k.A.	76,0	15,0	k.A.	k.A.	k.A.
Wessel, 1983 <sup>9</sup>	66	2 bis 10	m>w	20,0	31,0	38,0	1,7	k.A.	k.A.
Parker, 1976 <sup>10</sup>	105	< 16	k.A.	15,0	58,0	23,0	1,0	k.A.	3,0
diese Arbeit	33	8 bis 18	1,1 : 1	0,0	67,0	27,7	0,0	5,6	0,0

Abkürzungen: k .A. keine Angabe; <, kleiner; >, größer; m, männlich; w, weiblich; 1<sup>9</sup>, 2<sup>10</sup>, 3<sup>11</sup>, 4<sup>12</sup>, 5<sup>13</sup>, 6<sup>14</sup>, 7<sup>2</sup>, 8<sup>15</sup>, 9<sup>16</sup>, 10<sup>17</sup>

**Tabelle 2) Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms, modifiziert nach Ann-Arbor** <sup>19</sup>

Stadium I	Befall einer LK-Region oder eine extranodale Manifestation
Stadium II	Befall von zwei benachbarter LK-Regionen oder zweier extranodaler Manifestationen auf ein Seite des Zwerchfells (supradiaphragmal/ infradiaphragmal)
Stadium III	Befall von LK-Regionen oder extranodalem Gewebe beiderseits des Zwerchfells
Stadium IV	Diffuser, beziehungsweise disseminierter Befall
Zusätze	A / B; wobei das A für die Abwesenheit und das B für das Vorhandensein von B-Symptomati steht; E indiziert einen extranodalen Befall; X weist auf eine große Tumormasse hin; S steht einen Milzbefall

In Einklang mit dem gültigen Therapieoptimierungsprotokoll (GPHO-HD-2002P und GPOH-HD2003) wurden die Patienten entsprechend dem Tumorstadium und dem Risikoprofil einer Therapiegruppe zugeordnet (Abbildung 4).



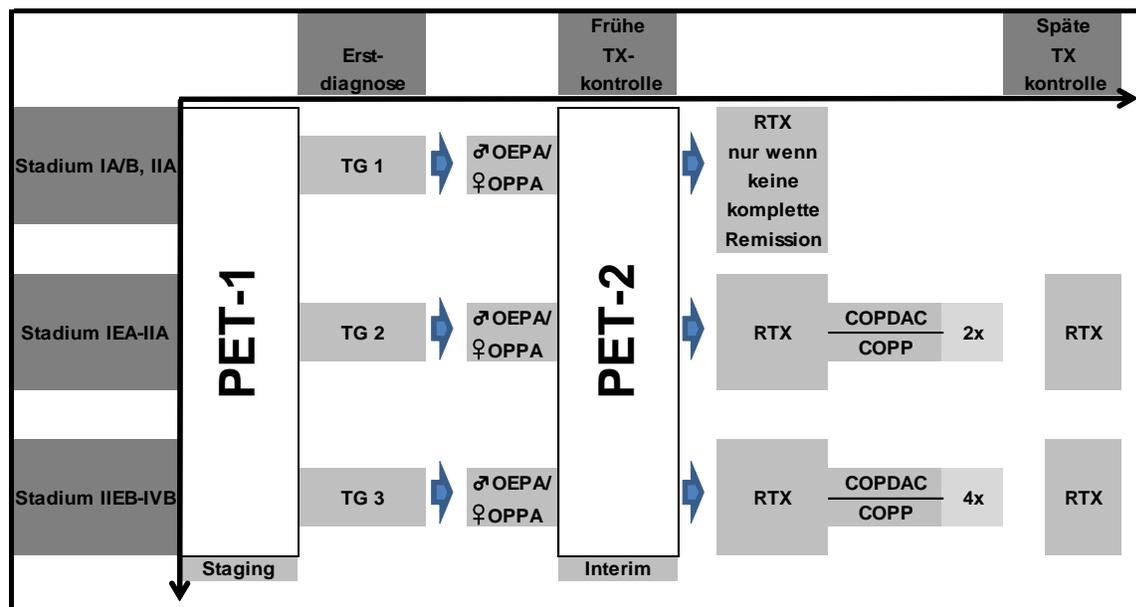
Dabei entspricht die erste Therapiegruppe (TG1) Patienten in den Ann Arbor Stadien I und IIA, zur Therapiegruppe 2 (TG2) gehören Patienten der Ann Arbor Stadien IIEA, IIB und IIIA und Patienten der Ann Arbor Stadien IIEB, IIIEA, IIIB und IV wurden der Therapiegruppe 3 (TG3) zugeordnet.

### 2.3 Therapie und unerwünschte Wirkungen

Die Behandlung der hier vorgestellten und analysierten Patientendaten erfolgte gemäß den TOP GPOH-HD2002P und GPOH-HD2003. Abhängig von der initialen Stadienzuordnung und des sich daraus ergebenden Risikoprofils erhalten Patienten der TG1 zwei Zyklen Chemotherapie. Zeigt sich zum Zeitpunkt des Restaging nach 2 Zyklen Chemotherapie eine sehr gute Response (Volumenreduktion in der konventionellen Bildgebung > 95 % sowie Größe aller LK-Residuen < 2 ml) ist die Therapie für Patienten der TG1 abgeschlossen. Sollte eines der beiden genannten

Kriterien nicht erfüllt worden sein, erfolgte eine anschließende Bestrahlung gemäß dem involved-field Konzept. Patienten der TG2 erhalten 4 Zyklen Chemotherapie, Patienten der TG3 insgesamt 6 Zyklen Chemotherapie. Beide Gruppen (TG2 und TG3) wurden protokollgemäß bestrahlt. Für Jungen besteht die chemotherapeutische Behandlungsphase aus zwei Blöcken OEPA (Etoposid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und für Mädchen aus zwei Blöcken OPPA (Procarbazin, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon). Kinder mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien (IIBE-IV) erhalten randomisiert je 2-4 weitere Blöcke COPP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon und Procarbazin) oder COPDAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon und Dacarbazin). Nachdem in früheren Studien das Weglassen vom gonadotoxischen Procarbazin zu deutlich schlechteren Heilungsraten führte, soll geprüft werden, ob Procarbazin ohne Wirkverlust durch Dacarbazin ersetzt werden kann. Die Bestrahlung im involved field Modus richtet sich nach dem Stadium und dem klinischen Verlauf. (siehe Abbildung 3)

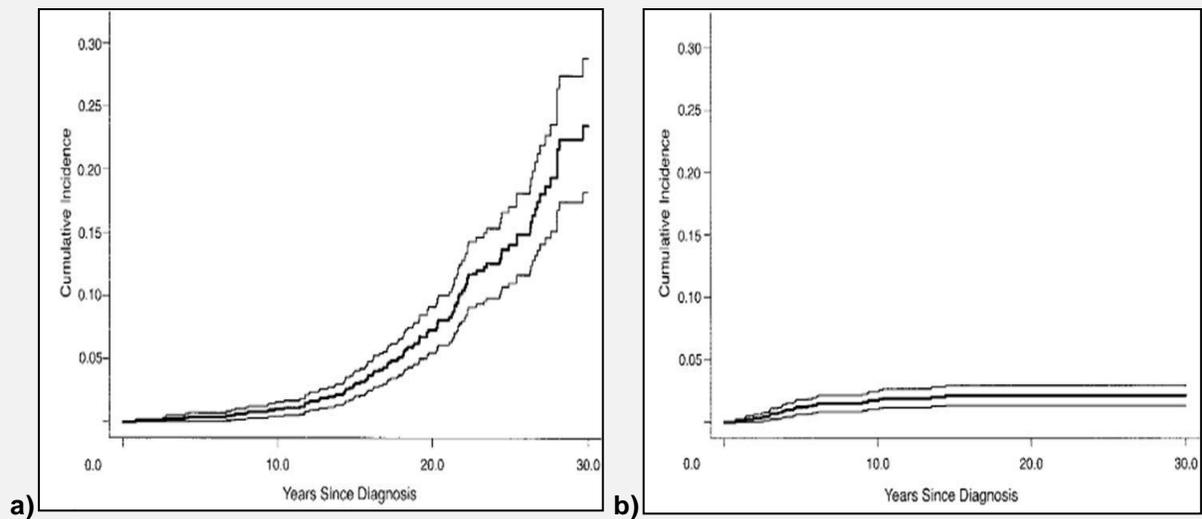
**Abbildung 3) Therapieregime und Untersuchungsschema für die Patienten der PET-2003 Studie**



Abkürzungen: PET, Positronen-Emissions-Tomografie; RTX, Bestrahlung im involved field modus; TG, Therapiegruppe; TX, Therapie; Therapieschemata (OEPA, OPPA, COPP, COPDAC) im Text erläutert

Durch eine risikoadaptierte Kombination aus Chemotherapie und Radiatio ist es heute möglich, ein Gesamtüberleben von > 90 % für die Patienten zu erreichen<sup>20-22</sup>. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten sind die Überlebensdaten bei Kindern besser<sup>22-27</sup>. Allerdings ist die Rate an therapieassoziierten Nebenwirkungen höher; dies gilt insbesondere für sekundäre solide Malignome<sup>28-30</sup>. Sekundäre Leukämien sind hauptsächlich dem Einsatz von Alkylantien (Etoposid/Procabazin) geschuldet. Verzichtet man jedoch auf diese, ist die Chemotherapie nicht effektiv genug und EFS Raten sinken<sup>31</sup>. Sekundäre solide Neoplasien werden durch die Radiatio verursacht<sup>28-30</sup>. Im Zuge der Auswertung einer Metaanalyse von sechs zwischen 1998 und veröffentlichten Arbeiten wurde ein 136-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mamma Ca (36-fach erhöhtes Risiko für ein sekundäres Schilddrüsen CA) innerhalb des Bestrahlungsfeldes festgestellt<sup>32</sup>. Um diesem Rechnung zu tragen, wurden die TOP zur Behandlung des HL im Kindes- und Jugendalter bereits früh einer systematischen Prüfung hinsichtlich einer Toxizitätsreduktion unterzogen. Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung bei Kindern [DAL; später Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)] entwickelte dazu in den frühen 1980er Jahren TOP (DAL-HD 78/82). Zunächst wurde die Bestrahlungsdosis dem Krankheitsstadium angepasst mit dem Ziel, die Folgeschäden der Therapie zu minimieren (DAL-HD 82). Weiterhin ist das zur Unfruchtbarkeit führende Procarbazin aus dem Behandlungskonzept für Jungen entfernt worden (DAL-HD 90, was in darauffolgenden Protokollen aufgrund von gesunkenen Remissionsraten wieder eingeführt wurde). In jüngeren Protokollen ist die Gesamtdosis der Bestrahlung weiter gesenkt worden bzw. wurde komplett weggelassen (GPOH-HD 95). Dazu musste eine komplette radiologische Remission nach der Chemotherapie festgestellt werden (> 95 % Größenreduktion bzw. < 2 cm Restläsion). Dies wurde bei ca. 20 % der Patienten erreicht. In den mittleren bis höheren Erkrankungsstadien stiegen daraufhin die Rezidivraten der Patienten ohne Strahlentherapie trotz der nachgewiesenen kompletten Remission an<sup>20</sup>. Aus diesem Grunde wurde in der Nachfolgestudie GPOH-HD 2002 die Bestrahlungstherapie bei den Patienten in den mittleren und höheren Studien auch bei Erreichen einer kompletten Remission am Ende der Chemotherapie wieder eingeführt<sup>22,33</sup>.

**Abbildung 4) Auftreten von Sekundärmalignomen nach abgeschlossener HL Therapie im Kindesalter**



*a) Auftreten von soliden Tumoren und b) sekundären Leukämien bei 1380 Mädchen und Jungen mit HL nach abgeschlossener Radiochemotherapie <sup>28</sup>*

Dass die intensive Radiochemotherapie Sekundärmalignome auslösen kann, ist ein Aspekt, mit dem sich die moderne Medizin auseinandersetzen muss.

Um dem zu begegnen wurden in Studien weitere Dosisreduktionen vorgenommen, um die Rate der sekundären Neoplasien zu senken <sup>34</sup>. Jedoch treten solide Tumore, insbesondere Mammakarzinome selbst bei niedrigen Strahlendosen auf <sup>29</sup>. Entgegen den Erwartungen ist sogar ein niedriges Stadium des Hodgkin Lymphoms (Ann Arbor I,II) ein Risikofaktor für die Patientinnen <sup>35</sup>. Andere Faktoren sind ein höheres Alter der Patientinnen (9-18 versus 1,5-18 Jahre) und eine extended-field Bestrahlung der oberen Körperhälfte (eine sogenannte mantle-field Bestrahlung) <sup>35</sup>.

## 2.4 Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie mit F18-Fluorodeoxyglukose

### 2.4.1 Grundlagen

Der für die Untersuchung genutzte Tracer  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose (FDG) ist ein Glukoseanalogon und wird über Glukose-Transporter (GLUT) der Klasse 1 und 3 in die Zelle aufgenommen. Reed Sternberg Zellen decken den Glukosebedarf über diese Transporteinheiten <sup>36</sup>. Durch die zytosolische Hexokinase wird FDG zu FDG-Phosphat (FDG-6-p) umgewandelt; dieses kann im Gegensatz zum Glukose-6-phosphat nicht weiter verstoffwechselt werden. Zellumsatz und Nichtausschleusen von FDG-6-p („metabolic trapping“) führen dazu, dass FDG intrazellulär akkumuliert <sup>37</sup>. Diese Stoffwechseleigenschaften erlauben die Darstellung von proliferativen Vorgängen in Lymphomgewebe <sup>38</sup>.

### 2.4.2 Einsatz der FDG-PET beim pädiatrischen Hodgkin Lymphom

Mithilfe der FDG-PET ist es möglich, beim Staging von Kindern mit HL einerseits mehr Läsionen zu detektieren als mit konventioneller Bildgebung. Andererseits muss unter Berücksichtigung des Partialvolumeneffektes in Kauf genommen werden, dass in reinen PET Scannern dem Untersucher Läsionen entgehen, die im CT detektiert werden. Ein upstaging erfolgt gelegentlich, <sup>39-41</sup> eine Therapiemodifikation erfolgt jedoch selten bis gar nicht <sup>42</sup> (siehe Tabelle 3)

**Tabelle 3) Upstaging, Downstaging, Therapieänderung nach FDG-PET**

FDG-PET und initiales Staging beim HL			
Resultat aus FDG-PET	Upstaging	Downstaging	Therapiemodifikation
Patridge <sup>1</sup>	18 von 44	3 von 44	11 von 44
Montravers <sup>2</sup>	4 von 7	0 von 7	1 von 7
Weihrauch <sup>3</sup>	4 von 22	k. A.	1 von 22
Jerusalem <sup>4</sup>	3 von 33	4 von 33	0 von 33

Abkürzungen: k.A., keine Angabe; <sup>1</sup><sup>42</sup>; <sup>2</sup><sup>41</sup>; <sup>3</sup><sup>40</sup>; <sup>4</sup><sup>43</sup>;

Die Einteilung in die jeweilige Therapiegruppe sowie die Therapiekontrolle für die Patienten mit HL wurde bis zum Zeitpunkt der TOP (GPOH-HD 95) mit CT/MRT-Untersuchungen durchgeführt. Dort wurde versucht, mithilfe konventioneller Bildgebung Patienten mit sehr guter Prognose von solchen mit schlechter Prognose zu trennen. Sehr gutes Ansprechen auf die Therapie war als Rest kleiner 2 ml sowie Volumenreduktion von > 95 % definiert. Solche Pat. wurden nicht bestrahlt und zeigten im Verlauf ein Anstieg der Rezidivrate<sup>20</sup>. Daraufhin wurde jedoch für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene mit HL demonstriert, dass die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie mithilfe von FDG-PET sensitiver und spezifischer ist als mit CT/MRT<sup>23-26,43-50</sup>. Grund dafür ist, dass die morphologisch-anatomische Schnittbildgebung nicht zwischen postchemotherapeutischer Nekrose und vitalem Tumorgewebe zu unterscheiden vermag. Eine visuell unauffällig befundene FDG-PET Untersuchung bei pädiatrischen Patienten zum frühen Zeitpunkt der Chemotherapie (z.B. nach 2 Zyklen CTx) hat einen exzellenten NPW (100 %) (<sup>26</sup>). Ein mögliches Rezidiv kann so mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden<sup>26,49,50</sup>. Im Gegensatz dazu ist bei einem auffälligen, i. e. positiven, PET-Befund, bei einem PPW von lediglich 17-19 % eine eindeutige Voraussage bezüglich eines Rezidivs nach der primären Radiochemotherapie von Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom nicht möglich.

Die visuelle Befundung von FDG-PET Untersuchungen ist klinischer Standard. Im Rahmen von multizentrischen Studien ist dieser Standard sinnvoll, da die Unabhängigkeit von technischen Gegebenheiten am Untersuchungsort vorausgesetzt werden kann. Doch selbst eine sehr sensitive, durch zwei Zentren durchgeführte, verblindete, visuelle Befundung kann die Relevanz (PPW) von FDG-PET-Untersuchungen hinsichtlich der Unterscheidung von Respondern und Nonrespondern bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom nicht erhöhen<sup>51</sup>. Im Gegensatz dazu konnte in gegenwärtigen Studien gezeigt werden, dass semi-quantitative FDG-PET-Parameter (z. B. SUV<sub>max</sub>) insbesondere die Spezifität verbessern kann ohne dabei die Sensitivität und den exzellenten NPW nach Abschluss der ersten beiden Zyklen CTx zu schmälern<sup>26</sup>. Der PPW der Interim-PET konnte aber auch in dieser damaligen Arbeit nicht auf ein für die klinische Routine robustes Niveau gehoben werden. Die Herausforderung besteht darin, mit einem

unspezifischen Tracer eine spezifischere Befundung zu realisieren. Damit kann die Therapie bei einem exzellenten NPW in der Interim-PET einerseits deeskalatiert (z. B. Verzicht auf die Radiatio) als auch verstärkt werden (im Falle eines positiven Befundes auf Basis eines sehr guten PPW [z. B. 80 %]).

Das *International Harmonization Project in Lymphoma* empfiehlt die visuell-qualitative Auswertung von FDG-PET Untersuchungen<sup>52</sup>. Jedoch wurde auch der quantitativen Befundung ein Nutzen für die Beurteilung therapiebegleitender Verlaufskontrollen eingeräumt und deren Analyse im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten gefordert<sup>53</sup>. Am weitesten verbreitet ist dabei der Gebrauch des SUV<sub>max</sub>. Dieser Parameter spiegelt die maximal detektierte, pathologische Stoffwechselintensität - dargestellt durch einen Voxel - in einer Lokalisation in einem Patienten, wider. Im Kontext von onkologischen PET-Untersuchungen entspricht dieser Ort allgemein der höchsten und dem Malignom geschuldeten Stoffwechselaktivität soweit andere physiologisch mehranreichernde Ursachen ausgeschlossen werden können. Kritisch an dieser Bemessung der Stoffwechselaktivität ist jedoch die Tatsache, dass dafür lediglich ein einzelner Voxel herangezogen wird. Die Gründe für eine mögliche Verfälschung der Berechnung des SUV<sub>max</sub> reichen von der Patientenvorbereitung bis hin zum Post-Processing der generierten Bilddatensätze. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit soll an dieser Stelle auf Tabelle 4 hingewiesen sein.

Tabelle 4) Störgrößen bei der Auswertung von FDG-PET-Datensätzen, modifiziert nach Boellard et al.<sup>54,55</sup>

Einflussfaktoren bei der Auswertung von FDG-PET-Untersuchungen	
<b>biologische Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injektions-Scan Abstand</li> <li>• Patientenbewegung</li> <li>• Patientenbefinden im Scanner</li> <li>• Entzündungen</li> </ul>
<b>Physikalische Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildrekonstruktionsparameter</li> <li>• Definition von ROI oder VOI</li> <li>• Untersuchungsablauf</li> <li>• SUV-Berechnung</li> <li>• Scanner-Kalibrierung</li> <li>• Serumglukosespiegel</li> <li>• Kontrastmittel für die CT</li> </ul>
<b>Kinder-spezifische Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Braunes Fettgewebe</li> <li>• Thymushyperplasie</li> <li>• Knochenmarkreaktion auf Wachstumsfaktoren</li> <li>• hohe Aktivität von hämatopoetischen Stammzellen</li> <li>• Wachstumsfugen in Röhrenknochen</li> </ul>

Abkürzungen: VOI, volume of interes; ROI, region of interest; CT, Computertomografie

#### 2.4.2.1 Strategien zur Bewältigung eines möglichen $SUV_{max}$ „bias“

Nimmt man an, dass bei der Berechnung des  $SUV_{max}$  oben genannte Fehlerquellen vorliegen können, stehen verschiedene Strategien zur Verfügung, um eine mögliche Über- bzw. Unterschätzung der Zielläsion zu vermeiden. Fehlern unter dem Aspekt „physikalische Faktoren“ kann begegnet werden, indem bei jeweils gleicher Durchführung der FDG-PET Untersuchungen die Daten im zeitlichen Verlauf betrachtet werden (im Folgenden  $\Delta$ PET). Konkret wird die Differenz aus initialem PET sowie Interim-PET (analog initiales und Interim-CIM) berechnet [ $\Delta$ PET=(initiales PET – Interim-PET)/(initiales PET x 100) oder  $\Delta$ CIM=(initiale CIM-Interim-CIM)/(initiale CIM x 100)] . So können Fehler, die bei der Aufnahme zu einem Zeitpunkt entstehen, mathematisch kompensiert werden. Dieses Verfahren ist bereits aussichtsreich in verschiedenen Studien angewendet worden<sup>26,27,56,57</sup>.

