

Response Monitoring mittels Volumen Perfusions- Computertomografie bei Lymphompatienten in der Interim- und Therapieabschlusssituation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Leonard Albrecht Grünwald
aus
Filderstadt

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichtstatter: Professor Dr. C. la Fougère

Meinem Onkel
Erwin Hochdorfer

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG.....	10
1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG.....	10
1.2 LYMPHATISCHES SYSTEM	12
1.3 MALIGNEN LYMPHOME.....	13
1.3.1 Hodgkin-Lymphome – HL	13
1.3.1.1 Epidemiologie.....	14
1.3.1.2 Ätiologie.....	14
1.3.1.3 Klinik.....	14
1.3.2 Non-Hodgkin-Lymphome – NHL.....	15
1.3.2.1 Epidemiologie des DLBCL und FL	17
1.3.2.2 Ätiologie der NHL	17
1.3.2.3 Klinik der NHL	17
1.4 DIAGNOSTIK	18
1.4.1 Erstdiagnostik - Baseline	18
1.4.1.1 Staging nach Ann-Arbor	18
1.4.2 Prognostischer Index	19
1.4.2.1 International Prognostic Factor Project Score (IPFPS)	19
1.4.2.2 Revised International Prognostic Index (rIPI)	20
1.4.2.3 Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	21
1.4.3 Verlaufskontrolle und Endkontrolle	21
1.4.3.1 Cheson-Kriterien	21
1.5 THERAPIE.....	22

1.5.1	Therapie des HL	23
1.5.1.1	Chemotherapie.....	23
1.5.1.2	Strahlentherapie	24
1.5.2	Therapie der NHL	25
1.6	VPCT UND PERFUSIONSPARAMETER.....	26
1.6.1	VPCT	26
1.6.2	Perfusionsparameter.....	26
1.6.3	Tumorangiogenese als Grundlage für das VPCT	27
1.7	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	28
2	METHODE UND MATERIAL	29
2.1	STUDIENDESIGN.....	29
2.2	POPULATION.....	29
2.2.1	Stichprobe zu Studie 1	30
2.2.2	Stichprobe zu Studie 2.....	31
2.3	BEHANDLUNGSSCHEMA UND KRANKHEITSVERLAUF	33
2.4	INSTRUMENTE.....	34
2.4.1	CT	34
2.4.2	VPCT Durchführung.....	34
2.4.3	Nachbearbeitung und Auswertung der VPCT-Daten	35
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	36
3	ERGEBNISSE	38
3.1	STUDIE 1 – INTERIM-KONTROLLE	38
3.1.1	Lokalisation und Therapieansprechen während der Therapie (Mid-Treatment) der Lymphome.....	38

3.1.2	Therapieinduzierte Veränderung von BF, BV und K^{trans} beim Vergleich zwischen Baseline und Mid-Treatment	38
3.1.3	Vergleich der Veränderungen der Perfusionsparameter bei Respondern und Non-Respondern.....	39
3.1.4	Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter.....	41
3.2	STUDIE 2 – END-OF-TREATMENT.....	42
3.2.1	Erste Subgruppe – VPCT-Veränderungen von Baseline zu End-of-Treatment bei Respondern vs. Non-Respondern.....	42
3.2.2	Zweite Subgruppe – VPCT nur bei End-of-Treatment	45
3.2.3	Dritte Subgruppe – Baseline ohne End-of-Treatment	48
4	DISKUSSION	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	58
7	TABELLENVERZEICHNIS	68
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	70
10	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	71
	DANKSAGUNG	72

Abkürzungsverzeichnis

μmol	Mikromol
ABVD	Adriamycin Bleomycin Vinblastin Dacabarin
AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom
AIF	arterielle Eingangsfunktion
Baseline	Untersuchung vor Therapiebeginn
BEACOPP	..	Bleomycin Etoposid Adriamycin Cyclophosphamid Oncovin® (Vincristin) Procarbazin Prednisolon
BF	Blutfluss
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Blutvolumen
CLL	chronische lymphozytäre Leukämie
cm	Zentimeter
CR	Komplettremission
CRu	complete remission unconfirmed
CT	Computertomographie
DHAP	Dexamethason Cytarabin Cisplatin
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF	Extended-Field
End-of-Treatment	Endkontrolle nach Therapieende
EU	Europäischen Union
FDG-PET	Fluor-desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G	Gauge
GHSG	German Hodgkin Studygroup
Gy	Gray
HL	Hodgkin Lymphom
HU	Hounsfield-Einheiten
IPFPS	International Prognostic Factor Project
IPI	International Prognostic Index
IPS	International Prognostic Score
KM	Kontrastmittel
K^{trans}	Flussextraktionsprodukt
kV	Kilovolt
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
L	Liter
LS	lymphatisches System
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
mAs	Milliamperesekunden
mGy*cm	Milligray-Zentimeter