Weiterhin werden Alternativen zur Berechnung des  $SUV_{max}$  erprobt, um oben genannte „biologische Faktoren“ zu minimieren. Zur Berechnung werden dazu

absolute (z. B.  $SUV_{mean2.5}$ ) Schwellenwertverfahren und die Korrektur des SUV zu physiologischen Parametern ( $SUV_{BSA/Glukose}$ ) herangezogen. Ebenso können relative Schwellenwert-Parameter zur Bestimmung vollständiger Tumorausmaße genutzt werden, wie dies an Entitäten, wie dem Lungenkarzinom und dem Non-Hodgkin Lymphom demonstriert wurde<sup>58-60</sup>.

Neben der Bemessung des SUV kann anhand der Aktivität auch ein metabolisches Volumen abgegrenzt werden. Hierfür werden alle Voxel innerhalb einer definierten VOI (z. B.  $SUV_{mean}>2.5$ ) zu einem Volumen zusammengefasst. Die Überlegung, dass die metabolische Quantifizierung eines Tumorumfanges (MTV) eher die tatsächliche Stoffwechsellage im Tumor widerspiegelt, als ein einzelnes Voxel scheint nachvollziehbar. Mögliche statistische Fehler, die aus der Erfassung eines einzelnen Wertes resultieren, können so minimiert werden<sup>60</sup>. Ein weiterer Aspekt zur Abschätzung der Stoffwechselaktivität ist die Volumenproduktbildung (total lesion glycolysis, TLG). Für das TLG werden das MTV und die Aktivität ( $SUV_{max/mean}$ ) zu einem mathematischen Produkt zusammengefasst. In einem Tiermodell sowie einer retrospektiven Studie an Patienten mit NHL konnte der Nutzen dieses Parameters bereits gezeigt werden<sup>61,62</sup>.

Daher stellt sich die Frage, ob mit der Anwendung von semi-quantitativen und patientenspezifisch korrigierten SUV- und Volumen-Parametern die prognostische Trennschärfe bezüglich der Vorhersage eines Rezidives verbessert werden kann.

## **2.5 PET-basierte SUV- und Volumenparameter**

### **2.5.1 Semiautomatische Verfahren; SUVmax, schwellenwertabhängige SUVmean**

Der  $SUV_{max}$  ist der Voxel mit der höchsten Aktivität in einem pathologischen Fokus. Für die Berechnung der durchschnittlichen Aktivität ( $SUV_{mean}$ ) werden alle Voxel oberhalb eines benutzerdefinierten Schwellenwertes berücksichtigt und auf einen Wert gemittelt. Mögliche statistische Fehler, wie sie bei der Erfassung eines einzelnen Wertes auftreten können<sup>60,63</sup>, sollen so gemindert werden. (Tabelle 4)

### **2.5.2 Relative Schwellenwertverfahren (SUV40, SUV50, SUV60, SUV70)**

Die Arbeitsgruppe um Krohn <sup>59</sup> hat als eine der ersten über die Vorteile von schwellenwertbasierten SUV-Parametern geschrieben.

Bei Untersuchungen von mit Radiotracer gefüllten Phantomkugeln demonstrierte diese Studiengruppe, dass ein Schwellenwert von 40 % (bezüglich  $SUV_{max}$  [SUV<sub>40</sub>]) am besten geeignet war, das Volumen einer FDG-gefüllten Kugel zu erfassen. Darüberhinaus war dieser FDG-PET-Parameter in der Lage, bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinomen das im CT ermittelte Volumen am besten zu registrieren <sup>59</sup>.

Die European Association of Nuclear Medicine (EANM) empfiehlt zur standardisierten Befundung von FDG-PET Untersuchungen darüberhinaus 50 %, 60 % und 70 %-ige Schwellenwerte <sup>63</sup>.

### **2.5.3 Absoluter Schwellwert (SUV<sub>2.5</sub>)**

Der absolute Schwellenwert SUV<sub>2.5</sub> ist ein Parameter, der lange Zeit als allgemeines Unterscheidungskriterium zwischen gutartigen oder bösartigen Veränderungen diente. Eine Anwendung dieses Parameters bei Kindern und Jugendlichen mit HL wurde noch nicht überprüft. Methodisch erscheint die Wahl des Parameters günstig, weil dieser unabhängig von einem Maximalwert zwischen Tumor und Hintergrund unterscheiden kann. Analog zu relativen Schwellenwerten werden bei einer Berechnung mit einem absoluten Schwellenwert diejenigen Voxel zu einer Durchschnittsaktivität gemittelt, die sich oberhalb der Aktivität von über 2.5 befinden.

#### **2.5.4 Automatisierte Schwellwertverfahren (SUV<sub>auto</sub>)**

Zudem verfügt die verwendete Analysesoftware (ROVER<sup>®</sup>, ABX, Radeberg, Deutschland) über integrierte Algorithmen zur automatischen Berechnung der Aktivität in einem definierten VOI. Das für diese Arbeit genutzte Programm startet die Berechnung mit einem automatischen Schwellwert und erfasst die Aktivität einer Läsion und die des Hintergrundes. In einem iterativen Prozess wird solange die Aktivität des Hintergrundes von der Aktivität der Zielläsion abgezogen bis keine Änderung mehr bei Läsion und Hintergrund berechnet werden kann.

#### **2.5.5 Korrektur des SUV zu patientenspezifischen Parametern**

Der Einfluss individueller Parameter auf PET-Untersuchungen ist bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit HL noch nicht analysiert worden. Insbesondere erscheint es in diesem Patientenkollektiv sinnvoll, gewichtsunabhängige Parameter für die Auswertung zu berücksichtigen, da das Körpergewicht während des Wachstums nicht linear steigt <sup>64</sup>.

Da für eine FDG-PET ein Glukoseanalogon genutzt wird, ist das Verfahren vom Serumglukosespiegel abhängig. Sind die Körperzellen mit Glukose gesättigt, sinkt die Traceraufnahme. Die von Patienten vor der Untersuchung ermittelte Serumglukose mathematisch zu nivellieren, ist daher schlüssig, weil in Studien Patienten trotz optimaler Vorbereitung unterschiedliche Serumglukosewerte aufweisen und dennoch miteinander verglichen werden (Voraussetzung für eine FDG-PET-Untersuchung für die Patienten dieser Studie war ein Serumglukosewert von < 110 mg/dl).

#### **2.5.6 Korrektur des SUV zur individuellen Serumglukose**

Dass sich Patienten nur nüchtern einer FDG-PET Aufnahme unterziehen dürfen, trägt der Tatsache Rechnung, dass das Verfahren vom Blutzuckerspiegel abhängig ist. Trotzdem bleibt es nicht aus, dass Patientendaten in Studien miteinander

verglichen werden, bei denen unterschiedliche Glukosespiegel gemessen werden. Die Arbeitsgruppe um Wong <sup>65</sup> hat deshalb in ihrer Studie die Glukosewerte der Patienten normalisiert, um den Therapieverlauf verschiedener maligner Lymphome miteinander vergleichbarer zu machen. In der vorliegenden Arbeit ist geprüft worden, in wie weit eine glukosekorrigierte Aktivitätsberechnung (im folgenden  $SUV_{Glukose}$ ) die Relevanz von FDG-PET Untersuchungen begünstigt. Die SUV-Parameter wurden mit der Standardformel [ $SUV_{Glukose} = (SUV \times Glukose \text{ in mg/dl})/90 \text{ mg/dl}$ ] korrigiert.

### **2.5.7 Korrektur des SUV zur Körperoberfläche**

Mit der Korrektur des SUV zur individuellen Körperoberfläche (body surface area, im folgenden  $SUV_{bsa}$ ) soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Körpermasse dem Körperfettgehalt entsprechend variiert und Adipozyten nur mäßig FDG akkumulieren <sup>66,67</sup>. Die Arbeitsgruppe um Yeung hat in ihrer Arbeit dargestellt, dass die übliche Körpermassenkorrektur des SUV bei Patienten mit hohem body-mass-index (BMI) Fehler birgt <sup>64</sup>. Yeung et al. schlagen daher eine Körperoberflächenkorrektur vor, die geringeren Schwankungen unterliegt. Für diese Arbeit wurden die SUV-Werte mit der folgenden Formel korrigiert; ( $BSA = \text{Körpergewicht}^{0,425} \times \text{Größe}^{0,725} \times 0,007184$ ); ( $SUV_{BSA} = SUV \times BSA/\text{Körpergewicht}$ ).

### **2.5.8 Korrektur des SUV zur Serumglukose und Körperoberfläche**

Weiterhin erfolgte für die SUV-Parameter eine kombinierte Glukose- und Körperoberflächenkorrektur.

### **2.5.9 Volumen (MTV) und Volumenprodukte (TLG)**

Die alleinige Analyse von PET-Untersuchungen anhand von SUV-Parametern würde die räumliche Ausdehnung und Beschaffenheit eines Tumor vernachlässigen <sup>54</sup>. In der Klinik wird aktuell eine Bestimmung des metabolischen Volumens nur zur

Abgrenzung eines Bestrahlungsfeldes genutzt<sup>68</sup> oder, um das Ausmaß der Tumorlast für den Organismus abzuschätzen<sup>60</sup>. Deshalb ist es nicht abwegig zu untersuchen, ob metabolische Volumina und Volumenprodukte<sup>61,69,70</sup> von prognostischer Relevanz sind. Zunächst existierten nur Tiermodelle oder Studien über das therapeutische Ansprechen für erwachsene NHL Patienten<sup>61,69,70</sup>. Eine neuere Arbeit weist darauf hin, dass die Bestimmung des TLG im zeitlichen Verlauf geeignet ist, das Ansprechen auf die Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit HL vorherzusagen<sup>57</sup>.

## **2.6 Ziele der Arbeit**

Während des Therapiemonitorings von Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom wurden zu zwei Zeitpunkten FDG-PET-Untersuchungen durchgeführt [initiales PET und Interim-PET (im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ )]. Diese Untersuchungen wurden für die vorliegende Promotionsschrift retrospektiv mit verschiedenen, schwellenwertbasierten SUV – und Volumenparametern ausgewertet.

Konkret sollte die Frage beantwortet werden, ob einer der o. g. Parameter hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie einen so hohen positiv prädiktiven Wert (PPW) aufweist, dass dieser Parameter klinisch relevant wäre (80 %). Eine individuelle Therapiesteuerung wäre dann möglich. Dazu wurden zunächst verschiedene, schwellenwertbasierte und individuumsspezifisch korrigierte SUV-Parameter hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie überprüft. Es wurden ein absoluter (2,5), ein softwarebasierter (ROVER, ABX, Radeberg) sowie mehrere prozentuale Schwellenwerte zur Generierung der SUV-Parameter verwendet. Zusätzlich wurden die Parameter bezüglich der patientenspezifischen Körperoberfläche sowie des individuellen Serumglukosespiegels korrigiert.

In einem weiteren Schritt wurden verschiedene, metabolische Volumenparameter (MTV und TLG, sowie Parameter der Gesamttumorlast) mit den oben beschriebenen Schwellenwerten errechnet. Diese wurden dann mit den Tumorumfängen der konventionellen Bildgebung (CIM) bezüglich des Ansprechens auf die Therapie verglichen.

## **3. Patienten, Material, Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Die Arbeit ist als retrospektive Studie mit explorativem Charakter angelegt. Die standardisierte Behandlung der Patienten und die standardisierte Bildgebung, einschließlich der FDG-PET erfolgte gemäß TOP sowie im Rahmen der prospektiven multizentrischen PET-2003-Studie (50-2714-He 1, Deutsche Krebshilfe e. V.; Studienleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze, Charité Centrum 17, Klinik für Kinderheilkunde m.S. Onkologie und Hämatologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Otto-von-Guericke-Universität A.ö.R Magdeburg). Als Referenzstandard galt die Entscheidung des interdisziplinären Tumorboards unter Berücksichtigung aller klinischen und bildgebenden Untersuchungen inklusive notwendiger histologischer Untersuchungen.

Die Durchführung der Studie wurde gemäß §§ 23, 24 der Strahlenschutzverordnung beim Bundesamt für Strahlenschutz in Salzgitter angemeldet und genehmigt. Zur Durchführung der Studie an den rekrutierenden Zentren lag eine Genehmigung der jeweiligen Ethikkommission vor.

### **3.2 Patienten**

Die hier ausgewerteten Patienten wurden im Rahmen der multizentrischen, prospektiven PET-2003-Studie zwischen Dezember 2003 und September 2006 eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv von Oktober 2009 bis Februar 2012.

Es konnten insgesamt 40 Kinder und Jugendliche rekrutiert werden. Sieben der 40 Patienten konnten nicht zur Auswertung herangezogen werden. Ursachen dafür waren überschießende Tracerakkumulation in braunen Fettgewebe in einem Patienten, Abweichung der Angaben zum Körpergewicht zwischen DICOM Datensatz und Patientenakte bei 2 Patienten, zum Zeitpunkt der Auswertung in den Archiven nicht mehr vorhandene vollständige Datensätze von 4 Patienten. Von 33

Kindern und Jugendlichen (13 Mädchen, 20 Jungen; 8-17,8 [im Mittel 15,4±2,4] Jahre); noduläre Sklerose, n=23; gemischtzellig, n=8; lymphozytenreich, n=2) konnten die vollständigen FDG-PET-Datensätze (n=66) für diese Promotionsarbeit verwendet werden.

### **3.3 Bildgebende Verfahren**

#### **3.3.1 Untersuchungszeitpunkte**

Die initialen PET-Untersuchungen erfolgten nach Durchführung der protokollgemäß durchgeführten konventionellen Bildgebung als additive Untersuchung vor Einleitung der chemotherapeutischen Behandlung.

Die zweite FDG-PET-Untersuchung erfolgte nach Abschluss der ersten beiden Zyklen Chemotherapie, wobei ein zeitlicher Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen FDG-PET-Untersuchung und dem vorhergehenden Block Chemotherapie eingehalten wurde.

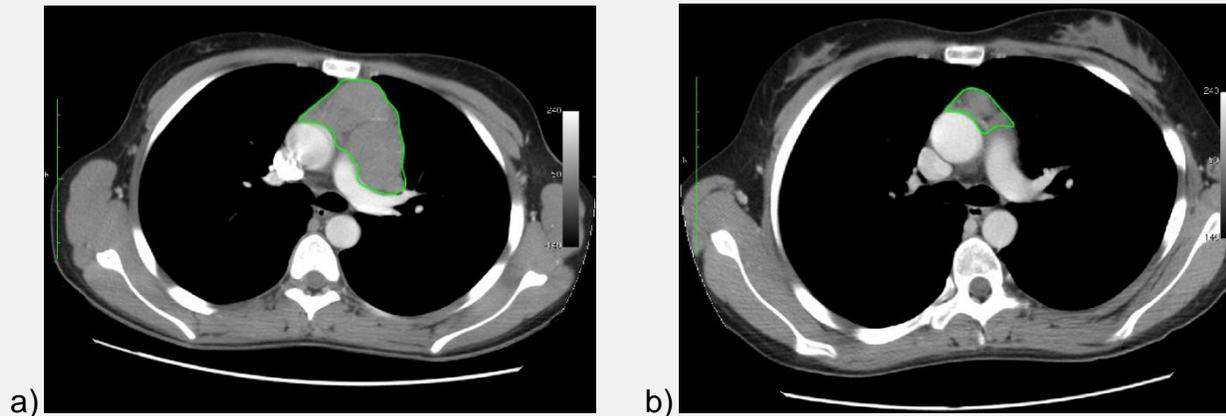
### **3.4 Konventionelle Bildgebung (CIM)**

#### **3.4.1 CT**

Computertomografische Untersuchungen wurden mit Mehrzeilen-Computertomographen entsprechend den in den teilnehmenden Kliniken gültigen Hausprotokollen vom Epipharynx bis Symphysenunterrand durchgeführt.

Die erzeugten Rohbilddaten wurden unter zu Hilfenahme gewebespezifischer Faltungs-Kernels rekonstruiert (Lungen-, Weichteil- und Knochenfenster). Weitere Details dazu im Therapieoptimierungsprotokoll zur PET-2003-Studie.

Abbildung 5).



a) Darstellung der Erfassung der Volumina in der konventionellen Bildgebung vor Chemotherapie, b) Erfassung der Volumina in der konventionellen Bildgebung nach Chemotherapie, gleicher Patient wie in a).

### 3.4.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

Entsprechend den gültigen TOP erhielten die Patienten im Rahmen des Stagings eine kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung des Thorax sowie kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen der Halsregion, des Abdomens und des Beckens.

Magnetresonanzaufnahmen wurden an Hochfeld-MR-Tomographen durchgeführt. Unabhängig von der untersuchten Region bestand das Sequenzprotokoll aus T2-gewichteten Sequenzen in allen 3 Schnittebenen sowie aus T1-gewichteten Sequenzen in allen 3 Schnittebenen vor und nach Gabe von MRT-Kontrastmittel. Die Daten wurden in jeder Studienklinik digital archiviert und für die gegebenenfalls externe Auswertung anonymisiert.

### **3.4.3 FDG-PET-Untersuchung**

Die FDG-PET-Untersuchungen wurden an PET oder PET/CT-Vollringscannern (ECAT EXACT 921, 47, Siemens, Erlangen, Deutschland; Biograph16, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. In Abhängigkeit der Patientengröße erfolgten PET-Untersuchungen in 6 bis 8 Bettpositionen (Emissionsmessung 8 Minuten; Transmissionsmessung 4 Minuten). Gemäß den Empfehlungen der Paediatric Task Group der EANM<sup>71</sup> ist der Tracer FDG körperrgewichtsadaptiert appliziert worden (Aktivität zur initialen PET,  $\bar{0}$  308 MBq  $\pm$  61.1 SD bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von im Mittel 58.57 kg  $\pm$  19.03 SD; Aktivität zum Interim-PET,  $\bar{0}$  294 MBq  $\pm$  62.1 SD bei einem durchschnittlichem Körpergewicht von im Mittel 58.70 kg  $\pm$  19.04 SD). Die untersuchten Kinder mussten vor der Untersuchung mindestens 8h lang nüchtern gewesen sein, wobei der Blutzucker vor der Untersuchung kontrolliert wurde und 110 mg/Deziliter nicht überschreiten durfte. Aus Gründen der Strahlenhygiene wurden zusätzlich 0,5 mg Furosemid/kg (maximal 20mg) i.v. verabreicht und die Patienten angehalten, direkt vor der Untersuchung die Toilette aufzusuchen. Die FDG-PET-Scans begannen 60-90 Minuten nach Injektion des Tracers. Die Wartezeit zwischen Tracer-Applikation zur initialen PET wurde, um vergleichbare Aussagen über den SUV zu erhalten, auch für die Interim-PET eingehalten.

## **3.5 CIM und PET – Datenerhebung**

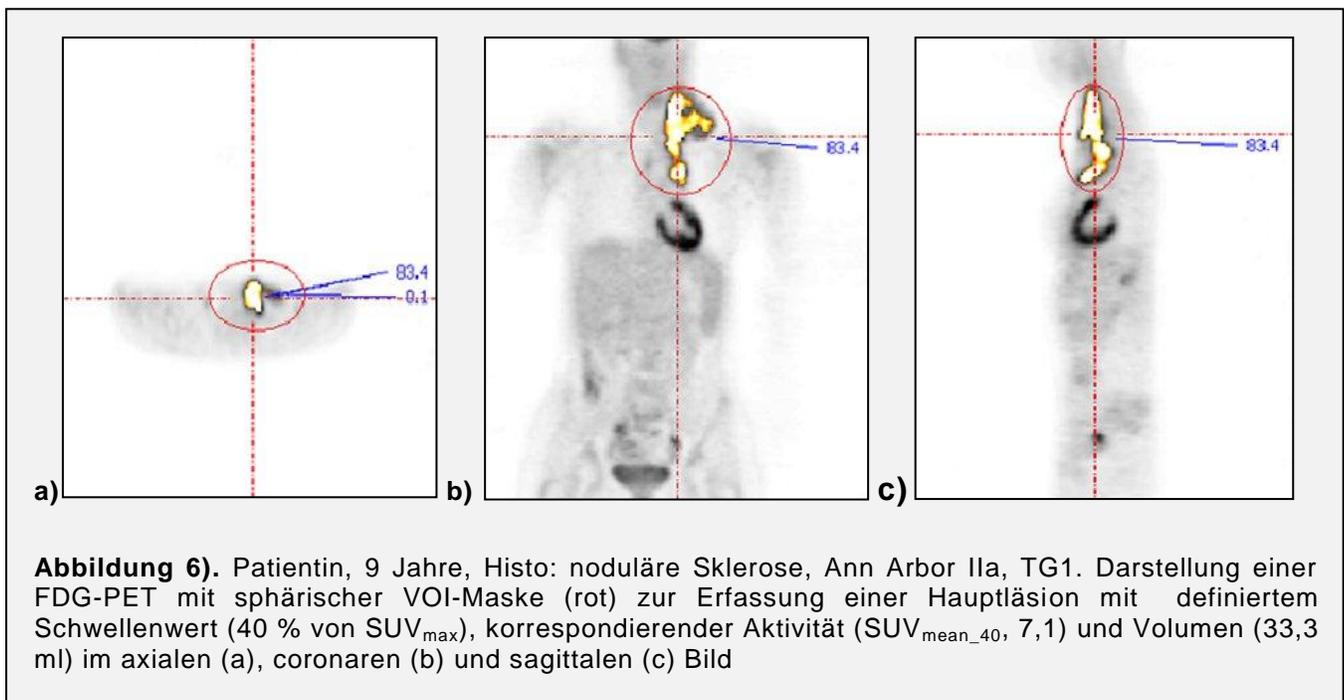
### **3.5.1 CIM-Volumetrie**

Die volumetrische Auswertung der KBV erfolgte zentral an einer dedizierten Workstation (e.soft4.0, Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) im Konsensusverfahren durch zwei unabhängige Radiologen. Diese waren in Unkenntnis über den klinischen Verlauf des jeweiligen Patienten. Fokus bei der Volumenauswertung ist das Tumolvolumen der in der PET definierten Hauptläsionen (siehe unten) gewesen. Das Volumen wurde mittels einer open-source software (OSIRIX, <http://www.osirix-viewer.com>) ermittelt. Hierfür wurde manuell in jeder Schicht (Schichtdicke  $\leq$ 5mm) eine ROI um die leading lesion gelegt.

Dies wurde so lange wiederholt bis die leading lesion in ihrer gesamten Ausdehnung (cranio-caudal) erfasst wurde. Mittels ROI-Manager Funktion der Software wurde dann das VOI ausgegeben und dokumentiert [siehe Abbildung 5)]. In der Verlaufskontrolle wurde die Hauptläsion erneut aufgesucht und der o. g. Vorgang wiederholt. Die Daten wurden dokumentiert.

### 3.5.2 FDG-PET-Datensätzen

Eine dedizierte Software (ROVER<sup>®</sup>, ABX, Version v2.1.4, Radeburg, Deutschland) stand für die Berechnung der Volumina und der korrespondierenden Aktivität zur Verfügung. Dafür sind die Zielläsionen innerhalb von sphärischen oder zylindrischen VOI-Masken erfasst worden. Mit einem software-eigenen Verfahren konnten angrenzende, physiologische Anreicherungen sicher ausgeschlossen werden. Innerhalb der VOI-Maske wurde per Schwellenwertparameter (absolut [ $SUV_{mean\_2,5}$ ], relativ [ $SUV_{mean\_40/50/60/70}$ ] oder automatisch [ $SUV_{mean\_auto}$ ]) Aktivität (SUV) sowie Volumen (MTV) der Zielläsion software-gestützt berechnet.



### 3.5.2.1 Hauptläsion

Zunächst ist für jeden Patienten nur eine klinisch führende Hauptläsion definiert worden. Dafür galten folgenden Kriterien; a) höchste FDG-Aktivität in initialer PET (i. e.  $SUV_{max}$ ), b) größter Fokus mit ein oder mehr infiltrierten Lymphknotenstationen (visuelle Beurteilung), c) Relevanz für den Therapieverlauf, (i. e. besteht eine läsionsbedingte Kompromittierung angrenzender Organe fort).

Zuerst ist der  $SUV_{max}$  der Hauptläsion bestimmt worden. Ferner sind durchschnittliche Aktivitäten ( $SUV_{mean}$ ) und korrespondierende Volumina ( $MTV_{mean}$ ) der Hauptläsion mit verschiedenen Schwellenwertverfahren ( $SUV_{mean\_2,5\_40/50/60/70\_auto} / MTV_{mean\_2,5\_40/50/60/70\_auto}$ ) berechnet worden. SUV-Parameter wurden entsprechend der Serumglukose ( $SUV_{Glukose}$ ) und der Körperoberfläche ( $SUV_{bsa}$ ) korrigiert.

### 3.5.2.2 Volumenprodukte

Die Berechnung der Volumina, *metabolic tumor volume* ( $MTV_{mean\_40/50/60/70/auto}$ ) sind Bestandteil der Isokonturberechnung des Analyseprogramms. Zur Berechnung des Volumenprodukts TLG wurde das Volumen der Hauptläsionen mit der mittleren bzw. maximalen Aktivität ( $TLG_{max/mean}$ ) multipliziert.

### 3.5.2.3 Gesamttumorlast ( $\Sigma$ )

Aufbauend auf die Berechnungen zur Bestimmung der Volumina und Volumenprodukte der Hauptläsion wurde in einem weiteren Schritt die Gesamttumorlast ( $\Sigma$ ) jedes Patienten berechnet. Hierzu sind für jeden Patienten alle Läsionen, die vom referenzstandardbildenden Tumorboard als Manifestationen der Grunderkrankung gewertet wurden, zu einem Gesamtvolumen ( $\Sigma$ ) zusammengefasst worden. Ebenso wie bei der Hauptläsion sind das Gesamttumorvolumen ( $\Sigma\_MTV$ ) sowie das Gesamtvolumenprodukt ( $\Sigma\_TLG_{max/mean}$ ) getestet worden.

### **3.6 Referenzstandard**

Der Referenzstandard ist in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt worden. Hierzu wurden alle verfügbaren klinischen Informationen der Patienten sowie die Ergebnisse der durchgeführten CIM, die histologischen und laborchemischen Resultate sowie die Befunde der FDG-PET für die Dignitätsbeurteilung der Einzelläsionen herangezogen. Alle Patienten unterzogen sich regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen zu denen Laboruntersuchungen, Röntgenthoraxkontrollen, Ultraschalluntersuchungen - erst vierteljährlich (im ersten Jahr nach Therapieende), dann halbjährlich (im 2. Jahr nach Abschluss der Therapie) und ab dem dritten Jahr in jährlichen Abständen - gehörten. Bei Verdacht auf ein Rezidiv der Grunderkrankung wurde die entsprechende Läsion histopathologisch verifiziert.

### **3.7 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der oben erwähnten Parameter erfolgte für die Untersuchungszeitpunkte (initiale und Interim-PET/CIM) sowie für die Differenz der Werte der Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten ( $\Delta$ ). Hauptintention war die Bestimmung eines semi-quantitativen FDG-PET-Parameters um das Ansprechens auf die Therapie optimal differenzieren zu können. Als Gütekriterium diente ein maximal hoher PPW bei 100 % NPW.

Zur Auswertung der Daten wurde die Software „R“ (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, <http://www.R-project.org>; Version 2.15.0) verwendet. Sämtliche Daten wurden in Mittelwerten mit den dazugehörigen Spannweiten angegeben. Aufgrund der limitierten Patientenzahl ist für Histogramme und Normalverteilungstests ein nichtparametrisches Verteilungsmuster der SUV-Werte und -Volumina angenommen worden. Unterschiede zwischen den Daten der Patienten mit Rezidiv und den rezidivfreien Patienten sind mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet worden. Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sind mit Standardformeln errechnet worden. Die SUV-Varianten, deren Derivate und Volumina wurde mit ROC-Analysen untersucht. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und gelten mit einem p- Wert < 0,05 als signifikant.

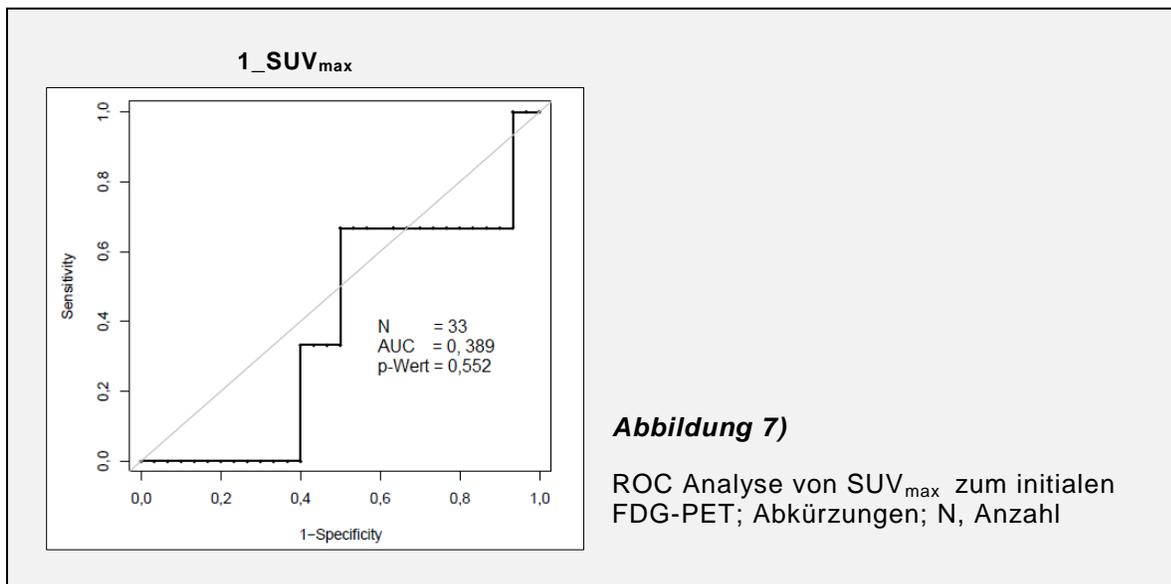
## 4. Ergebnisse

FDG-Avidität der Tumore war Voraussetzung für die Auswertung und bestand bei allen Patienten. Die Auswertung der PET-Untersuchungen von allen 33 Patienten war für die Volumen-, Volumenproduktanalyse und die SUV-Analyse möglich. Drei der 33 Patienten erlitten 10, 18 und 22 Monate nach Beendigung der Therapie ein Rezidiv. Die Rezidive traten jeweils an initialen Lymphomlokalisationen auf. Die verbliebenen 30 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenanalyse (15.02.2012) in anhaltender Vollremission. Die detaillierten Patientencharakteristika werden in Tabelle 5) dargestellt.

### 4.1 Analyse der SUV Parameter

#### 4.1.1 Initiale FDG-PET-Untersuchung

Die mittels ROC-Analysen berechneten Ergebnisse zeigen, dass eine Vorhersage auf das Ansprechen der Therapie zum Zeitpunkt der initialen FDG-PET-Untersuchung mit allen getesteten SUV-Parametern nicht möglich war und keine signifikante Trennung zwischen Respondern- und non-Respondern erzielt werden konnte. Als Beispiel sind nachfolgend die berechneten Werte für die Analyse unter Verwendung des Parameters  $SUV_{max}$  dargestellt ( $1\_SUV_{max}$ ; cutoff: 10,8; AUC: 0,39; p-Wert 0,552; Sensitivität: 66,7 %; Spezifität: 50 %; PPW: 11,8 %; NPW: 93,8 %; TP, 2; TN, 15; FP, 15; FN, 1; [Abbildung 7]). Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, dass der Parameter  $SUV_{mean_{2.5}}$  zu diesem Zeitpunkt nur bei 32 von 33 Patienten anwendbar war. Aufgrund der Aktivierung von braunem Fettgewebe konnte mit dem Schwellenwert 2.5 keine ausreichende Abgrenzung erfolgen. Die vollständigen Ergebnisse der analysierten SUV Parameter zum initialen Untersuchungszeitpunkt werden in Tabelle 6) des Anhangs dargestellt.



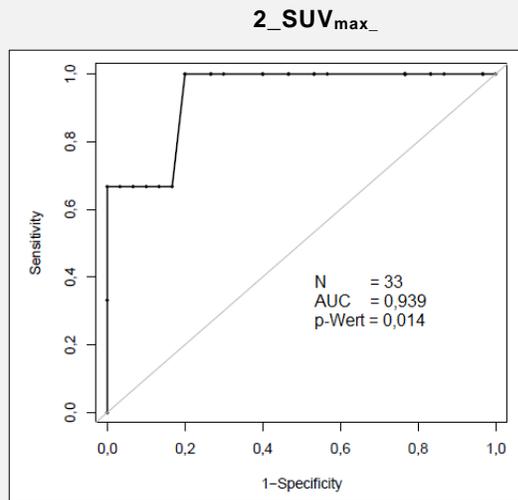
**Abbildung 7)**

ROC Analyse von SUV<sub>max</sub> zum initialen FDG-PET; Abkürzungen; N, Anzahl

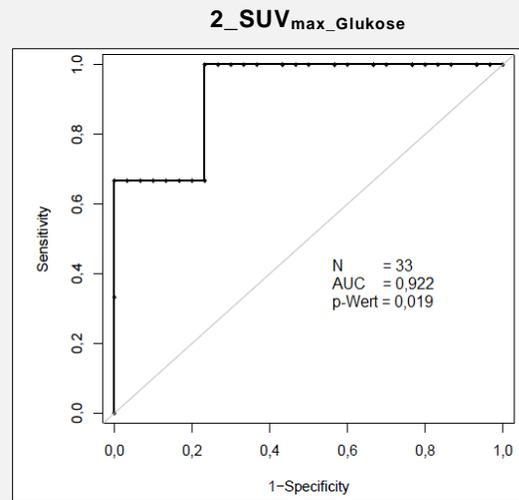
#### 4.1.2 Interim-FDG-PET-Untersuchung

Die ROC-Analysen der SUV-Parameter zum Zeitpunkt der Interim-PET zeigten, dass eine Differenzierung zwischen Respondern- und non-Respondern möglich ist. Hierbei erzielten folgende Parameter die besten Resultate; 2\_SUV<sub>max</sub> (Grenzwert: 2,4; AUC: 0,94; p-Wert: 0,014; PPW: 33,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 24; FP, 6; FN, 0); 2\_SUV<sub>mean\_40</sub> (Grenzwert: 1,5; AUC: 0,92; p-Wert: 0,006; PPW: 30,0 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 23; FP, 7; FN, 0); 2\_SUV<sub>max\_bsa</sub> (Grenzwert:0,1; AUC: 0,93; p-Wert: 0,008; PPW: 33,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 24; FP, 6; FN 0) und 2\_SUV<sub>max\_Glukose</sub> (Grenzwert: 2,0; AUC: 0,92; p-Wert: 0,019; PPW: 27,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 23; FP, 7; FN 0). Verglichen mit der Delong-DeLong Clarke Pearson Kovarianz Matrix ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vorerwähnten Parametern. Eine patientenspezifische Korrektur der Parameter verschlechterte weder die AUC noch wurde diese verbessert. Keine signifikante Unterscheidung war mit dem Parameter 2\_SUV<sub>mean\_2,5</sub> möglich. Bei 15 von 32 Patienten lag die Restaktivität der Läsion oberhalb der Nachweisgrenze. So konnte zum Beispiel nur von zwei der 3 Rezidivpatienten eine Zielläsion mit diesem Parameter bestimmt werden. Eine sinnvolle Auswertung mit Hilfe

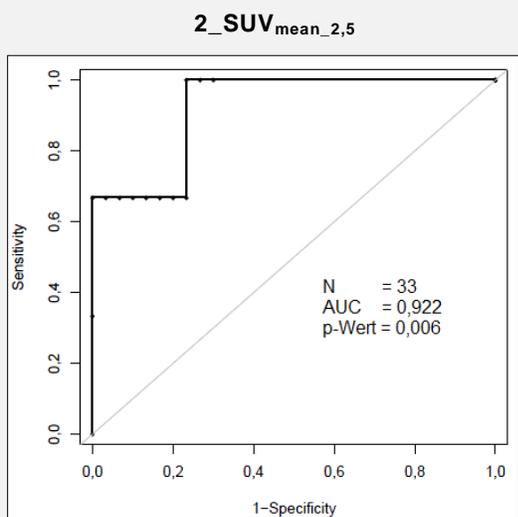
dieses Parameters war somit nicht möglich. Die Ergebnisse können in Tabelle 7) des Anhangs und auszugsweise in Abbildung 8) eingesehen werden.



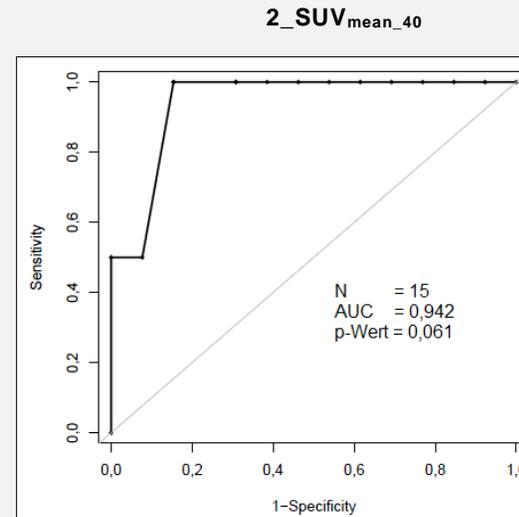
a)



b)



c)

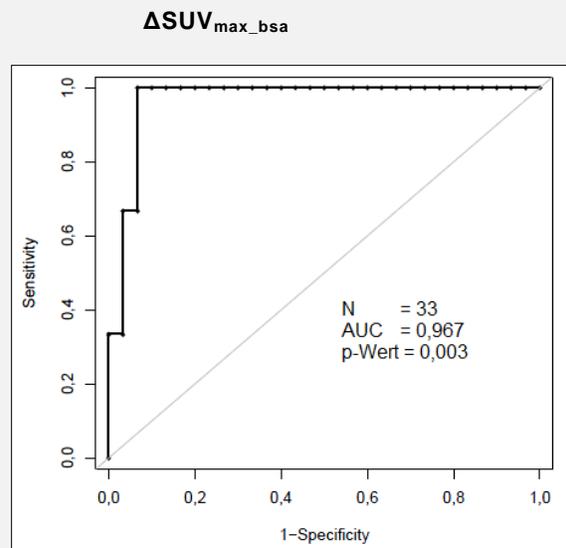
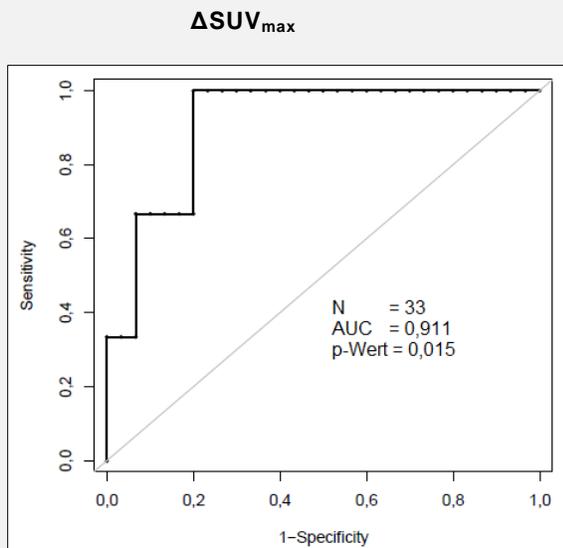


d)

**Abbildung 8)** ROC Analyse von SUV Parametern zum Interim-FDG-PET. Ergebnisse für a), 2- $SUV_{max}$ ; b), 2- $SUV_{max\_Glukose}$ ; c), 2- $SUV_{mean\_40}$  und d), 2- $SUV_{mean\_2,5}$ ; N, Anzahl

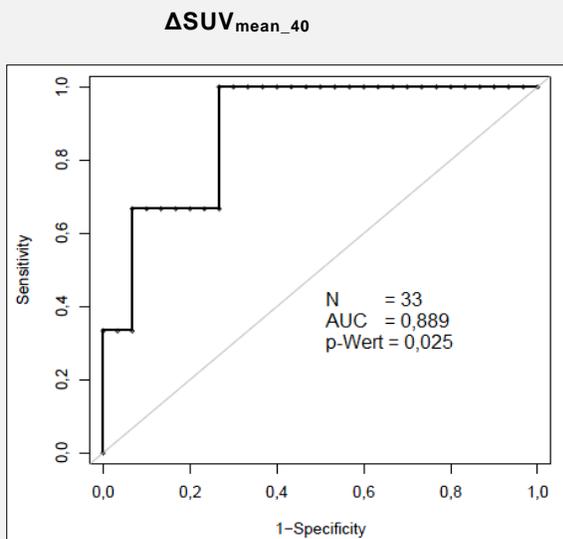
### 4.1.3 FDG-PET-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ )

Die ROC-Analysen der SUV Parameter im zeitlichen Verlauf zeigten ebenfalls, dass das Ansprechen auf die Therapie vorhersagbar ist. Beste Resultate erzielten  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  (Grenzwert: 75,0 %; AUC: 0,91; p-Wert: 0,015; PPW: 33,3 %; NPW: 100,0 % TP, 3; TN, 24; FP, 6; FN 0);  $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}_{40}}$  (Grenzwert: 74,1%; AUC: 0,89; p-Wert: 0,025; PPW: 27,3 %; NPW: 100,0 %; TP, 3; TN, 22; FP, 8; FN 0);  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}_{\text{bsa}}}$  (Grenzwert: 75,3 %; AUC: 0,97; p-Wert: 0,003; PPW: 60,0 %; NPW: 100,0 % TP, 3; TN, 28; FP, 2; FN 0) und  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}_{\text{Glukose}}}$  (Grenzwert: 2,0 %; AUC: 0,92; p-Wert: 0,019; PPW: 42,9 %; NPW: 100,0 % TP, 3; TN, 23; FP, 7; FN 0). Bei den  $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$  Parametern war auffällig, dass die Empfindlichkeit mit größer werdenden Schwellenwerten zunahm ( $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}_{40/50/60/70}$ ; AUC: 0,89 versus AUC: 0,91 versus AUC: 0,95 versus AUC: 0,95). Verglichen mit der DeLong-DeLong Clarke Pearson Kovarianz Matrix ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen all den vorerwähnten Parametern in diesem Abschnitt. Auch die patientenspezifische Korrektur der Parameter zeigte weder eine Verbesserung noch eine signifikante Verschlechterung der AUC-Berechnungen. Keine signifikante Unterscheidung war wieder mit dem Parameter  $\text{SUV}_{\text{mean}_{2,5}}$  möglich. Nur einer von 3 Rezidivpatienten wurde aus oben aufgeführten Gründen erkannt. Die Ergebnisse sind vollständig in Tabelle 8) des Anhangs sowie auszugsweise in Abbildung 9) dargestellt.