<i>Mid-Treatment</i>	<i>Untersuchung während der Behandlungsphase</i>
<i>min</i>	<i>Minute</i>
<i>MIP</i>	<i>Maximumintensitäts-Projektionen</i>
<i>ml</i>	<i>Milliliter</i>
<i>mm</i>	<i>Millimeter</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>MT</i>	<i>Mediastinaltumor</i>
<i>NaCl</i>	<i>Kochsalzlösung</i>
<i>NECT</i>	<i>natives niedrig-Dosis CT</i>
<i>NHL</i>	<i>Non-Hodgkin-Lymphom</i>
<i>OLS-Regressionsanalyse</i>	<i>simple ordinary least squares regressions</i>
<i>PD</i>	<i>progrediente Erkrankung</i>
<i>PR</i>	<i>partielle Remission</i>
<i>R-CHOP</i>	<i>Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon</i>
<i>REAL</i>	<i>Revised European American Lymphoma Classification</i>
<i>rIPi</i>	<i>1.4.2.2 Revised International Prognostic Index</i>
<i>ROI</i>	<i>Region-of-Interest</i>
<i>RT</i>	<i>Radiotherapie (Strahlentherapie)</i>
<i>S.E</i>	<i>Standartabweichung</i>
<i>SALT</i>	<i>Haut-assoziierte lymphatische Gewebe</i>
<i>SD</i>	<i>stabile Erkrankung</i>
<i>SL</i>	<i>Schichtdicke</i>
<i>SPD</i>	<i>Summe der Produktdiameter</i>
<i>s</i>	<i>Sekunde</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<i>VOI</i>	<i>Volume-of-Interest</i>
<i>VPCT</i>	<i>Volumen Perfusions Computertomographie</i>
<i>WHO</i>	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
<i>z.B.</i>	<i>zum Beispiel</i>

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen Lymphomentitäten. Diese verschiedenen Subtypen haben nicht nur auf biologischer Ebene eine sehr große Varianz, sondern auch in ihrer klinischen Ausprägung. Auf Grund der großen Unterschiede bei der klinischen Ausprägung werden Lymphome in aggressiv und indolent eingeteilt. Zur Gruppe der indolenten bzw. langsam fortschreitenden Lymphome gehören beispielsweise das folliculäre Lymphom (FL), die chronische lymphozytäre Leukämie (CLL) sowie das Marginalzonenlymphom. Diese gelten als unheilbar und werden nach entsprechenden Symptomen, wie Müdigkeit oder massiver Lymphadenopathie behandelt. Bei den aggressiven Lymphomen, wie zum Beispiel (z.B.) dem Hodgkin Lymphom (HL) oder dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), kommt meist eine kurative Therapie zum Tragen [1, 2].

Bei der Behandlung gilt es, die Toxizität der Chemotherapie so gering wie möglich zu halten. Zusätzlich sollten risikoadaptierte Strategien zur Reduktion der Behandlungsintensität im Frühstadium der Erkrankung überlegt werden. [3] Eben deshalb muss versucht werden die Aktivität und den Krankheitsverlauf des Lymphoms genau zu beurteilen, um ein maßgeschneidertes Behandlungsschema für den jeweiligen Patienten zu erarbeiten. Zudem ist bekannt, dass der Grad des frühen Therapieansprechens einen prognostischen Wert für den weiteren Verlauf besitzt [4].