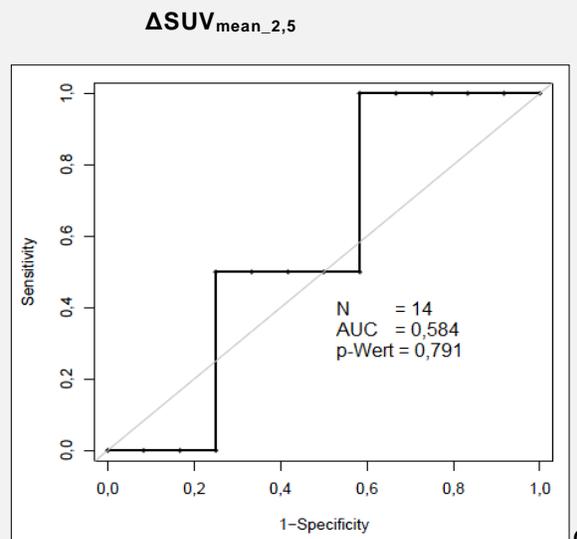


a) .

b)



c)



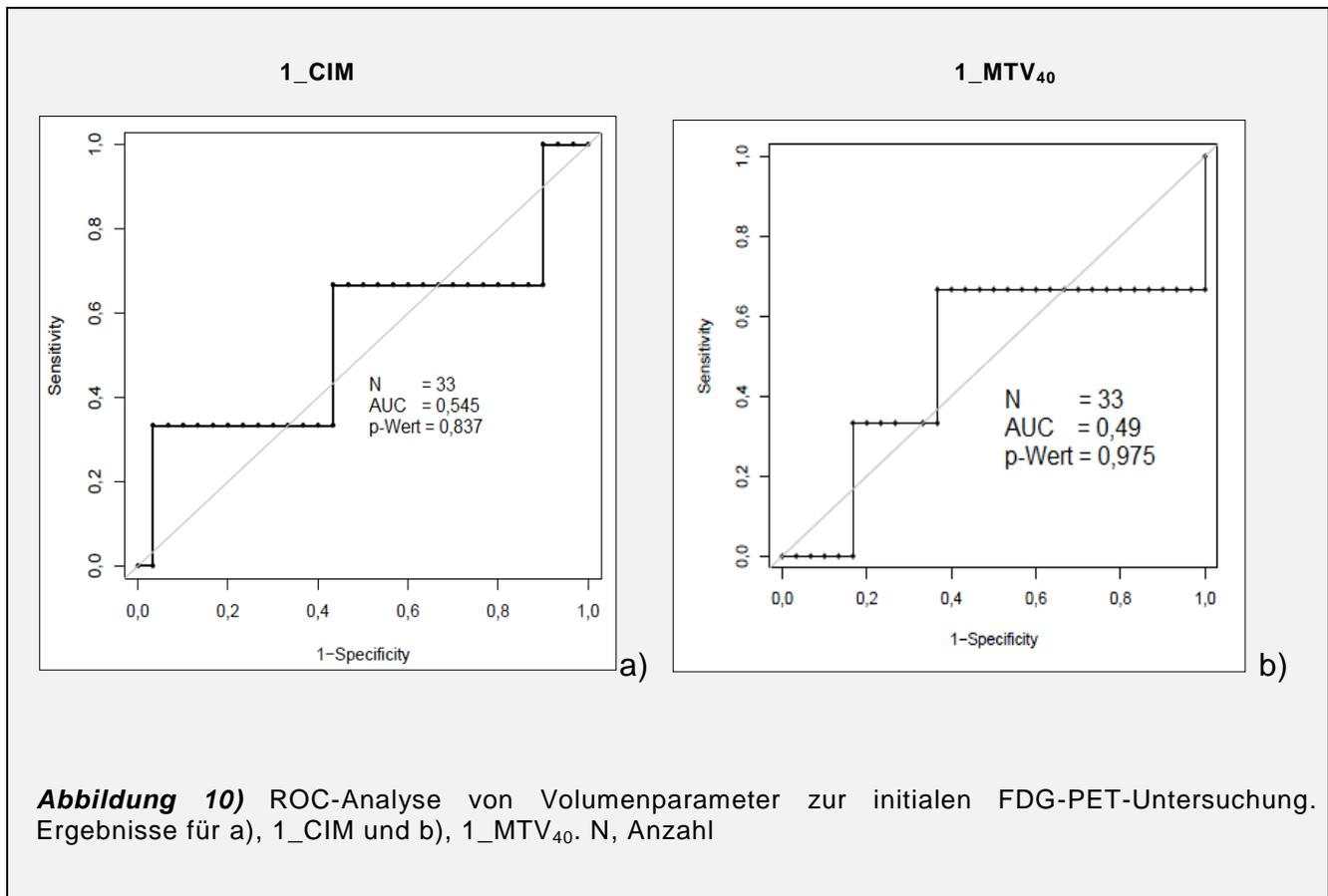
d)

**Abbildung 9)** ROC-Analyse von SUV-Parametern im zeitlichen Verlauf. Ergebnisse für a)  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ; b)  $\Delta\text{SUV}_{\text{max\_bsa}}$ , c)  $\Delta\text{SUV}_{\text{mean\_40}}$ , d)  $\Delta\text{SUV}_{\text{mean\_2,5}}$ ; N, Anzahl

## 4.2 Analyse der Volumenparameter (MTV, TLG, CIM)

### 4.2.1 Initiale FDG-PET-Untersuchung versus initiale CIM

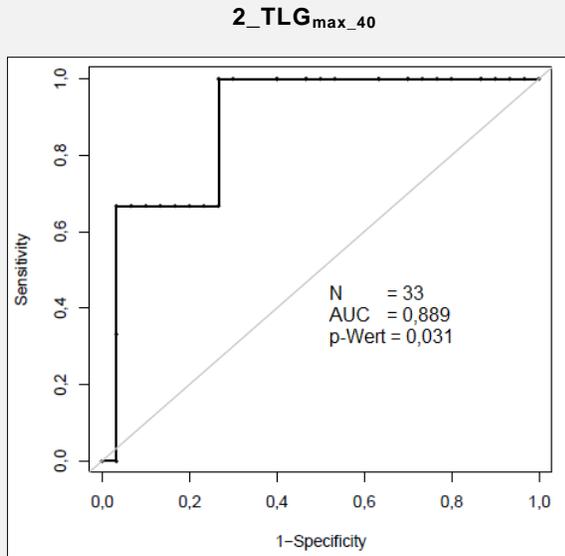
Die ROC-Analysen der Volumenparameter, sowohl aus der initialen konventionellen, wie auch aus der initialen FDG-PET-Bildgebung zeigten, dass keine Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom möglich ist [(1\_MTV<sub>40</sub>: Grenzwert: 46,1; AUC: 0,49; p-Wert: 0,975; Sensitivität: 66,7 %; Spezifität: 63,3 %; PPW: 15,4 %; NPW: 95,0 %; TP, 2; TN, 19; FP, 11, FN, 1); (1\_CIM: Grenzwert: 182,30; AUC: 0,55; p-Wert: 0,837; Sensitivität: 66,7 %; Spezifität: 56,7 %; PPW 13,3 %; NPW 94,4 %; TP, 2, TN, 17, FP, 13, FN, 1)]. Vollständig können die Ergebnisse im Anhang in Tabelle 9) und 10) sowie auszugsweise in Abbildung 10) beurteilt werden.



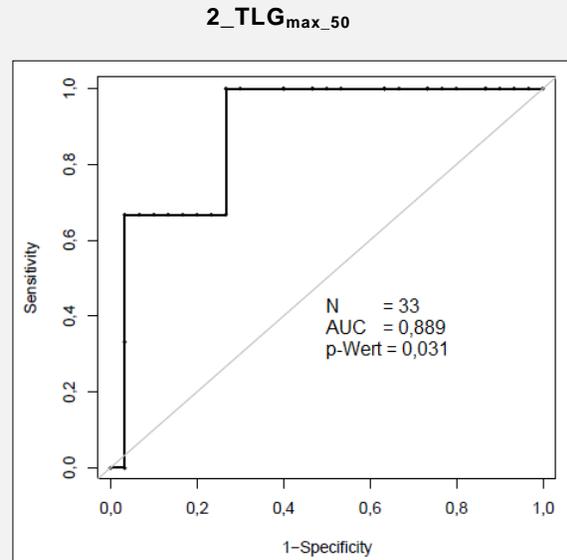
**Abbildung 10)** ROC-Analyse von Volumenparameter zur initialen FDG-PET-Untersuchung. Ergebnisse für a), 1\_CIM und b), 1\_MTV<sub>40</sub>. N, Anzahl

#### 4.2.2 Interim-FDG-PET Untersuchung versus Interim-CIM

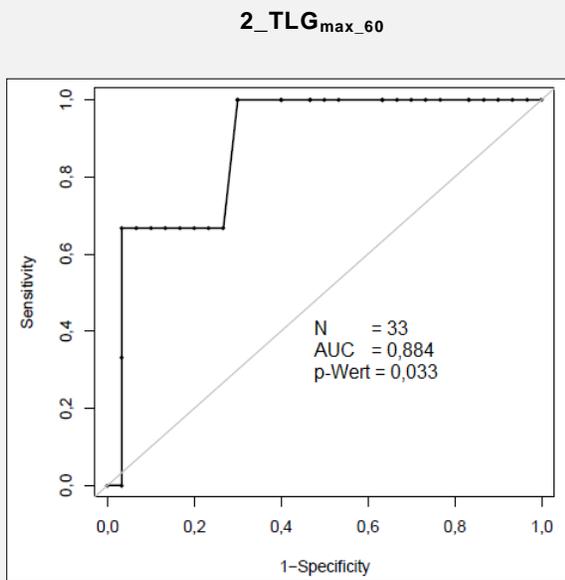
Die ROC-Analysen demonstrierten, dass es möglich ist, mit den Parametern  $TLG_{max\_40/50/60\_auto}$  Responder von Non-Respondern zu differenzieren ( $TLG_{max\_40}$ , Grenzwert: 1,68; AUC: 0,89; p-Wert: 0,031; PPW: 27,3 %; NPW: 100,0 %; TP, 3 TN, 22; FP, 8; FN, 0). Im Gegensatz dazu war das in der konventionellen Bildgebung gemessene Volumen zum 2. Zeitpunkt (CIM-2) nicht geeignet, alle Rezidivpatienten zu detektieren (Grenzwert: 44,2 ml; AUC, 0,68; p-Wert=0.332; PPW: 28,6 %; NPW: 96,2 %; TP, 2; TN, 25; FP, 5; FN, 1). Gleiches trifft zum 2. Zeitpunkt für die Parameter MTV -und  $TLG_{mean}$  zu (Produkt  $SUV_{mean} * MTV$ ); [(MTV<sub>40</sub>, Grenzwert: 8,2; AUC: 0,72; p-Wert: 0,198; PPW: 66,7 %; NPW: 96,7 %; TP, 2; TN, 29; FP, 1; FN, 1); ( $TLG_{mean\_40}$ , Grenzwert: 25,80; AUC: 0,86 p-Wert: 0,048; PPW: 66,7 %; NPW: 96,7 %; TP, 2; TN, 29; FP, 1; FN, 1)]. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse ist in den Tabellen 9) und 11) des Anhangs sowie auszugsweise in Abbildung 11) einsehbar.



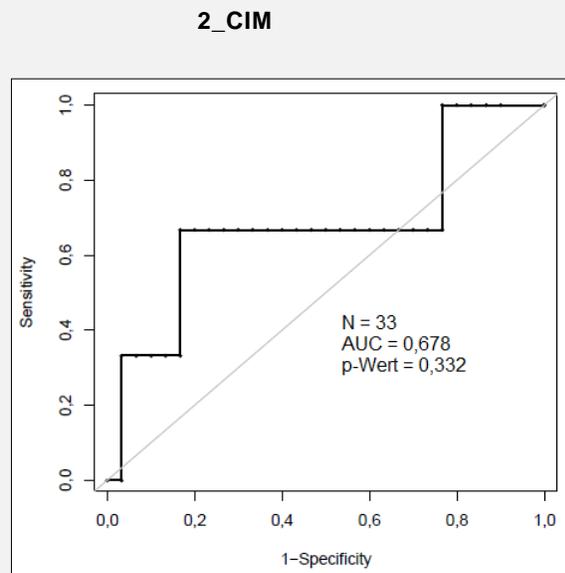
a)



b)



c)

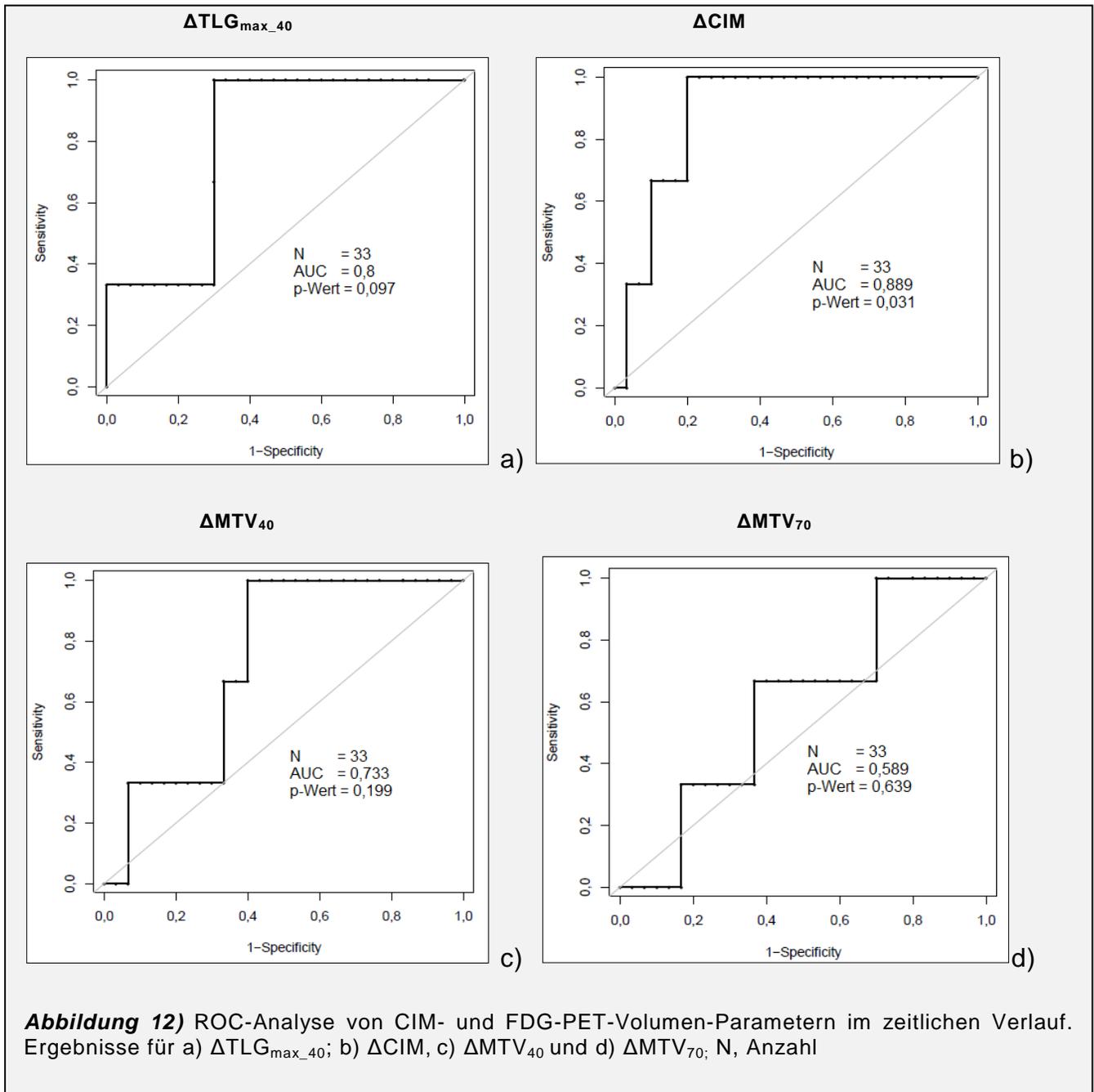


d)

**Abbildung 11)** ROC Analyse von CIM und TLG Parametern zum Zeitpunkt 2. Ergebnisse für a) 2\_TLG<sub>max\_40</sub>, b) 2\_TLG<sub>max\_50</sub>, c) 2\_TLG<sub>max\_60</sub> und d) 2\_CIM; N, Anzahl

### 4.2.3 FDG-PET-Volumen im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ ) versus $\Delta$ CIM

Die ROC-Analysen für Volumenparameter im zeitlichen Verlauf lieferten folgende Ergebnisse: Eine Differenzierung zwischen Responder und Non-Responder war mit den Parametern  $\Delta$ MTV<sub>40</sub> - , allen  $\Delta$ TLG<sub>max</sub> - und  $\Delta$ TLG<sub>mean\_40/50/60</sub> möglich. Die statistische Analyse der Volumina, die mit konventioneller Bildgebung gemessen wurden, erzielte eine hohe Trennschärfe ( $\Delta$ CIM\_Vol, AUC: 0,89, p-exact: 0,003; PPW: 33,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 24; FP, 6; FN, 0 ). Allgemein wurde die größte AUC mit  $\Delta$ TLG<sub>max</sub> Parametern erzielt [( $\Delta$ TLG<sub>max\_40</sub>; Grenzwert: 98,77 %; AUC: 0,8; p-Wert: 0,097; PPW: 25,0 %; NPW 100 %; TP, 3; TN, 21; FP, 9; FN, 0); ( $\Delta$ TLG<sub>max\_50</sub>; Grenzwert: 98,24 %; AUC 0,8; p-Wert: 0,097 PPW: 25,0 %; NPW: 100,0 %; TP, 3; TN, 21; FP, 9; FN, 0)]. Ferner verschlechterte sich die Empfindlichkeit mit zunehmendem Schwellenwert ( $\Delta$ MTV<sub>40/50/60/70</sub>; AUC: 0,73 versus AUC: 0,69 versus AUC: 0,63 versus AUC: 0,59; bezogen auf die Hauptläsion). Eine Gesamtübersicht der gewonnenen Ergebnisse ist in Tabelle 9) und 12) des Anhangs sowie auszugsweise in Abbildung 12) dargestellt.



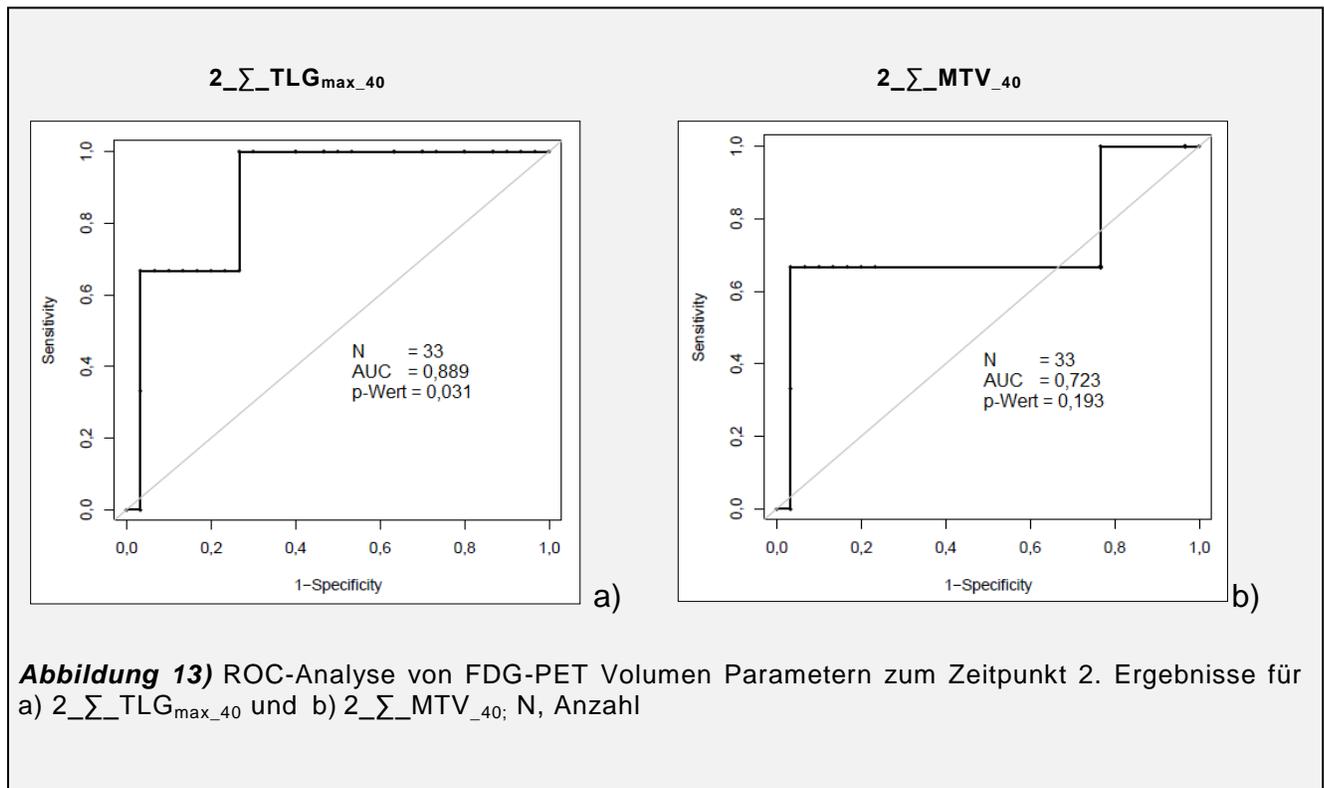
### 4.3 Analyse der Gesamttumorlast ( $\Sigma MTV$ , $\Sigma TLG$ )

#### 4.3.1 Initialen FDG-PET-Untersuchung

Unter Berücksichtigung der Gesamttumorlast war ebenfalls keine Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie zum initialen Zeitpunkt mit FDG-PET-Parametern (MTV, TLG, SUV) möglich. Auf eine Zusammenfassung wird deshalb verzichtet, eine detaillierte Darstellung kann in Tabelle 10) eingesehen werden.

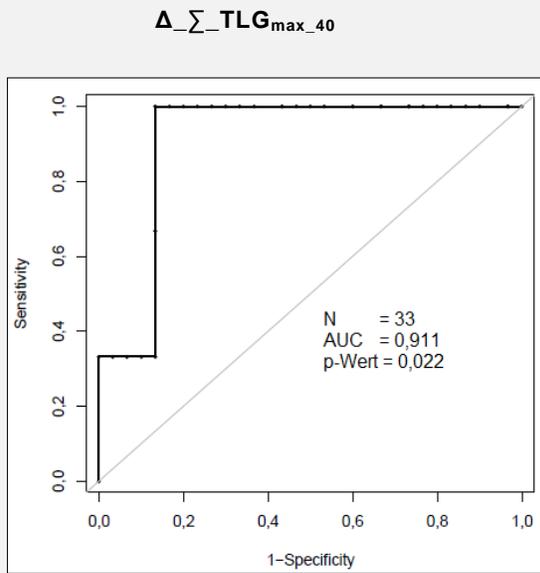
### 4.3.2 Interim-FDG-PET-Untersuchung

Die Ergebnisse der ROC-Analysen der Parameter zur Gesamttumorlast zum Zeitpunkt 2 zeigten Folgendes; mit  $2\_\\sum\_TLG_{max}$  Parametern (Ausnahme  $2\_\\sum\_TLG_{max\_70}$ ) ist eine Differenzierung zwischen Respondern und Nonrespondern möglich ( $2\_\\sum\_TLG_{max\_40}$ ; Grenzwert: 1,67; AUC: 0,89; p-Wert: 0,031; PPW: 27,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 22; FP, 8; FN, 0). Keine Unterscheidung war mit den Parametern  $2\_\\sum\_MTV$  und  $2\_\\sum\_TLG_{mean}$  möglich; ein Rezidivpatient wurde jeweils nicht erfasst [( $2\_\\sum\_MTV_{40}$ ; Grenzwert: 8,6; AUC: 0,72; p-Wert: 0,193; PPW: 0,667; NPW: 0,967; TP, 2; TN, 29; FP, 1; FN 1), ( $2\_\\sum\_TLG_{mean40}$ ; Grenzwert: 25,80; AUC: 0,856; p-Wert: 0,048; PPW: 66,7 %; NPW: 96,7 %; TP, 2; TN, 29; FP, 1; FN, 1)]. Detailliert sind die Ergebnisse in Tabelle 11) des Anhangs sowie auszugsweise in Abbildung 13) dargestellt.

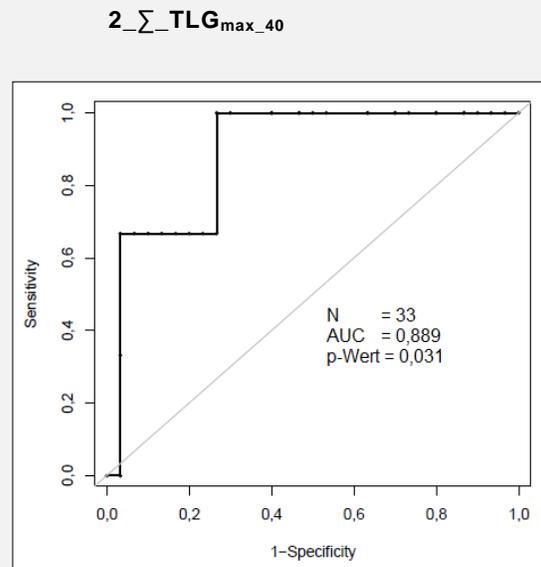


### 4.3.3 Gesamttumorlast im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ )

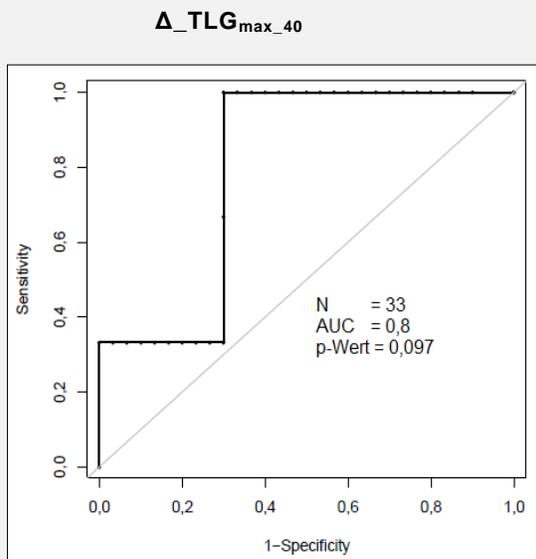
Es konnte bewiesen werden, dass alle Volumenparameter der Gesamttumorlast gemessen im zeitlichen Verlauf in der Lage sind, Responder von Nonrespondern zu differenzieren (Ausnahme  $\Delta_{\sum\_MTV\_70}$ , ein Rezidivpatient wurde nicht erfasst). Darüber hinaus wiesen alle diese Parameter eine höhere Trennschärfe auf, als die Parameter, die alleinig die Hauptläsion erfassten [( $\Delta_{\sum\_TLG_{max\_40}}$ ; Grenzwert: 1,67; AUC: 0,89; p-Wert: 0,031; PPW: 27,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 22; FP, 8; FN, 0) versus ( $\Delta_{TLG_{max\_40}}$ ; Grenzwert: 98,77 %; AUC: 0,8; p-Wert: 0,097; PPW: 25,0 %; NPW 100 %; TP, 3; TN, 21; FP, 9; FN, 0)]. Verglichen mit der Delong-DeLong-Clarke-Pearson-Kovarianz-Matrix ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den  $\sum$  Parametern zum Zeitpunkt der Interim-FDG-PET und den  $\sum$  Parametern im zeitlichen Verlauf [( $2_{\sum\_TLG_{max\_40}}$ ; Grenzwert: 1,67; AUC: 0,89; p-Wert: 0,031; PPW: 27,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 22; FP, 8; FN, 0), ( $\Delta_{\sum\_TLG_{max\_40}}$ ; Grenzwert: 1,67; AUC: 0,89; p-Wert: 0,031; PPW: 27,3 %; NPW: 100 %; TP, 3; TN, 22; FP, 8; FN, 0)]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12) des Anhangs sowie auszugsweise in Abbildung 14) dargestellt



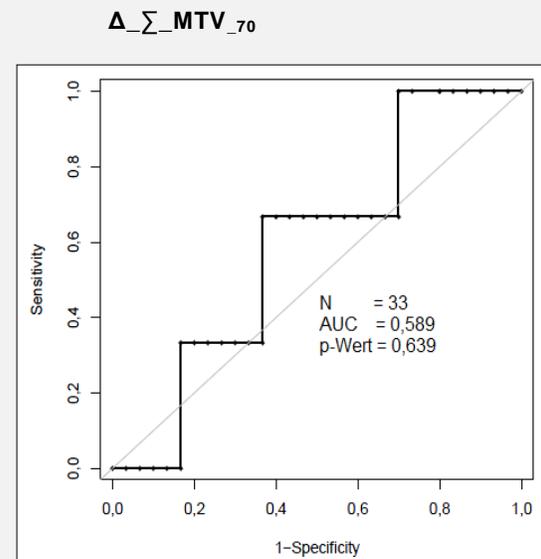
a)



b)



c)



d)

**Abbildung 14)** ROC-Analyse von FDG-PET-Volumen-Parametern. Ergebnisse für a)  $\Delta_{\Sigma\_TLG_{max\_40}}$ , b)  $2_{\Sigma\_TLG_{max\_40}}$ , c)  $\Delta\_TLG_{max\_40}$  und d)  $\Delta_{\Sigma\_MTV\_70}$ ; N, Anzahl

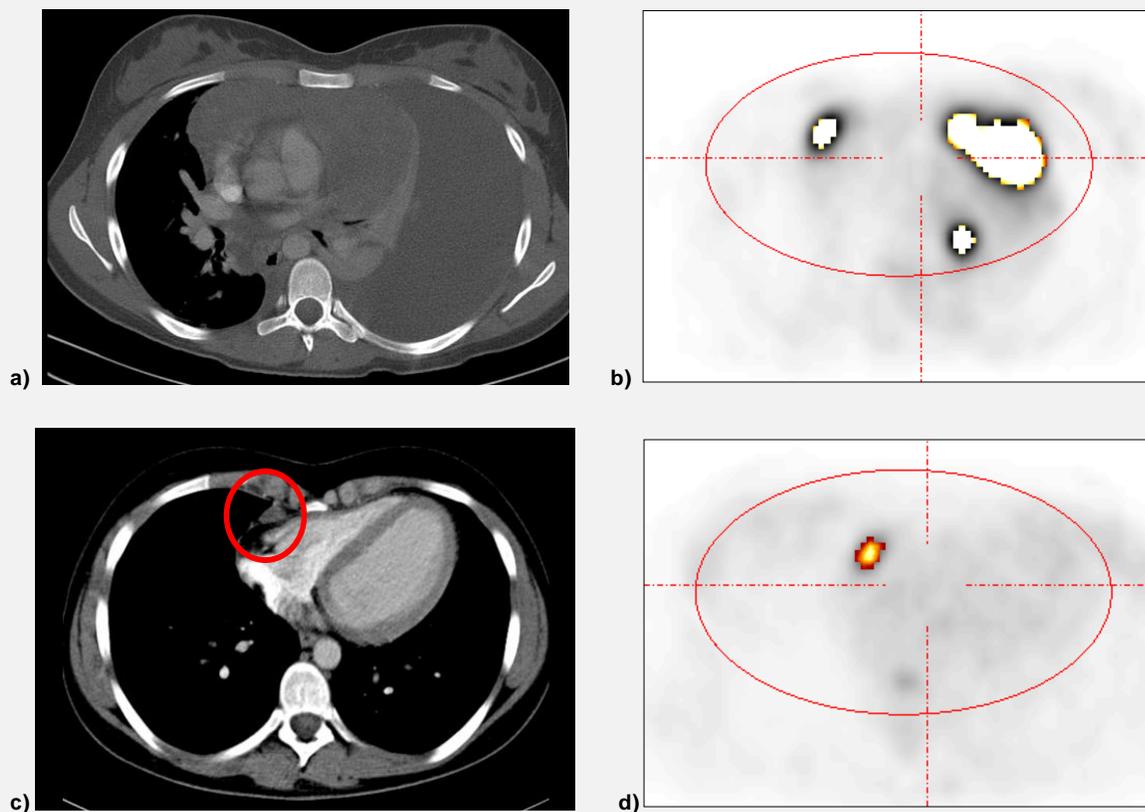
## 4.4 Fallbeispiele

Nachfolgende Fallbeispiele sollen die Indikation der FDG-PET-Untersuchung und den Informationszugewinn für die Therapiesteuerung aufzeigen.

### Fallbeispiel 1:

Dieser Patient mit mediastinaler Lymphommanifestation wurde initial nach Ann Arbor 2EA risikostratifiziert. Damit wurde der Patient der Therapiegruppe 2 zugeordnet. In der Verlaufskontrolle wurde in der CT-Untersuchung eine Größenreduktion des Lymphoms um 99,7 % von 816 ml auf 2,6 ml festgestellt. Der mit dem roten Kreis indizierte Residualbefund war kleiner als 2,5 cm und wurde nicht als Restlymphom gewertet. In der FDG-PET-Untersuchung konnte jedoch festgestellt werden, dass ein metabolisch aktiver Restbefund mit einem  $SUV_{\text{mean}_50}$  von 3,3 vorhanden war. Der Patient erlitt 22 Monate nach Therapieende ein Rezidiv.

Abbildungen 15)

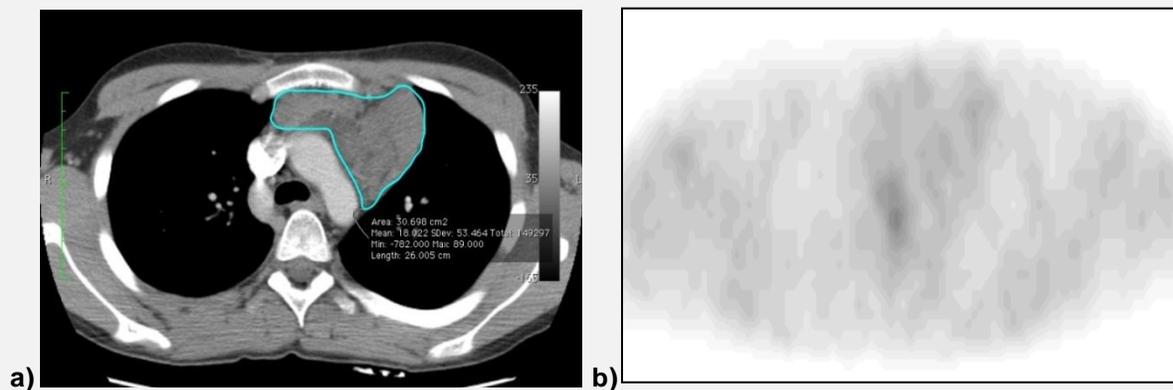


## Fallbeispiel 2:

Der Patient wurde ambulant mit B-Symptomatik auffällig. Nach stationärem Staging wurde der Patient entsprechend Ann Arbor Stadium 2EB mit mediastinalem Bulk klassifiziert. Therapiert wurde der Patient mit 6 Zyklen Chemotherapie in der Therapiegruppe 3 nach TOP.

Diese Bilder zeigen die Befunde des Patienten während der Verlaufskontrolle. Ein großer residualer Befund von 166 ml ist in der CT-Diagnostik ersichtlich. In der FDG-PET wiederum ist kein Restbefund offenbar. Nach Therapieende blieb der Patient im weiteren klinischen Verlauf bislang in kompletter Remission (82 Monate).

**Abbildungen 16)**



a) CT und b) PET jeweils im Therapieverlauf

## 5. Diskussion

### FDG-PET basierte SUV-Parameter

Ultraschall, CT und MRT gehören als bildgebende Verfahren zu den Standarduntersuchungen in der Nachsorge der Patienten mit Hodgkin Lymphom <sup>72</sup>. Um möglichst vor dem Nachweis morphologisch sichtbarer Veränderungen das Ansprechen auf die Therapie einschätzen zu können, ist die FDG-PET als metabolische Verlaufsuntersuchung eingeführt worden. Dieses Untersuchungsverfahren ist der konventionellen Bildgebung bezüglich der Vorhersage des Therapieverlaufs bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen mit Hodgkin Lymphom überlegen <sup>26,49,50,73,74</sup>. Mit Hilfe der FDG-PET sollen einerseits Patienten mit einem erhöhten Risiko für Rezidiventwicklungen erkannt werden. Andererseits kann geprüft werden, ob Patienten mit guter Prognose durch den möglichen Verzicht auf eine Strahlentherapie von einer geringeren Therapietoxizität profitieren können. Der Einsatz der FDG-PET-Untersuchung zur Therapiesteuerung für Verlaufskontrollen wird daher inzwischen vom IHP empfohlen <sup>52,53</sup>.

Für die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie hat sich die rein visuelle Beurteilung der FDG-PET anhand der Deauville-Kriterien <sup>75</sup> als eine robuste und valide Methode erwiesen <sup>51</sup>. Allerdings kann zum frühen Untersuchungszeitpunkt, zum Beispiel bereits nach Abschluss der ersten beiden Zyklen Chemotherapie, nur ein niedriger PPW erzielt werden. Der NPW der Interim-FDG-PET ist dagegen exzellent <sup>26,49,50,73,74</sup>.

Zunächst ist entsprechend der Empfehlungen des „IHP in Lymphoma“ und nach der Etablierung der Deauville-Kriterien <sup>52,75</sup> die visuelle Befundung von FDG-PET-Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom Goldstandard. Der mögliche Gewinn von semi-quantitativen Parametern ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt, wenngleich die Empfehlungen des „IHP in Lymphoma“ den  $SUV_{max}$  als auch den schwellenwertabhängigen  $SUV_{mean}$ -Parametern einen Nutzen einräumen <sup>52</sup>. Würde ein SUV-Parameter zuverlässig Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko von Patienten ohne Rezidivrisiko differenzieren,

wäre es möglich, das Ausmaß der unerwünschten Sekundärwirkungen einer Radiochemotherapie durch individuelle und risikoadaptierte Therapiestrategien zu reduzieren<sup>28,29,32,76,77</sup> ohne Gefährdung der sehr guten Heilungsrate<sup>18</sup>. Bereits 2009 konnten Furth et al.<sup>26</sup> zeigen, dass die Analyse semi-quantitativer FDG-PET-Parameter den visuell erhobenen Befund unterstützt. Mit der kombinierten Analyse von visuellem Befund und  $SUV_{max}$  im Lymphomresiduum nach 2 Zyklen Chemotherapie konnte ein PPW von 67 % (Grenzwert von 58 %  $SUV_{max}$ -Reduktion zwischen initialer PET und Interim-PET) ermittelt werden<sup>26</sup>. Eine weitere Verbesserung des PPWs unter Berücksichtigung individueller SUV-Korrekturfaktoren beziehungsweise metabolischer FDG-PET-Volumina war Ziel dieser Arbeit.

Dafür sollte als untere Grenze ein PPW von mindestens 80 % angestrebt werden, um die jungen Patienten, bei denen im Allgemeinen eine sehr gute Heilungschance besteht, keinesfalls unnötiger zusätzlicher Therapietoxizität durch die (vermeintlich) falsche Annahme eines erhöhten Rezidivrisikos auszusetzen.

Dieses Ziel konnte anhand der hier präsentierten Daten nicht erreicht werden. Der PPW lag für die Analyse des  $SUV_{max\_bsa}$  im zeitlichen Verlauf ( $\Delta SUV_{max\_bsa}$ ) bei 60 %. Diese Korrektur des  $\Delta SUV_{max}$  (de-facto Standard in der semiquantitativen Auswertung von FDG-PET-Daten) mit patientenspezifischem BSA-Wert ergab allerdings keinen statistisch relevanten Zugewinn; durch einfache  $\Delta SUV_{max}$ -Analyse wurde ein PPW von 50 % erreicht. Unter Zuhilfenahme einer DeLong-DeLong-Clarke-Pearson Kovarianz-Matrix konnte für keinen der Werte eine statistisch signifikante Überlegenheit nachgewiesen werden.