Das Therapieansprechen gemäß der Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) gilt als unabhängiger prognostischer Marker im Vergleich zu den klinischen Prognoseindices vor Therapie, wie dem International Prognostic Index (IPI) beim DLBCL [5] und dem International Prognostic Score (IPS) des HL [6]. Anhand des Tumormetabolismus in der Verlaufskontrolle kann die Sensibilität bzw. Resistenz gegenüber einer Chemotherapie abgeschätzt werden. Im Gegensatz dazu stehen die prätherapeutischen Indices, die aufgrund populationsbezogener Studien erstellt wurden [4]. Dennoch ist bis jetzt die Tumorgröße der Schlüsselparameter zur

Beurteilung des Krankheitsverlaufes und des Therapieansprechens. Es gilt jedoch zu beachten, dass bei manchen Lymphomtypen, wie z.B. dem HL, die malignen Zellen nur einen kleinen Teil des Tumolvolumens ausmachen. Der andere Teil besteht aus einem entzündlichen Zell-Infiltrat, welches keine direkte Reaktion auf die Chemotherapie zeigt [7, 8]. Daher ist die Verkleinerung der Tumorgröße kein unfehlbares Kriterium für den Therapieerfolg eines Patienten. Zusätzlich findet man häufig nach Beendigung der Therapie verbleibende Lymphom-Massen. Dies stellt die behandelnden Hämatonkologen vor große Herausforderungen, da nicht abzuschätzen ist, ob noch vitale Tumorzellen vorhanden sind. Gleichzeitig haben Patienten, die sich nicht in Komplettremission (CR) befinden, eine schlechtere Prognose und ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv [9, 10]. Um diese Unklarheit über das Therapieansprechen bei genau dieser Patientenpopulation besser abzubilden, wurde 1999 die International Workshop Criteria um die Kategorie „complete remission unconfirmed“ (CRu) ergänzt [11]. Um das Krankheitsstadium besser abschätzen zu können und folglich auch Behandlungsstrategien anzupassen, könnten zusätzlich zur Tumorgröße der Metabolismus, wie auch die Perfusion und Gefäßwandpermeabilität des Tumors zur diagnostischen Beurteilung herangezogen werden. Der Vorteil der Messung des Tumormetabolismus bei aggressiven Lymphomen mittels FDG-PET wurde bereits für das Staging und zum Nachweis des Therapieansprechens beschrieben [4, 12, 13]. Leider verliert dieser prognostische Wert des FDG-PET durch falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse an Aussagekraft [14-16]. Zusätzlich ist die Aufnahme von FDG bei indolenten Lymphomen sehr variabel [17, 18], deshalb wird in den aktuellen Cheson-Kriterien die PET-Bildgebung nur dann empfohlen, wenn es sich um ein FDG-sensibles und heilbares Lymphom handelt [19]. Da die Kontrolle mittels Computertomographie (CT) während der Therapie noch immer den Standard darstellt, erscheint es sinnvoll, diese Methode um eine funktionelle Ebene zu erweitern.

Hauptziel der Chemotherapie ist die Verminderung von Zellzahl und Blutversorgung des Tumors. Die Vaskularisierung des Tumors kann anhand der Volumen Perfusion-Computertomographie (VPCT), der dynamischen kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (MRT) und der dynamischen kontrastmittelverstärkten Sonographie beurteilt werden. Da vor und während Therapie die CT bereits zum

Staging genutzt wird, wäre eine funktionell erweiterte Diagnostik im Sinne der VPCT wünschenswert. Sinnvoll ist daher, das Therapieansprechen anhand von Veränderungen der Gewebepfusion und der Gefäßwandpermeabilität der Lymphom-Masse zu überprüfen. Es ist empfehlenswert, diese Art der Untersuchung sowohl während der Therapie, als auch bei Therapieende durchzuführen. Denn die neu entwickelten Therapiekonzepte bei NHL und HL haben dazu geführt, dass das rezidiv-freie Überleben sowie das Patienten-Outcome verbessert werden konnten [20]. Jedoch stellen Rezidive die diagnostische Bildgebung noch immer vor eine große Herausforderung. Daher versuchen alle Routineverfahren der Bildgebung wie CT, MRT und FDG-PET, Möglichkeiten zu etablieren, um bei den Residuen zwischen fibrotischem Gewebe und vitalen Tumorzellen zu differenzieren.

Die erste Studie dieser Promotion hat sich zur Aufgabe gemacht, die durch Chemotherapie induzierten Veränderungen der Perfusion bei DLBCL, FL und HL anhand des Vergleichs der Untersuchung vor Therapiebeginn (Baseline) und während der Behandlungsphase (Mid-Treatment) mittels VPCT zu untersuchen. Zusätzlich soll untersucht werden, wie groß die Möglichkeit ist, anhand dieser Daten ein frühes Therapieansprechen nachzuweisen.