Bei der Analyse aller geprüften schwellenwertbasierten  $SUV_{mean}$ -Parametern wurde demgegenüber eine Zunahme falsch positiver FDG-PET-Befunde beobachtet. Dies führte sowohl zum Zeitpunkt der Interim-PET als auch in der delta-Analyse zu einer weiteren Abnahme des PPW im Vergleich zur Analyse des  $SUV_{max}$  bzw.  $SUV_{max\_bsa}$ . Am ehesten läßt sich diese Diskrepanz mit Hilfe der Histologie des HL erklären<sup>78</sup>. Tatsächlich sind nur 0,1-1,0 % der Zellen einer HL-Manifestation maligne (i. e. Reed-Sternbergzellen; L&H-Zellen [lymphozytär/histiozytäre Zellen]). Diese wenigen Zellen etablieren ein entzündliches Milieu, um dem Immunsystem des Wirtsorganismus zu entgehen. Diese Entzündung ihrerseits imponiert als

Raumforderung in der CIM und als kräftiges Signal in der FDG-PET und wird unvermeidbar mitgemessen <sup>79</sup>. Nach Beginn einer Chemotherapie wird die lokale Zytotaxis gestört und die für die HL-Zellen notwendige Umgebung aus Entzündungszellen vernichtet; allerdings nicht primär die HL-Zellen <sup>79</sup>. Letztlich reduziert sich der Stoffwechsel in der Restläsion auf einen geringen Anteil aktiver maligner Zellen – hypothetisch am ehesten darstellbar durch den  $SUV_{max}$ . Ein  $SUV_{mean}$  führt somit durch Abschwächen des Signals zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Aktivität. Dies wurde insbesondere bei niedrigen Schwellenwert-Parametern offensichtlich ( $SUV_{mean\_40\%/50\%}$ ). Demgegenüber verbesserte sich die AUC bei höheren, prozentualen Schwellenwert-Parametern (i. e.  $SUV_{mean\_60\%/70\%}$ ). Darüberhinaus soll nicht unerwähnt bleiben, dass insbesondere bei kleinen Läsionen Partialvolumeneffekte zu einer Fehlinterpretation führen können <sup>80</sup>.

Bei der Berechnung des SUV werden individuelle Faktoren bisher in der klinischen Routineuntersuchung nicht berücksichtigt, die möglicherweise negativen Einfluss auf den PPW haben. Im folgenden Abschnitt werden diese Einflussgrößen sowie deren jeweilige Korrekturmechanismen diskutiert.

Standardmäßig wird der SUV-Parameter körperrgewichtbezogen korrigiert, da auch die applizierte Tracermenge in Abhängigkeit vom Körpergewicht berechnet wird <sup>63–65</sup>. Für übergewichtige Patienten ist das von Bedeutung, da Adipozyten nur vermindert FDG aufnehmen. Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum mit dynamischer Fettumverteilung erscheint eine Korrektur dieses Faktors ebenfalls sinnvoll. Die bisher verfügbaren Daten aus der Literatur stützen sich überwiegend auf Erwachsene mit gleichbleibendem BSA während der Therapie <sup>66,67</sup>. In dieser Arbeit konnte zunächst demonstriert werden, dass eine Korrektur zur Körperoberfläche den PPW erhöht. Eine signifikante Erhöhung des PPW (z. B.  $\Delta SUV_{max\_bsa}$  versus  $\Delta SUV_{max}$ ; PPW:60 % bzw. 50 % ) konnte jedoch mit einer Delong-DeLong-Clarke-Pearson-Kovarianz Matrix nicht nachgewiesen werden.

In einem weiteren Auswertungsansatz wurde überprüft, ob eine Normierung der Serumglukose den PPW erhöht. Hintergrund dieser Korrektur ist, dass die Sensitivität der FDG-PET-Untersuchung im Zusammenhang mit dem Blutzuckerspiegel steht. Das bedeutet, dass eine Zelle mit Enregiedefizit mehr

Glukose bzw. Glukoseanaloga aufnimmt als eine energiegeladene Zelle<sup>81,82</sup>. Da es trotz optimaler Patientenvorbereitung nicht möglich und nicht erstrebenswert ist, alle Patienten auf ein gleiches Blutzuckerniveau einzustellen, ist eine mathematische Angleichung der verschiedenen Serumglukosespiegel hilfreich, um Patienten miteinander vergleichen zu können<sup>65</sup>. Eine Verbesserung der prognostischen Trennschärfe bezüglich Responder versus Nonresponder konnte damit allerdings nicht erzielt werden ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , PPW:50 % versus  $\Delta\text{SUV}_{\text{max\_Glukose}}$ , PPW:42,9 %).

Der Versuch, die Tumorkläsionen durch einen absoluten Schwellenwert abzugrenzen ( $\text{SUV}_{\text{mean\_2,5}}$ ), führte zu keinem verwertbaren Ergebnis und kann daher zur Auswertung von FDG-PET-Untersuchungen dieses Patientenkollektivs nicht empfohlen werden. Letztendlich wurden Restläsionen von nur 2 der 3 Rezidivpatienten erfasst und ein Patient als Nonresponder erkannt. Die Anwendung eines festen Schwellenwertes führte dazu, dass einige Untersuchungen nicht zur Analyse herangezogen werden konnten, da entweder die Hintergrundaktivität bereits über dem Schwellenwert (vgl. initiales PET,  $\text{SUV}_{\text{mean\_2,5}}$  32/33 Patienten) oder die Aktivität der Restläsionen in der Interim-PET unter dem Schwellenwert lag (Interim-PET,  $\text{SUV}_{\text{mean\_2,5}}$  15/33 Patienten).

### **FDG-PET-basierte Volumenparameter**

Ob MTV oder TLG Parameter einen Nutzen für das Therapiemonitoring haben werden, wird in der Literatur momentan diskutiert. Schon 1999 hatten Larson et al. die *total lesion glycolysis* definiert, um das Ansprechen auf die Therapie mittels FDG-PET bei verschiedenen Tumorentitäten (Magen-, Lungen- und Rektumkarzinom) überprüfen zu können<sup>56</sup>. Die TLG beschreibt sowohl das FDG-PET generierte Volumen als auch die Aktivität einer bestimmten Zielläsion. Der Nachweis von Larson et al., dass die TLG im zeitlichen Verlauf ( $\Delta\text{TLG}$ ) zumindest einen zusätzlichen Nutzen neben der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Berechnung zur Frage einer Therapieantwort verschiedener Malignome haben kann, wird heute als Pionierarbeit bezüglich der Therapiekontrolle mit metabolischen FDG-PET-Volumina angesehen

<sup>56</sup>

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass metabolische Volumina besser geeignet sind zwischen Respondern und Nonrespondern zu unterscheiden als Volumina, die mit anatomisch-morphologischer Bildgebung generiert wurden. In erster Linie trifft dies auf  $TLG_{max}$ -Parameter zu, bei denen das metabolische Volumen mit dem  $SUV_{max}$  multipliziert wurde. Diese waren den Volumenparametern der CIM bei der Differenzierung zwischen Respondern und Nonrespondern geringgradig überlegen. Festgehalten werden kann, dass  $TLG_{max}$  Parameter im zeitlichen Verlauf, bezogen auf die Gesamttumorlast den höchsten PPW erzielten ( $\Delta_{\Sigma} TLG_{max_{40}}$  PPW:42,9 versus CIM, PPW: 33,3 %)

Insgesamt zeigte sich für die Vorhersage des Therapieerfolgs eine leichte Verbesserung des PPW mittels Volumenparametern der Gesamttumorlast ( $\Sigma$ ) gegenüber den Volumenparametern der Hauptläsion. Darüber hinaus kann für die Volumenparameter  $TLG_{max}$  die Aussage getroffen werden, dass sowohl zur Interim-FDG-PET als auch im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ ) eine sehr gute Unterscheidung zwischen dem Ansprechen auf die Therapie einerseits und einem Rezidiv andererseits möglich ist. Schlussendlich muss allerdings festgehalten werden, dass auch die metabolischen Volumenparameter den positiv prädiktiven Wert gegenüber der  $\Delta SUV_{max}$ -Analyse nicht erhöhten.

Sharma et al. haben erstmalig den Nutzen von metabolischen Volumenparameter für das Therapiemonitoring bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Lymphomen untersucht. Eine Reduktion von 87.4 % des  $SUV_{max}$  im zeitlichen Verlauf zwischen initialer- und Interim-PET stand einer Reduktion von 96.4 % des  $TLG_{max}$  gegenüber (bei Sharma et al, *metabolic tumor burden*)<sup>57</sup>. Sie demonstrierten damit, dass der Parameter  $TLG_{max}$  zwischen Responder und Nonrespondern zu unterscheiden vermag. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit benutzten Sharma et al. die aus der PET/CT koregistrierten CT-Daten, um die maximale Längsausdehnung einer jeweiligen Läsion zu bestimmen. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Berechnung der metabolischen Volumenparameter reine FDG-PET-Datensätze verwendet, was als Ursache für die unterschiedlichen Studienresultate herangezogen werden kann. Weiterhin muss angemerkt werden, dass Sharma et al. biologisch und prognostisch heterogene NHL- und HL-Patienten in einer Patientenpopulation miteinander verglichen<sup>57</sup>. An dieser Stelle sei auf die sehr

guten primären Heilungsraten des HL im Kindes und Jugendalter hingewiesen und auf die Tatsache, dass die Zellen einer Hodgkin Lymphom-assoziierten Läsion nur zu circa 0,1-1 % maligner Genese sind.

Zurück zu den Folgen der Chemotherapie auf das zelluläre Mikromilieu eines Hodgkin Lymphoms; Makrophagen strömen in involvierte Lymphknoten und betroffene Areale ein und verursachen durch monozytären Abbau von Zelldetritus eine erhöhte Stoffwechselaktivität<sup>83</sup>. Bei makroskopisch nahezu konstantem Bild (i. e. stabilen Volumen) ändert sich die zelluläre Zusammensetzung hin zu mäßiggradig stoffwechselaktiven Abräumzellen und weiterhin hochstoffwechselaktiven restlichen HL-Zellen<sup>83</sup>. Dadurch wird klar, dass die volumenbasierten Parameter nicht eindeutig zu einer Verbesserung des AUC beitragen konnten. Bezüglich eines HL bilden diese wohl ähnlich den gemittelten SUV-Werten ein heterogenes Zellkonglomerat ab. Das bestärkt die Annahme, dass in soliden Malignomen, wie z. B. Ösophaguskarzinomen oder auch Mesotheliomen mit einer hohen kanzerogenen Zellzahl der Therapieerfolg mit FDG-PET Volumenparametern (i. e. TLG) besser prognostiziert werden kann als mit einer  $SUV_{max}$ -Analyse<sup>84,85</sup>. Dass bedeutet, wenn für das Therapiemonitoring eine metabolische Volumenreduktion als Kriterium für das Ansprechen auf die Therapie genutzt wird, können mit TLG- und MTV-Parametern individuelle und risikoadaptierte Therapieregime gestaltet werden.

Weiterhin wurde festgestellt, dass eine Analyse der Parameter im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ ) gegenüber einer Erfassung zu einem festen Zeitpunkt (Interim-PET/CIM) einen höheren PPW aufwies. Verständlich wird dies, wenn man zunächst von folgenden Voraussetzungen ausgeht: Jede der an der PET-2003 Multicenter Studie teilnehmende Klinik führte FDG-PET-Untersuchungen wie in den TOP vorgesehen durch<sup>39</sup>. „Biologische“ und „technische“ Einflussfaktoren auf den Bilddatensatz wurden dazu auf ein maximal zu tolerierendes Maß begrenzt; das beinhaltete sowohl eine standardisierte Scannerkalibrierung und Synchronisation sowie fachgerechte Tracerapplikation einerseits und andererseits eine bestmögliche Patientenvorbereitung und -führung vor und während der Untersuchung<sup>54</sup>. Es bleiben institutscharakteristische Faktoren, wie scannerspezifische Signalerfassung und Bildrekonstruktion, die ihrerseits Einfluss auf den Bilddatensatz nehmen<sup>54</sup>. Larson et al. hatten schon 1999 beschrieben, dass mit einer Korrelation der

Parameter zum initialen und Interim Zeitpunkt, die prognostische Trennschärfe von FDG-PET-Parametern erhöht werden kann, da institutspezifische Einflussfaktoren minimiert werden. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist dann umso geringer, je stärker ein zur Prognose genutzter Parameter im zeitlichen Verlauf prozentual reduziert wird<sup>56</sup>. Dies wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen erfolgreich nachvollzogen und<sup>26,27,57</sup> konnte in der vorliegenden Arbeit erneut bestätigt werden ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , AUC: 0,96, versus  $2\_SUV_{\text{max}}$ , AUC: 0,92).

Eine Einschränkung der Aussagekraft entsteht durch die geringe Patientenzahl und die sehr niedrige HL-Rezidivprävalenz (bei bis zu 97%iger primärer Heilung im Kindes- und Jugendalter), die damit zum Ursachengefüge eines niedrigen PPW beitragen. Des Weiteren muss auf den retrospektiven Charakter dieser Studie hingewiesen werden.

Unabhängig davon sollte weiter darüber diskutiert werden, ob die Empfehlungen des „IHP in lymphoma“, Untersuchungen zum frühen Zeitpunkt der Therapie als Responsekriterium zu verwenden, uneingeschränkt gültig sind. So war im Fall dieser Arbeit für 21 der 30 rezidivfreien Patienten zur Interim-PET die Radio/Chemotherapie noch nicht abgeschlossen. Es ist daher nicht völlig ausgeschlossen, dass zum Untersuchungszeitpunkt bei diesen Patienten maligne Zellresiduen vorhanden waren. Diese wurden zwar am Ende der Therapie ausnahmslos eliminiert, könnten aber in der Verlaufsuntersuchung nach 2 Zyklen Chemotherapie noch eine hohe Zahl von falsch positiven Ergebnissen verursacht haben. Anschaulich wird dieser Sachverhalt, wenn man sich vergegenwärtigt, dass Tumoren erst ab einer Zellzahl von  $10^{10}$  -  $10^{11}$  klinisch auffällig werden<sup>86</sup>. Die Chemotherapiezyklen verkleinern die Zellzahl um jeweils den gleichen Anteil.<sup>86</sup> Werden die Tumore nun um 1,5-2 Größenordnungen pro Therapiezyklus reduziert (nach 2 Zyklen Chemotherapie kann demnach von circa  $10^7$  -  $10^8$  Zellen ausgegangen werden), kann in den Untersuchungen (hier Interim-PET) während der Therapie trotzdem eine entsprechende Zellzahl vorhanden bleiben, die erst nach vollständiger Therapie nicht mehr nachweisbar ist<sup>86</sup>.

In künftigen Studien werden Untersuchungen von koregistrierten PET/CTs standardmäßig durchgeführt werden, weil diese eine deutlich bessere räumliche

Auflösung durch genaue anatomische Zuordnung ermöglichen als reine PET-Scanner. Diese benötigten noch eine Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur. Die Patientengruppe der vorliegender Arbeit ist nicht ausnahmslos mit dem innovativeren Verfahren untersucht worden. Die schlechtere anatomische Zuordnung im Vergleich zur PET/CT kann zu falsch positiven Befunden geführt haben, da physiologische Anreicherungen nicht immer ausreichend sicher von pathologischen getrennt werden konnten.

Im Wesentlichen sollten künftig kombinierte PET/CT-Untersuchungen einer zeitlich versetzten Abfolge von Einzeluntersuchungen beider Verfahren vorgezogen werden. Die Schwächungskorrektur in Form einer low-dose-CT (respektive ultra-low-dose) ist zwar 10-fach höher als bei einer Transmissionsmessung eines reinen PET-Scanners. Eine diagnostische CT bedeutet hingegen eine 100-fach höhere Strahlenexposition im Vergleich zur ultra-low-dose-CT <sup>91</sup>. Weiterhin wird mithilfe dieser Untersuchung, die räumliche Auflösung und damit Sensitivität und Spezifität der Bildgebung gegenüber den singulären PET-Scannern erhöht <sup>90</sup>. Ebenso wird durch die Koregistrierung die Rate an teils notwendigen Sedierungen im pädiatrischen Patientenkollektiv verringert und verbessert zudem die Compliance aufgrund verkürzter Aufnahmezeiten <sup>90</sup>.

In Zukunft wird im pädiatrischen Patientengut der Einsatz weiterer Hybridverfahren z. B. PET-MRT zu erwarten sein. Diese sind jedoch bislang noch nicht flächendeckend verfügbar.

Kritisch zu erwähnen ist, dass die verwendete Analysesoftware (ROVER<sup>®</sup>, ABX, Radeberg, Deutschland) Probleme bei der Detektion von größeren, heterogen speichernden Läsionen aufwies. Unter Anwendung der Schwellenwertparameter innerhalb einer VOI-Maske zur Analyse von äußerst uneinheitlichen Läsionen ist es nicht ausgeschlossen, dass vereinzelte Manifestationen unterhalb des Schwellenwertes des  $SUV_{max}$  übersehen wurden. Zur Vermeidung eines systematischen Fehlers wurden deshalb in dieser Studie „hot spots“ zunächst einzeln gemessen und umliegende Lymphommanifestationen dann mit einer zweiten VOI vollständig erfasst. Bei sehr hohem  $SUV_{max}$  in einer heterogenen Läsion sollte daher Gewebe, das eindeutig als nicht-physiologisch klassifiziert wurde,

berücksichtigt worden sein, auch wenn es unterhalb des Schwellenwertes zur Volumetrierung lag (z. B. 50 % von  $SUV_{max}$  im „hot spot“).

Abschließend wird auf eine weitere Problematik hingewiesen, die in einer pädiatrischen Patientengruppe auftreten kann, wenn Lymphomgewebe per FDG-PET von anderen, neu aufgetretenen nichtphysiologischen Mehrspeicherungen unterschieden werden soll<sup>73</sup>. Dafür kommen bei Kindern braunes Fettgewebe sowie Infektionen im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings und der oberen oder unteren Atemwege in Betracht<sup>55,87-89</sup>. Weitere Artefakte entstehen z.B. durch Thymushyperplasien nach Chemotherapie oder hyperplastisches Knochenmark nach einer Behandlung mit haematopoetischen Wachstumsfaktoren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine semi-quantitative Befundung der FDG-PET-Untersuchungen mit  $SUV_{max}$  im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ ) bezüglich der Relevanz (PPW) der rein visuellen Beurteilung überlegen ist. Korrekturverfahren oder die Erfassung der Gesamttumorlast steigern die Trennschärfe nicht signifikant. Auch softwaregestützte, automatisierte Algorithmen haben die Relevanz der einzelnen Parameter (z. B.  $SUV_{mean\_auto}$ ) nicht erhöht.

Ziel dieser Arbeit war es, einen semi-quantitativen Parameter für die FDG-PET zu entwickeln, der - einen exzellenten NPW vorausgesetzt - mit einem hohen PPW das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs nach Abschluss der primären Radiochemotherapie vorhersagt. Der höchste PPW der mittels eines einzelnen Parameters (z. B.  $\Delta\_SUV_{max\_bsa}$ ) in dieser Arbeit ermittelt werden konnte, lag bei 60 %. Dieser Wert ist leider nicht ausreichend, um die hier analysierten SUV- bzw. Volumenparameter für die Erkennung von Non-Respondern zu empfehlen, respektive auf Basis dieser Ergebnisse eine Intensivierung der Therapie zu befürworten.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den diagnostischen Stellenwert von FDG-PET-gestützten SUV (standardized uptake value)- und Volumenparameter zur Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom (HL) zu untersuchen.

Dazu wurden retrospektiv 66 Datensätze von 33 Kindern mit HL ausgewertet (8-17,8 [im Mittel 15,4±2,4] Jahre; 13 Mädchen, 20 Jungen; noduläre Sklerose, n=23; gemischtzellig, n=8; lymphozytenreich, n=2;) PET Untersuchungen wurden zum initialen Staging (Initiales PET, n=33,) und nach 2 Zyklen Chemotherapie (Interim-PET, n=33) durchgeführt. Von einer Zielläsion mit der höchsten pathologischen Anreicherung ( $SUV_{max}$ ) wurde für jeden Patienten die Aktivität ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ), das metabolische Volumen (MTV) und das Volumen in der konventionellen Bildgebung (CIM) bestimmt. Zusätzlich wurde das gesamte Lymphomvolumen ( $\sum MTV$ ) der Patienten erfasst sowie das Volumenprodukt berechnet ( $SUV \cdot MTV = TLG$  [total lesion glycolysis]). Die PET-Volumina (MTV, TLG) und  $SUV_{mean}$  sind mittels 40 %, 50 %, 60 %, 70 % und 2,5 Schwellenwertanalyse sowie einem tumor-to-background Algorithmus (ROVER<sup>®</sup>, ABX, Radeberg, Deutschland) bestimmt worden. Die jeweiligen Parameter ( $SUV_{max}$  und  $SUV_{mean}$ , MTV, TLG) wurden zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (initial- und Interim) sowie im zeitlichen Verlauf ( $\Delta SUV_{max}$ ,  $\Delta SUV_{mean}$ ,  $\Delta MTV$  und  $\Delta TLG$ ) bestimmt. Mittels ROC-Analysen wurde die Parameter hinsichtlich der Vorhersage auf das Ansprechen auf die Therapie korreliert. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von  $< 0,05$  festgelegt.

Bei 3 Patienten traten Rezidiverkrankungen nach Therapieende auf. Der Parameter  $\Delta SUV_{max\_bsa}$  erlaubt eine signifikante Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern ( $p=0,003$ ,  $AUC=0,967$ ,  $PPW: 60 \%$ ). Eine signifikante Differenz zum unkorrigierten  $\Delta SUV_{max}$  lag nicht vor. Der Parameter  $SUV_{mean\_2,5}$  war für das vorliegende Patientenkollektiv methodisch nicht anwendbar. Die metabolischen Volumenparameter unter Berücksichtigung der Gesamttumorlast  $\Delta \sum TLG_{max}$  sind in der Lage, signifikant zwischen Responder und Nonresponder zu unterscheiden und sind den übrigen untersuchten Volumenparametern überlegen. Insgesamt waren jedoch alle getesteten Volumenparameter (MTV, TLG) sowie die übrigen korrigierten

SUV-Parameter dem Parameter  $\Delta\text{SUV}_{\text{max\_bsa}}$  unterlegen. Der NPW war für alle Prognoseparameter hoch (z. B.  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , NPW:100 %). Der PPW mit maximal 60 % ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max\_bsa}}$ ) erreicht kein für die klinische Praxis ausreichendes Niveau, um Therapiemodifikationen (z. B. Intensivierung der Chemotherapie bei Non-Respondern) herleiten zu können. Eine individuumsspezifische Korrektur von SUV-Parametern bzw. der Einsatz metabolischer Volumenparameter führte im Vergleich zur routinemäßigen  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ -Analyse nicht zu einer besseren Identifikation von Non-Respondern bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom.

## 7. Anhang

### Tabelle 5) Patientencharakteristika

Patient	Ge- schlecht	Alter	Therapie- gruppe	Stadium	Histologie	Glukose bei PET-1 (mg/dl)	Glucose bei PET-2 (mg/dl)	Körpergewicht bei PET-1 (kg)	Körpergewicht bei PET-2 (kg)	Körperober- fläche bei PET-1 (m <sup>2</sup> )	Körperober- fläche bei PET- 2 (m <sup>2</sup> )	klinischer Verlauf
1	m	14	1	I	lr	99	84	48,0	46,5	1,48	1,51	CR
2	m	17	1	I	ns	101	107	66,0	66,0	1,70	1,70	CR
3	m	8	1	II	lr	93	87	73,0	73,0	2,01	2,01	CR
4	m	16	1	II	mz	89	92	25,0	25,0	0,97	0,97	CR
5	m	11	1	II	mz	77	85	69,1	70,7	1,83	1,85	CR
6	m	15	1	II	mz	85	72	46,0	46,8	1,44	1,45	REL
7	w	15	1	II	ns	80	85	48,0	50,0	1,53	1,56	CR
8	w	9	1	II	ns	66	75	29,0	25,0	1,05	0,99	CR
9	w	14	1	II	ns	88	106	55,7	54,8	1,61	1,60	CR
10	w	16	1	II	ns	92	94	59,7	60,0	1,68	1,72	CR
11	m	14	2	III	mz	96	89	59,5	58,6	1,75	1,73	CR
12	m	16	2	III	mz	88	78	83,0	85,4	2,06	2,09	CR
13	m	11	2	III	ns	72	75	26,0	30,0	1,03	1,09	CR
14	m	13	2	III	ns	79	75	41,0	42,0	1,35	1,36	CR
15	w	16	2	II	mz	80	88	51,0	47,0	1,48	1,43	CR
16	w	16	2	II	mz	80	84	44,0	38,0	1,42	1,34	CR
17	w	16	2	II	ns	83	75	68,0	68,0	1,76	1,76	REL
18	w	17	2	III	ns	96	79	55,0	60,0	1,67	1,73	CR
19	w	16	2	III	ns	69	82	60,0	60,0	1,61	1,63	CR
20	w	11	2	III	ns	93	73	55,0	50,0	1,61	1,54	CR
21	m	15	3	II	ns	82	105	48,5	60,0	1,53	1,67	CR
22	m	15	3	II	ns	82	96	67,0	66,0	1,86	1,85	CR
23	m	15	3	II	mz	96	71	62,0	67,0	1,81	1,87	CR
24	m	17	3	II	ns	92	92	107,0	110,0	2,16	2,21	CR
25	m	16	3	III	mz	79	75	78,0	78,0	2,05	2,05	CR
26	m	10	3	IV	ns	90	88	83,4	83,0	2,05	2,04	CR
27	m	17	3	IV	ns	70	109	68,0	69,0	1,92	1,93	CR
28	m	17	3	IV	ns	82	76	33,6	35,6	1,17	1,22	CR
29	m	16	3	IV	ns	88	107	84,0	78,0	2,03	1,97	CR
30	w	11	3	IV	ns	61	92	84,0	80,0	1,97	1,93	CR
31	w	13	3	IV	ns	89	89	51,2	51,3	1,58	1,59	REL
32	w	16	3	IV	mz	83	110	72,0	70,0	1,78	1,76	CR
33	w	16	3	IV	ns	69	89	32,0	33,3	1,12	1,13	CR

*m, männlich; w, weiblich; lr, lymphozytenreich; ns, noduläre Sklerose; mz, gemischt zellig; mg/dL, Milligramm je Deziliter; kg, Kilogramm; m<sup>2</sup>, Quadratmeter,*

**Tabelle 6) ROC-Analysen der SUV-Werte zum initialen PET (1\_SUV)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<b>maximal standardized uptake value</b>													
1_SUV_max	33	10,8	0,39	0,552	66,7	50,0	11,8	93,8	51,5	2	15	15	1
1_SUV_max_gluc	33	10,2	0,40	0,614	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_max_bsa	33	0,3	0,39	0,571	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
1_SUV_max_gluc_bsa	33	0,3	0,37	0,491	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
<b>average standardized uptake value 40% threshold</b>													
1_SUV_mean_40	33	5,9	0,38	0,531	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_40_gluc	33	5,5	0,38	0,531	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_40_bsa	33	0,2	0,37	0,491	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
1_SUV_mean_40_gluc_bsa	33	0,2	0,36	0,453	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
<b>average standardized uptake value 50% threshold</b>													
1_SUV_mean_50	33	6,9	0,40	0,594	66,7	50,0	11,8	93,8	51,5	2	15	15	1
1_SUV_mean_50_gluc	33	6,5	0,39	0,571	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_50_bsa	33	0,2	0,38	0,531	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
1_SUV_mean_50_gluc_bsa	33	0,2	0,37	0,491	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
<b>average standardized uptake value 60% threshold</b>													
1_SUV_mean_60	33	7,8	0,40	0,614	66,7	50,0	11,8	93,8	51,5	2	15	15	1
1_SUV_mean_60_gluc	33	7,4	0,39	0,571	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_60_bsa	33	0,2	0,38	0,531	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
1_SUV_mean_60_gluc_bsa	33	0,2	0,37	0,491	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
<b>average standardized uptake value 70% threshold</b>													
1_SUV_mean_70	33	8,9	0,40	0,594	66,7	50,0	11,8	93,8	51,5	2	15	15	1
1_SUV_mean_70_gluc	33	8,4	0,40	0,614	66,7	50,0	11,8	93,8	51,5	2	15	15	1
1_SUV_mean_70_bsa	33	0,3	0,39	0,571	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
1_SUV_mean_70_gluc_bsa	33	0,3	0,38	0,531	66,7	43,3	10,5	92,9	45,5	2	13	17	1
<b>average standardized uptake value auto threshold</b>													
1_SUV_mean_auto	33	6,5	0,38	0,511	66,7	46,7	11,1	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_auto_gluc	33	6,0	0,39	0,571	66,7	46,7	11,0	93,3	48,5	2	14	16	1
1_SUV_mean_auto_bsa	33	0,2	0,36	0,453	66,7	40,0	10,0	92,3	42,4	2	12	18	1
1_SUV_mean_auto_gluc_bsa	33	0,2	0,34	0,416	66,7	40,0	10,0	92,3	42,4	2	12	18	1
<b>average standardized uptake value 2.5 threshold</b>													
1_SUV_mean_2.5	32	4,0	0,60	0,605	66,7	48,3	11,8	93,3	50,0	2	14	15	1
1_SUV_mean_2.5_gluc	32	3,8	0,60	0,624	66,7	51,7	12,5	93,8	53,1	2	15	14	1
1_SUV_mean_2.5_bsa	32	0,1	0,61	0,580	66,7	58,6	14,3	94,4	59,4	2	17	12	1
1_SUV_mean_2.5_gluc_bsa	32	0,1	0,60	0,624	66,7	62,1	15,4	94,7	62,5	2	18	11	1

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ; gluc, glukosekorrigiert; bsa, körperoberflächenkorrigiert

**Tabelle 7) ROC-Analysen der SUV-Werte zum Interim-PET (2\_SUV)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<b>maximal standardized uptake value</b>													
2_SUV_max	33	2,4	0,92	0,008	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_max_gluc	33	2,0	0,92	0,019	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_max_bsa	33	0,1	0,93	0,008	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
2_SUV_max_gluc_bsa	33	0,1	0,91	0,015	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
<b>average standardized uptake value 40% threshold</b>													
2_SUV_mean_40	33	1,5	0,92	0,006	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_mean_40_gluc	33	1,3	0,91	0,022	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
2_SUV_mean_40_bsa	33	0,0	0,93	0,008	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
2_SUV_mean_40_gluc_bsa	33	0,0	0,92	0,011	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
<b>average standardized uptake value 50% threshold</b>													
2_SUV_mean_50	33	1,6	0,92	0,006	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_mean_50_gluc	33	2,9	0,88	0,030	66,7	100,0	100,0	96,8	97,0	2	30	0	1
2_SUV_mean_50_bsa	33	0,0	0,89	0,025	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
2_SUV_mean_50_gluc_bsa	33	0,0	0,86	0,045	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
<b>average standardized uptake value 60% threshold</b>													
2_SUV_mean_60	33	1,8	0,92	0,008	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_mean_60_gluc	33	1,5	0,91	0,022	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
2_SUV_mean_60_bsa	33	0,1	0,93	0,008	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
2_SUV_mean_60_gluc_bsa	33	0,0	0,92	0,011	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
<b>average standardized uptake value 70% threshold</b>													
2_SUV_mean_70	33	2,0	0,92	0,008	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_mean_70_gluc	33	1,7	0,89	0,025	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
2_SUV_mean_70_bsa	33	0,1	0,92	0,011	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
2_SUV_mean_70_gluc_bsa	33	0,1	0,91	0,015	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
<b>average standardized uptake value auto threshold</b>													
2_SUV_mean_auto	33	3,4	0,81	0,090	66,7	93,3	50,0	96,6	91,0	2	28	2	1
2_SUV_mean_auto_gluc	33	2,9	0,76	0,170	66,7	90,0	40,0	96,4	87,9	2	27	3	1
2_SUV_mean_auto_bsa	33	0,1	0,80	0,100	66,7	86,7	33,3	96,3	84,8	2	26	4	1
2_SUV_mean_auto_gluc_bsa	33	0,1	0,77	0,148	66,7	86,7	33,3	96,3	84,8	2	26	4	1
<b>average standardized uptake value 2.5 threshold</b>													
2_SUV_mean_2.5	15	3,4	0,94	0,061	100,0	84,6	50,0	100,0	86,7	2	11	2	0
2_SUV_mean_2.5_gluc	15	3,2	0,96	0,038	100,0	92,3	66,7	100,0	93,3	2	12	1	0
2_SUV_mean_2.5_bsa	15	0,1	0,77	0,305	100,0	76,9	40,0	100,0	80,0	2	10	3	0
2_SUV_mean_2.5_gluc_bsa	15	0,1	0,77	0,305	100,0	69,2	33,3	100,0	73,3	2	9	4	0

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ; gluc, glukosekorrigiert; BSA, körperoberflächenkorrigiert

**Tabelle 8) ROC-Analysen der SUV-Werte im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$  SUV)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<b>maximal standardized uptake value</b>													
$\Delta$ _SUV_max	33	75,0	0,96	0,011	100,0	90,0	50,0	100,0	90,9	3	27	3	0
$\Delta$ _SUV_max_gluc	33	77,0	0,95	0,006	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _SUV_max_bsa	33	75,3	0,97	0,003	100,0	93,3	60,0	100,0	93,9	3	28	2	0
$\Delta$ _SUV_max_gluc_bsa	33	77,2	0,95	0,006	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
<b>average standardized uptake value 40% threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_40	33	74,1	0,89	0,025	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
$\Delta$ _SUV_mean_40_gluc	33	53,3	0,84	0,054	66,7	93,3	50,0	96,6	90,9	2	28	2	1
$\Delta$ _SUV_mean_40_bsa	33	74,4	0,87	0,037	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
$\Delta$ _SUV_mean_40_gluc_bsa	33	53,3	0,83	0,064	66,7	93,3	50,0	96,6	90,9	2	28	2	1
<b>average standardized uptake value 50% threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_50	33	75,0	0,91	0,024	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
$\Delta$ _SUV_mean_50_gluc	33	77,0	0,78	0,131	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
$\Delta$ _SUV_mean_50_bsa	33	75,3	0,83	0,064	100,0	76,7	30,0	100,0	78,8	3	23	7	0
$\Delta$ _SUV_mean_50_gluc_bsa	33	77,2	0,79	0,110	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
<b>average standardized uptake value 60% threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_60	33	75,7	0,95	0,013	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _SUV_mean_60_gluc	33	77,6	0,89	0,025	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
$\Delta$ _SUV_mean_60_bsa	33	75,9	0,93	0,008	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _SUV_mean_60_gluc_bsa	33	77,9	0,88	0,030	100,0	70,0	25,0	100,0	72,7	3	21	9	0
<b>average standardized uptake value 70% threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_70	33	74,0	0,95	0,013	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _SUV_mean_70_gluc	33	76,1	0,86	0,045	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
$\Delta$ _SUV_mean_70_bsa	33	74,3	0,88	0,030	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _SUV_mean_70_gluc_bsa	33	76,3	0,86	0,045	100,0	73,3	27,3	100,0	75,8	3	22	8	0
<b>average standardized uptake value auto threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_auto	33	76,9	0,69	0,310	100,0	53,3	17,6	100,0	57,6	1	16	14	0
$\Delta$ _SUV_mean_auto_gluc	33	72,6	0,64	0,450	67,7	33,0	17,7	95,2	66,7	2	20	10	1
$\Delta$ _SUV_mean_auto_bsa	33	71,2	0,70	0,280	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
$\Delta$ _SUV_mean_auto_gluc_bsa	33	72,6	0,66	0,410	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
<b>average standardized uptake value 2.5 threshold</b>													
$\Delta$ _SUV_mean_2.5	14	15,8	0,58	0,791	50,0	75,0	25,0	90,0	71,4	1	9	3	1
$\Delta$ _SUV_mean_2.5_gluc	14	44,4	0,50	1,000	50,0	66,7	20,0	88,9	64,3	1	8	4	1
$\Delta$ _SUV_mean_2.5_bsa	14	15,9	0,58	0,791	50,0	75,0	25,0	90,0	71,4	1	9	3	1
$\Delta$ _SUV_mean_2.5_gluc_bsa	14	44,4	0,50	1,000	50,0	66,7	20,0	88,9	64,3	1	8	4	1

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ; gluc, glukosekorrigiert; BSA, körperoberflächenkorrigiert

**Tabelle 9) ROC-Analysen der CIM Volumina bezüglich der Hauptläsion**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<b>CIM- Volumina</b>													
Δ_CIM_Vol	33	81,59	0,889	0,03068	1	0,8	0,333	1	0,818	3	24	6	0
1_CIM_Vol	33	182,3	0,545	0,83651	0,667	0,567	0,133	0,944	0,576	2	17	13	1
2_CIM_Vol	33	44,2	0,678	0,33156	0,667	0,833	0,286	0,962	0,818	2	25	5	1

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ;

**Tabelle 10) ROC-Analysen der Volumenparameter zum initialen PET (1\_MTV, 1\_TLG)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<i>Hauptläsion initiale PET</i>													
1_MTV_40	33	46,1	0,49	0,975	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_MTV_50	33	22,8	0,50	1,000	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
1_MTV_60	33	11,2	0,47	0,900	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_MTV_70	33	6,3	0,42	0,684	66,7	56,7	13,3	94,4	57,6	2	17	13	1
1_MTV_auto	33	36,7	0,49	0,977	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
<i>1_TLG_max</i>													
1_TLG_40_max	33	378,0	0,51	0,977	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
1_TLG_50_max	33	187,0	0,49	0,977	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_TLG_60_max	33	91,8	0,44	0,791	66,7	60,0	14,3	94,7	60,6	2	18	12	1
1_TLG_70_max	33	51,7	0,40	0,614	66,7	56,7	13,3	94,4	57,6	2	17	13	1
1_TLG_auto_max	33	300,9	0,51	0,975	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
<i>1_TLG_mean</i>													
1_TLG_40_mean	33	202,8	0,52	0,930	66,7	73,3	20,0	95,7	72,7	2	22	8	1
1_TLG_50_mean	33	120,8	0,49	0,977	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_TLG_60_mean	33	68,3	0,42	0,701	66,7	60,0	14,3	94,7	60,6	2	18	12	1
1_TLG_70_mean	33	42,2	0,40	0,614	66,7	56,7	13,3	94,4	57,6	2	17	13	1
1_TLG_auto_mean	33	168,8	0,51	0,977	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
<i>Gesamtumorlast initiale PET</i>													
1_Σ_MTV_40_	33	86,2	0,56	0,791	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
1_Σ_MTV_50	33	52,1	0,60	0,614	66,7	76,7	22,2	95,8	75,8	2	23	7	1
1_Σ_MTV_60	33	29,7	0,56	0,778	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_Σ_MTV_70	33	16,1	0,63	0,491	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_Σ_MTV_auto	33	74,5	0,56	0,778	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
<i>1_Σ_TLG_max</i>													
1_Σ_TLG_40_max	33	706,8	0,54	0,837	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_Σ_TLG_50_max	33	427,2	0,53	0,883	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_Σ_TLG_60_max	33	243,5	0,51	0,977	66,7	53,3	12,5	94,1	54,5	2	16	14	1
1_Σ_TLG_70_max	33	132,0	0,54	0,837	66,7	56,7	13,3	94,4	57,6	2	17	13	1
1_Σ_TLG_auto_max	33	610,9	0,53	0,883	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
<i>1_Σ_TLG_mean</i>													
1_Σ_TLG_40_mean	33	327,6	0,54	0,837	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_Σ_TLG_50_mean	33	213,6	0,54	0,837	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_Σ_TLG_60_mean	33	130,7	0,55	0,837	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
1_Σ_TLG_70_mean	33	78,9	0,57	0,745	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
1_Σ_TLG_auto_mean	33	283,1	0,53	0,883	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ

**Tabelle 11) ROC-Analysen der Volumenparameter zum Interim- PET (2\_MTV, 2\_TLG)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p- Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<i>Hauptläsion interim PET</i>													
2_MTV_40	33	8,2	0,72	0,198	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_MTV_50	33	4,0	0,70	0,253	67%	90%	40%	96%	88%	2	27	3	1
2_MTV_60	33	2,0	0,67	0,330	67%	87%	33%	96%	85%	2	26	4	1
2_MTV_70	33	1,2	0,61	0,538	67%	90%	40%	96%	88%	2	27	3	1
2_MTV_auto	33	4,2	0,69	0,276	67%	87%	33%	96%	85%	2	26	4	1
2_TLG_40_max	33	1,7	0,89	0,031	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_TLG_50_max	33	1,7	0,89	0,031	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_TLG_60_max	33	1,4	0,88	0,033	100%	70%	25%	100%	73%	3	21	9	0
2_TLG_70_max	33	7,9	0,75	0,168	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_TLG_auto_max	33	1,7	0,90	0,026	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_TLG_40_mean	33	25,8	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_TLG_50_mean	33	17,2	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_TLG_60_mean	33	9,8	0,85	0,056	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_TLG_70_mean	33	5,9	0,75	0,177	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_TLG_auto_mean	33	17,6	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
<i>Gesamtumorlast interim PET</i>													
2_Σ_MTV_40	33	8,6	0,72	0,193	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_MTV_50	33	6,6	0,71	0,227	67%	93%	50%	97%	91%	2	28	2	1
2_Σ_MTV_60	33	3,3	0,68	0,314	67%	93%	50%	97%	91%	2	28	2	1
2_Σ_MTV_70	33	1,2	0,61	0,538	67%	87%	33%	96%	85%	2	26	4	1
2_Σ_MTV_auto	33	8,6	0,72	0,198	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_TLG_40_max	33	1,7	0,89	0,031	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_Σ_TLG_50_max	33	1,7	0,89	0,031	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_Σ_TLG_60_max	33	1,4	0,88	0,033	100%	70%	25%	100%	73%	3	21	9	0
2_Σ_TLG_70_max	33	10,1	0,75	0,168	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_TLG_auto_max	33	1,7	0,89	0,031	100%	73%	27%	100%	76%	3	22	8	0
2_Σ_TLG_40_mean	33	25,8	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_TLG_50_mean	33	21,1	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_TLG_60_mean	33	12,9	0,85	0,056	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1
2_Σ_TLG_70_mean	33	5,9	0,73	0,198	67%	93%	50%	97%	91%	2	28	2	1
2_Σ_TLG_auto_mean	33	25,2	0,86	0,048	67%	97%	67%	97%	94%	2	29	1	1