1.2 Lymphatisches System

Das lymphatische System (LS) ist der Hauptpfeiler unseres Immunsystems. Die Kernfunktion des LS ist die Abwehr von Erregern, aber auch von fremden Zellen bzw. entarteten körpereigenen Zellen, die man auch als Tumorzellen bezeichnet.

Die Organe des LS werden in primäre und sekundäre lymphatische Organe unterteilt. Zu den primären gehören ausschließlich das Knochenmark und der Thymus, hier differenzieren die Zellen des LS. Alle Stammzellen der B- und T-Zellen befinden sich im Knochenmark. Während die B-Zellen im Knochenmark reifen, differenzieren sich die T-Zellen im Thymus. Sekundäre lymphatische Organe sind solche, in denen die reifen Lymphozyten mit ihren Antigenen reagieren, bzw. mit ihren Hilfszellen in-

teragieren. Zu diesen gehören Milz, Tonsillen, Lymphknoten (LK), Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT) und das haut-assoziierte lymphatische Gewebe (SALT).

1.3 Maligne Lymphome

Unter malignen Lymphomen werden Neoplasien der lymphatischen Zellen zusammengefasst. Primär werden diese in HL und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) unterschieden. Diese Unterscheidung erfolgt rein histologisch: Durch das Vorliegen der sogenannten Reed-Sternberg-Zellen bzw. Hodgkin-Zellen erfolgt die Eingruppierung zu den HL. Können bei lymphatischen Neoplasien histologisch keine Reed-Sternberg-Zellen nachgewiesen werden, so spricht man von einem NHL. Beide Entitäten werden jedoch noch weiter unterteilt. Diese Klassifizierungen werden in den Unterpunkten 1.3.1 und 1.3.2 näher beschrieben.

1.3.1 Hodgkin-Lymphome – HL

Das HL nimmt eine Sonderstellung unter den Lymphomen ein. Wie in 1.3 bereits erwähnt, zeigt sich das HL histologisch mit Reed-Sternberg-Zellen. Linch et al. zeigten 1985, dass Hodgkin-Zellen von B-Zellen abstammen [21]. Die Einteilung der HL erfolgt nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 [22, 23], wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht HL

Klassische Hodgkin Lymphome:	Noduläre Sklerose	~ 60%
	Mischtyp	~ 28%
	Lymphozytenreich	~ 5%
	Lymphozytenarm	~ 0,3%
Lymphozytenprädominante Form		~ 7%

Einteilung der HL nach WHO und deren Häufigkeiten nach Kompetenznetz Maligne Lymphome [23]

1.3.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des HL liegt bei 2,2/100.000 pro Jahr in der Europäischen Union (EU), die Mortalität bei 0,7/100.000 pro Jahr [24]. Mit einem Altersgipfel in der dritten Lebensdekade trifft es eher die jungen Patienten [25]. Jedoch liegt die Heilungsrate bei einer Stadien-bezogenen Chemo- und Strahlentherapie bei 80% [26, 27].

1.3.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des HL ist weiterhin nicht eindeutig geklärt. Das Epstein-Barr-Virus (EBV), welches das Pfeiffer'sche Drüsenfieber auslösen kann, gilt als ein begünstigender Faktor für das HL [28-30]. Dies beruht auf der Tatsache, dass bis zu 40% der HL mit dem EBV assoziiert sind und genetisches Material des EBV in den Reed-Sternberg-Zellen nachgewiesen werden kann [28].

1.3.1.3 Klinik

In den meisten Fällen ist die derbe, schmerzlose Lymphknotenschwellung ein Erstsymptom des HL. Beim HL hat zum Diagnosezeitpunkt bereits die große Mehrheit der Patienten Lymphknotenschwellungen [31]. Diese betreffen häufig die stammnahen peripheren LK, davon meistens die zervikalen LK. Des Weiteren können aber sowohl die mediastinalen, als auch die abdominalen LK befallen sein. Als „Bulky-disease“ werden schmerzlose LK bezeichnet, die zu einem Paket verbacken sind und mehr als 10cm Durchmesser besitzen.