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ

**Tabelle 12) ROC Analyse der Volumenparameter im zeitlichen Verlauf ( $\Delta$ MTV,  $\Delta$ TLG)**

	Anzahl	Grenzwert	AUC (%)	p-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Genauigkeit (%)	TP	TN	FP	FN
<b>Hauptläsion <math>\Delta</math>PET</b>													
$\Delta$ _MTV_40	33	97,1	0,73	0,199	100,0	60,0	20,0	100,0	63,6	3	18	12	0
$\Delta$ _MTV_50	33	92,9	0,69	0,317	66,7	73,3	20,0	95,7	72,7	2	22	8	1
$\Delta$ _MTV_60	33	90,3	0,63	0,491	66,7	70,0	18,2	95,5	69,7	2	21	9	1
$\Delta$ _MTV_70	33	92,3	0,59	0,639	66,7	63,3	15,4	95,0	63,6	2	19	11	1
$\Delta$ _MTV_auto	33	93,9	0,67	0,382	66,7	66,7	16,7	95,2	66,7	2	20	10	1
$\Delta$ _TLG_40_max	33	98,8	0,80	0,097	100,0	70,0	25,0	100,0	72,7	3	21	9	0
$\Delta$ _TLG_50_max	33	98,2	0,80	0,097	100,0	70,0	25,0	100,0	72,7	3	21	9	0
$\Delta$ _TLG_60_max	33	98,2	0,78	0,125	100,0	66,7	23,1	100,0	69,7	3	20	10	0
$\Delta$ _TLG_70_max	33	98,4	0,64	0,453	100,0	53,3	17,6	100,0	57,6	3	16	14	0
$\Delta$ _TLG_auto_max	33	98,7	0,82	0,074	100,0	70,0	25,0	100,0	72,7	3	21	9	0
$\Delta$ _TLG_40_mean	33	99,2	0,78	0,125	100,0	60,0	20,0	100,0	63,6	3	18	12	0
$\Delta$ _TLG_50_mean	33	98,9	0,78	0,125	100,0	63,3	21,4	100,0	66,7	3	19	11	0
$\Delta$ _TLG_60_mean	33	98,8	0,72	0,222	100,0	60,0	20,0	100,0	63,6	3	18	12	0
$\Delta$ _TLG_70_mean	33	98,0	0,59	0,639	66,7	56,7	13,3	94,4	57,6	2	17	13	1
$\Delta$ _TLG_auto_mean	33	98,3	0,77	0,141	66,7	76,7	22,2	95,8	75,8	2	23	7	1
<b>Gesamtumorlast <math>\Delta</math>PET</b>													
$\Delta$ _Σ_MTV_40	33	97,1	0,88	0,036	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _Σ_MTV_50	33	96,0	0,91	0,015	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _Σ_MTV_60	33	95,9	0,87	0,037	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _Σ_MTV_70	33	93,9	0,62	0,511	66,7	60,0	14,3	94,7	60,6	2	18	12	1
$\Delta$ _Σ_MTV_auto	33	97,3	0,87	0,042	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _Σ_TLG_40_max	33	98,9	0,91	0,022	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _Σ_TLG_50_max	33	98,4	0,91	0,022	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _Σ_TLG_60_max	33	98,3	0,88	0,036	100,0	83,3	37,5	100,0	84,8	3	25	5	0
$\Delta$ _Σ_TLG_70_max	33	98,6	0,87	0,042	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _Σ_TLG_auto_max	33	98,9	0,91	0,022	100,0	86,7	42,9	100,0	87,9	3	26	4	0
$\Delta$ _Σ_TLG_40_mean	33	99,2	0,90	0,026	100,0	83,3	37,5	100,0	84,8	3	25	5	0
$\Delta$ _Σ_TLG_50_mean	33	98,9	0,90	0,026	100,0	83,3	37,5	100,0	84,8	3	25	5	0
$\Delta$ _Σ_TLG_60_mean	33	98,8	0,87	0,042	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0
$\Delta$ _Σ_TLG_70_mean	33	98,8	0,79	0,110	100,0	63,3	21,4	100,0	66,7	3	19	11	0
$\Delta$ _Σ_TLG_auto_mean	33	99,2	0,88	0,036	100,0	80,0	33,3	100,0	81,8	3	24	6	0

AUC, area under the curve; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; TP, richtig positiv; TN, richtig negativ; FP, falsch positiv; FN, falsch negativ

## 8. Literaturverzeichnis

1. Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2009. Hodgkin Lymphome.
2. Lennert, K. & Mohri, N. Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M. Hodgkin, *Internist (Berl)* **15**, 57–65 (1974).
3. Cartwright, R. A. & Watkins, G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review, *Hematol Oncol* **22**, 11–26 (2004).
4. Hors, J. & Dausset, J. HLA and susceptibility to Hodgkin's disease, *Immunol. Rev.* **70**, 167–192 (1983).
5. Greene, M. H. McKeen, E. A. Li, F. P. Blattner, W. A. & Fraumeni, J. F. HLA antigens in familial Hodgkin's disease, *Int. J. Cancer* **23**, 777–780 (1979).
6. Figueiredo, C. P. *et al.* Detection of Torque teno virus in Epstein-Barr virus positive and negative lymph nodes of patients with Hodgkin lymphoma, *Leuk. Lymphoma* **48**, 731–735 (2007).
7. Cavdar, A. O. *et al.* Hodgkin disease in children: clinicoepidemiologic and viral (Epstein-Barr virus) analyses, *Med. Pediatr. Oncol* **32**, 18–24 (1999).
8. Hasenclever, D. & Diehl, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease, *N. Engl. J. Med* **339**, 1506–1514 (1998).
9. Poppema, S. Kaiserling, E. & Lennert, K. Epidemiology of nodular paraganuloma (Hodgkin's disease with lymphocytic predominance, nodular), *J. Cancer Res. Clin. Oncol* **95**, 57–63 (1979).
10. Siddiqui, T. & Pervez, S. Spectrum of Hodgkin's disease in children and adults: impact of combined morphologic and phenotypic approach for exclusion of "look-alikes", *J Pak Med Assoc* **49**, 211–214 (1999).
11. Büyükpamukçu, M. *et al.* The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: improved survival in a developing country, *Acta Oncol* **48**, 44–51 (2009).
12. Teillet, F. & Schweisguth, O. Hodgkin's disease in children. Notes on diagnosis and prognosis based on experiences with 72 cases in children, *Clin Pediatr (Phila)* **8**, 698–704 (1969).
13. Butler, J. J. Relationship of histological findings to survival in Hodgkin's disease, *Cancer Res* **31**, 1770–1775 (1971).
14. Strum, S. B. & Rappaport, H. Interrelations of the histologic types of Hodgkin's disease, *Arch Pathol* **91**, 127–134 (1971).
15. Bazzeh, F. Rihani, R. Howard, S. & Sultan, I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases, *Leuk. Lymphoma* **51**, 2198–2207 (2010).

16. Wessel, H. Stiller, D. Bahn, H. Herde, J. & Tost, M. Maligne Nicht-Hodgkin-Lymphome des Augenbereiches. Histologische Klassifizierung und immunhistochemische Untersuchungen, *Zentralbl Allg Pathol* **128**, 339–350 (1983).
17. Parker, B. R. Castellino, R. A. Donaldson, S. S. & Kaplan, H. S. The radiographic evaluation of 105 consecutive children with Hodgkin's disease, *An. Esp. Pediatr.* **9**, 68 (1976).
18. Körholz, D. *et al.* Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol, *Onkologie* **26**, 489–493 (2003).
19. Lister, T. A. *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting, *J. Clin. Oncol.* **7**, 1630–1636 (1989).
20. Dörffel, W. *et al.* Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook, *Klin Padiatr* **2003**, 139–145.
21. Rühl, U. *et al.* Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51**, 1209–1218 (2001).
22. Mauz-Körholz, C. *et al.* Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study, *J. Clin. Oncol* **28**, 3680–3686 (2010).
23. Kobe, C. *et al.* Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma, *Blood* **112**, 3989–3994 (2008).
24. Hutchings, M. Mikhaeel, N. G. Fields, P. A. Nunan, T. & Timothy, A. R. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma, *Ann. Oncol.* **16**, 1160–1168 (2005).
25. Gallamini, A. *et al.* The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease, *Haematologica* **91**, 475–481 (2006).
26. Furth, C. *et al.* Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial, *J. Clin. Oncol.* **27**, 4385–4391 (2009).
27. Furth, C. *et al.* SUV-measurements and patient-specific corrections thereof in pediatric Hodgkin-lymphoma: Is there a benefit for PPV in early response assessment by FDG-PET?, *Pediatric blood & cancer* (2011).

28. Bhatia, S. *et al.* High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group, *J. Clin. Oncol.* **21**, 4386–4394 (2003).
29. O'Brien, M. M. Donaldson, S. S. Balise, R. R. Whittemore, A. S. & Link, M. P. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy, *J. Clin. Oncol* **28**, 1232–1239 (2010).
30. Schellong, G. & Riepenhausen, M. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies, *Klin Padiatr* **216**, 364–369 (2004).
31. Schellong, G. *et al.* High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group, *J. Clin. Oncol* **17**, 3736–3744 (1999).
32. Lin, H.-M. J. & Teitell, M. A. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **27**, 28–36 (2005).
33. Kluge, R. & Körholz, D. Die Bedeutung des FDG-PET für die Stadieneinteilung und Therapie des Hodgkin-Lymphoms im Kindesalter, *Klin Padiatr* **223**, 315–319 (2011).
34. Schellong, G. *et al.* Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group, *J. Clin. Oncol* **23**, 6181–6189 (2005).
35. Basu, S. K. *et al.* Unilateral and bilateral breast cancer in women surviving pediatric Hodgkin's disease, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* **72**, 34–40 (2008).
36. Shim, H. K. Lee, W. W. Park, S. Y. Kim, H. & Kim, S. E. Relationship between FDG uptake and expressions of glucose transporter type 1, type 3, and hexokinase-II in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma, *Oncol. Res.* **17**, 331–337 (2009).
37. Alavi, A. & Reivich, M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging, *Semin Nucl Med* **32**, 2–5 (2002).
38. O'Doherty, M. J. Macdonald, E. A. Barrington, S. F. Mikhaeel, N. G. & Schey, S. Positron emission tomography in the management of lymphomas, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **14**, 415–426 (2002).
39. Furth, C. *et al.* Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease, *J. Pediatr. Hematol. Oncol* **28**, 501–512 (2006).
40. Weihrauch, M. R. *et al.* Whole-body positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease, *Ann. Hematol* **81**, 20–25 (2002).
41. Montravers, F. *et al.* [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **29**, 1155–1165 (2002).

42. Partridge, S. *et al.* 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution, *Ann. Oncol.* **11**, 1273–1279 (2000).
43. Jerusalem, G. *et al.* Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging, *Blood* **94**, 429–433 (1999).
44. Lang, O. Bihl, H. Hültenschmidt, B. & Sautter-Bihl, M. L. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease, *Strahlenther Onkol* **177**, 138–144 (2001).
45. Spaepen, K. *et al.* Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity?, *Br. J. Haematol* **115**, 272–278 (2001).
46. Dittmann, H. *et al.* Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma, *Oncol. Rep* **8**, 1393–1399.
47. Zinzani, P. L. *et al.* Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients, *Ann. Oncol.* **17**, 1296–1300 (2006).
48. Kostakoglu, L. *et al.* PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease, *J. Nucl. Med* **43**, 1018–1027 (2002).
49. Levine, J. M. Weiner, M. & Kelly, K. M. Routine use of PET scans after completion of therapy in pediatric Hodgkin disease results in a high false positive rate, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **28**, 711–714 (2006).
50. Miller, E. *et al.* Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients, *J Comput Assist Tomogr* **30**, 689–694.
51. Furth, C. *et al.* Evaluation of interim PET response criteria in paediatric Hodgkin's lymphoma--results for dedicated assessment criteria in a blinded dual-centre read, *Ann. Oncol.* **22**, 1198–1203 (2011).
52. Cheson, B. D. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **21**, 841–854 (2007).
53. Juweid, M. E. *et al.* Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma, *J. Clin. Oncol.* **25**, 571–578 (2007).
54. Boellaard, R. Need for standardization of 18F-FDG PET/CT for treatment response assessments, *J. Nucl. Med.* **52 Suppl 2**, 93S-100S (2011).
55. Jadvar, H. Connolly, L. P. Fahey, F. H. & Shulkin, B. L. PET and PET/CT in pediatric oncology, *Semin Nucl Med* **37**, 316–331 (2007).

56. Larson, S. M. *et al.* Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis, *Clin. Positron Imaging* **2**, 159–171 (1999).
57. Sharma, P. *et al.* Pediatric lymphoma: metabolic tumor burden as a quantitative index for treatment response evaluation, *Ann Nucl Med* **26**, 58–66 (2012).
58. Nestle, U. *et al.* Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer, *J. Nucl. Med.* **46**, 1342–1348 (2005).
59. Krohn, T. *et al.* [3D volume and SUV analysis of oncological PET studies: a voxel-based image processing tool with NSCLC as example], *Nuklearmedizin* **46**, 141–148 (2007).
60. Berkowitz, A. *et al.* Determination of whole-body metabolic burden as a quantitative measure of disease activity in lymphoma: a novel approach with fluorodeoxyglucose-PET, *Nucl Med Commun* **29**, 521–526 (2008).
61. Cazaentre, T. *et al.* Pre-therapy (18)F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2009).
62. Brepoels, L. *et al.* Dose-response relationship in cyclophosphamide-treated B-cell lymphoma xenografts monitored with [18F]FDG PET, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37**, 1688–1695 (2010).
63. Boellaard, R. *et al.* The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35**, 2320–2333 (2008).
64. Yeung, H. W. *et al.* Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **29**, 61–66 (2002).
65. Wong, C.-Y. O. *et al.* Glucose-normalized standardized uptake value from (18)F-FDG PET in classifying lymphomas, *J. Nucl. Med.* **46**, 1659–1663 (2005).
66. Kim, C. K. Gupta, N. C. Chandramouli, B. & Alavi, A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction, *J. Nucl. Med.* **35**, 164–167 (1994).
67. Sugawara, Y. Zasadny, K. R. Neuhoff, A. W. & Wahl, R. L. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction, *Radiology* **213**, 521–525 (1999).
68. Nestle, U. *et al.* Target volume definition for 18F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34**, 453–462 (2007).
69. Grgic, A. *et al.* Impact of rigid and nonrigid registration on the determination of 18F-FDG PET-based tumour volume and standardized uptake value in patients with lung cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, 856–864 (2011).

70. Wu, X. *et al.* Early Treatment Response Evaluation in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma-A Pilot Study Comparing Volumetric MRI and PET/CT, *Mol Imaging Biol* (2010).
71. Piepsz, A. *et al.* A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine, *Eur J Nucl Med* **17**, 127–129 (1990).
72. Cheson, B. D. *et al.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group, *J. Clin. Oncol.* **17**, 1244 (1999).
73. Meany, H. J. Gidvani, V. K. & Minniti, C. P. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma, *Pediatr Blood Cancer* **48**, 399–402 (2007).
74. Rhodes, M. M. *et al.* Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, *J. Pediatr. Hematol. Oncol* **28**, 300–306 (2006).
75. Meignan, M. Gallamini, A. Meignan, M. Gallamini, A. & Haioun, C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma, *Leuk. Lymphoma* **50**, 1257–1260 (2009).
76. Bhatia, S. *et al.* Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease, *N. Engl. J. Med.* **334**, 745–751 (1996).
77. Constine, L. S. *et al.* Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: associations with gender and radiation dose, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**, 24–33 (2008).
78. Küppers, R. The biology of Hodgkin's lymphoma, *Nat. Rev. Cancer* **9**, 15–27 (2009).
79. Steidl, C. Connors, J. M. & Gascoyne, R. D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment, *J. Clin. Oncol.* **29**, 1812–1826 (2011).
80. Keyes, J. W. SUV: standard uptake or silly useless value?, *J. Nucl. Med* **36**, 1836–1839 (1995).
81. Lindholm, P. *et al.* Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study, *J. Nucl. Med.* **34**, 1–6 (1993).
82. Akhurst, T. *et al.* Excess Muscle FDG Uptake in an Euglycaemic Patient That Is Corrected by Fasting, *Clin. Positron Imaging* **1**, 131–133 (1998).
83. Spaepen, K. *et al.* [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction?, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30**, 682–688 (2003).
84. Lee, H. Y. *et al.* Volume-based parameter of (18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications, *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2787–2794 (2010).

85. Francis, R. J. *et al.* Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans, *J. Nucl. Med.* **48**, 1449–1458 (2007).
86. Wahl, R. L. Jacene, H. Kasamon, Y. & Lodge, M. A. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors, *J. Nucl. Med.* **50 Suppl 1**, 122S-50S (2009).
87. McCarville, M. B. Christie, R. Daw, N. C. Spunt, S. L. & Kaste, S. C. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas, *AJR Am J Roentgenol* **184**, 1293–1304 (2005).
88. Kaste, S. C. Issues specific to implementing PET-CT for pediatric oncology: what we have learned along the way, *Pediatr Radiol* **34**, 205–213 (2004).
89. Kaste, S. C. *et al.* 18F-FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's, *Pediatr Radiol* **35**, 141–154 (2005).
90. Franzius, C. Juergens, K. U. & Schober, O. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? For, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 960–965 (2006).
91. Fahey, F. H. *et al.* Dosimetry and adequacy of CT-based attenuation correction for pediatric PET: phantom study, *Radiology* **243**, 96–104 (2007).

## Teilveröffentlichungen

Publikation:

Furth, C., **Meseck, RM.**, Steffen, IG., Schönberger, S., Denecke, T., Henze, G., Hautzel, H., Hofheinz, F., Großer, O., Hundsdörfer, P., Amthauer, H., Ruf, J.

SUV-measurements and patient-specific corrections thereof in pediatric Hodgkin-lymphoma: Is there a benefit for PPV in early response assessment by FDG-PET? *Pediatric blood & cancer* (2011).

Vortrag:

DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.) 2010, Leipzig, FDG-PET-gestützte Volumenalgorithmien zur Therapieprognose bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom (HL).

Poster:

DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.) 2010, Leipzig, Evaluation von Korrekturverfahren für den "standardized uptake value" (SUV) als prognostischer Faktor beim M. Hodgkin im Kindes- und Jugendalter

## 9. Danksagung

Diese Dissertation ist meiner Familie gewidmet.

Herrn Prof. Amthauer danke für die über das normale Maß hinausgehende Unterstützung und die wissenschaftlichen Freiheiten während der Durchführung der Dissertation.

Herrn Dr. Furth und Herrn Dr. Steffen danke ich für die technische und wissenschaftliche Unterstützung. Herrn PD Ruf danke ich für die regen Diskussionen und Anregungen.

Robert Meseck

Magdeburg, den 22.10.2012

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Robert Meseck, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: „Stellenwert von FDG-PET basierten SUV- und Volumenparameten für die Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom “ in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Robert Meseck

Magdeburg, den 22.10.2012

## 11. Lebenslauf

**Name:** Robert Meseck  
**Alter:** 27, geboren in Berlin, Pankow  
**Ausbildung:** Staatsexamen  
**Familienstand:** verheiratet, 2 Kinder

### Ausbildungs- und Berufsentwicklung

Monat/Jahr	Ausbildung	Institution
08/04	Abitur	Evangelische Schule Frohnau, Berlin
09/04-	Zivildienst	Schule für geistig behinderte Kinder
06/05		Hennigsdorf
09/05-	Grundstudium Humanmedizin	Universität Debrecen/Ungarn
05/07		
02/11-	Praktisches Jahr in der	
01/12	Anästhesiologie,	Universitätsklinik Magdeburg
	Innere Medizin,	Klinikum Helmstedt
	Chirurgie	Klinikum Burg
05/12	Staatsexamen	Universitätsklinikum Magdeburg
07/12	Assistenzarzt	Klinikum Magdeburg, Kardiologie

---

Sprachenkenntnisse: Englisch und Französisch  
Grundkenntnisse Spanisch, Ungarisch, Hebräisch

Robert Meseck

Magdeburg, den 22.10.2012