Je nach Befallsmuster kann es zu einer Hepato- und/oder Splenomegalie kommen. Das HL kann sich in den unterschiedlichsten Organsystemen manifestieren. Dazu gehören das zentrale Nervensystem, die Haut, der Harntrakt, das Blut wie auch das Immunsystem [32]. Im Blutbild zeigt sich oft eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG); eine eventuelle Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) gehört zu den Risikofaktoren des International Prognostic Factor Project Score (IPFPS) (siehe Punkt 1.4.2.1). Typischerweise zeigt sich eine Lymphozytopenie (<1000/ μ L) in 25% der Fälle zu Beginn der Erkrankung, im weiteren Verlauf sogar in 60%. Weitere

Anzeichen für ein HL können die sogenannten B-Symptome sein. Dieser Begriff leitet sich von der Stadieneinteilung nach Ann-Arbor ab, siehe 1.4.1.1. Zu den B-Symptomen gehören:

- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
- Nachtschweiß
- Gewichtsverlust, ungewollt $>10\%$ des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten

Diese Symptome können nur dann als B-Symptome gewertet werden, wenn es keine sonstige Erklärung für diese gibt. Ein weiteres Symptom des HL stellt der lokalisierte Lymphknotenschmerzen nach Alkoholgenuss dar [33].

1.3.2 Non-Hodgkin-Lymphome – NHL

NHL sind Lymphome, bei denen histologisch keine Reed-Sternberg-Zellen vorhanden sind [34]. Sie gehen ebenfalls, wie das HL, aus Zellen des lymphatischen Systems hervor. Das NHL kann jedoch sowohl aus B-Zellen als auch aus T-Zellen sowie deren Vorläuferzellen hervorgehen. Eine einheitliche weltweite Einteilung der NHL wurde nach langen Jahren der Diskussion zwischen Europa und Amerika erst 1994 mit der Revised European American Lymphoma Classification (REAL) erarbeitet [35, 36]. Aus dieser entstand dann die WHO-Klassifikation der Lymphome. Eine Übersicht wird in Tabelle 2 gegeben [35]. Auf die Darstellung der T-Zell Reihe wurde verzichtet, da sie für diese Arbeit nicht von Bedeutung sind.

Tabelle 2: Übersicht B-Zell Lymphome

Reihe der B-Zell Lymphome
Vorläufer B-Zell Lymphome
Vorläufer B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom (Vorläufer B-Zell akute lymphoblastische Leukämie)
Periphere (reife) B-Zell Lymphome
B-CLL - Chronische lymphatische B-Zell Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches Lymphom Variante: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mit monoklonaler Gammopathie / plasmozytoider Differenzierung</i>
B-Zell-prolymphozytische Leukämie
Lymphozytisches Lymphom
Mantelzell-Lymphom Variante: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Blastisches Mantelzell-Lymphom</i>
Folikuläres Lymphom <ul style="list-style-type: none"> • <i>Grad I u. II</i> • <i>Grad III</i> Varianten: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kutanes follikuläres Keimzentrumslymphom</i> • <i>Diffuses follikelzentrums Lymphom</i>
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZL) <ul style="list-style-type: none"> • <i>MALT-Typ</i> • <i>Nodales MZL</i> • <i>MZL der Milz</i>
Haarzelleukämie
Plasmazellmyelom / Plasmozytom
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Varianten: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zentroblastisch</i> • <i>immunoblastisch</i> • <i>T-Zell- oder histiozytenreich</i> • <i>anaplastisch</i> Subtypen: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom</i> • <i>Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom</i> • <i>Primäres Ergusslymphom</i>
Burkitt Lymphom

Übersicht der B-Zell Lymphome. Die Einteilung basiert auf der neuen WHO Klassifikation der Lymphome von 1998 und wurde aus der Veröffentlichung von Stein et al. 2000 [35] ins Deutsche übersetzt. Die hellgrau hinterlegten Abschnitte sind die für diese Arbeit relevanten NHL

Klinisch werden Lymphome zusätzlich anhand ihrer Aggressivität eingeteilt. Die Einteilung erfolgt meist in zwei Gruppen, manchmal auch in drei Gruppen [36, 37] in:

- indolent bzw. niedrig maligne
- aggressiv bzw. maligne
- sehr aggressiv bzw. hoch maligne

1.3.2.1 Epidemiologie des DLBCL und FL

Das DLBCL gilt mit einem Anteil von 30%-35% als das häufigste NHL in der EU [38]. Die Inzidenz liegt dabei bei 3-4/100.000 pro Jahr. Wobei die Inzidenz altersabhängig stark zunimmt, von 0,3/100.000/Jahr (35-39 Jahre) auf 26,6/100.000/Jahr (80-84 Jahre) [39].

Das FL ist mit 10%-20% der zweithäufigste Subtyp der NHL in Westeuropa. Von den 1950er Jahren bis in die heutige Zeit verzeichnet das FL einen enormen Anstieg der jährlichen Inzidenz von 2-3/100.000 auf 5-7/100.000 [38, 40].

1.3.2.2 Ätiologie der NHL

Bisher konnte noch keine Studie eine definitive Ursache für die Entstehung des NHL klären. In zahlreichen Studien werden jedoch einige Risikofaktoren beschrieben. Ein erhöhtes Risiko scheint von einer Immunsuppression auszugehen. Dazu gehört die angeborene, die erworbene (z.B. das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)), wie auch die medikamentöse [41]. Zusätzlich werden Autoimmunerkrankungen und auch Infektionen als Risikofaktoren diskutiert [41]. Dies wird dadurch gestützt, dass das EBV als Ursache für das Burkitt-Lymphom gilt [42]. Zusätzlich wird die Entstehung der NHL durch eine verstärkte Exposition gegenüber Chemikalien wie auch Pestiziden gefördert [43-45].

1.3.2.3 Klinik der NHL

Nach Naumann et al. (2006) [46] und Longo (2010) [31] treten folgende Symptome bei den NHL auf: Zu Beginn kommt es häufig zu einer persistierenden, aber schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Zusätzlich kann es auch zu einer Splenomegalie und in selteneren Fällen auch zu einer Hepatomegalie kommen. Sollte das NHL nicht mehr nur auf die Lymphatischen Organe beschränkt sein, kommt es auch zu extralymphatischen Raumforderungen. Diese manifestiert sich beispielsweise im HNO-Bereich, dem Gastrointestinaltrakt oder auch in der Haut. Sollte die Hämatopo-

ese beeinträchtigt sein, zeigen sich oft Symptome der Anämie, der Thrombozytopenie oder Granulozytopenie:

- Anämie: Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Thrombozytopenie: erhöhte Blutungsneigung, Petechien
- Granulozytopenie: Infektneigung

Ebenso, wie bei dem HL, sind auch Allgemeinsymptomen (B-Symptomatik) möglich, siehe 1.3.1.3.

1.4 Diagnostik

Bei der Diagnostik der HL und NHL unterscheiden wir zwischen Baseline, Mid-Treatment und Endkontrolle nach Therapieende (End-of-Treatment).

1.4.1 Erstdiagnostik - Baseline

Grundstock der Diagnostik bildet klassischerweise die Anamnese und die klinische Untersuchung. Die Sicherung der Diagnose HL, DLBCL oder FL sollte anhand der WHO Klassifikation mittels eines Operationspräparates oder einer Lymphknotenbiopsie histologisch gesichert werden [24, 39, 40]. Zum Staging gehört auch die Labordiagnostik, die entsprechenden Parameter sind bei dem jeweiligen prognostischen Index abgebildet. Das Staging wird durch bildgebende Verfahren wie CT, Röntgen, MRT, PET oder Sonographie komplettiert.

1.4.1.1 Staging nach Ann-Arbor

Die Ann-Arbor Klassifikation dient dem Staging für das HL, für welches sie zu Beginn entwickelt wurde, und die NHL [47]. Anwendung findet diese Klassifikation bei Therapieplanung und Prognose. Weiterhin dient sie dem Vergleich unterschiedlicher klinischer Studien. Es werden vier unterschiedliche Stadien unterschieden, die durch entsprechende Suffixe erweitert werden können, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Befallsmuster der LK
I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder eines einzelnen nicht lymphatischen Organs bzw. Gebiets (I _E)
II	Befall ≥ 2 Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines nicht lymphatischen Organs bzw. Gebiets mit Befall ≥ 1 Lymphknotenregion auf derselben Seite des Zwerchfells (II _E)
III	Lymphknotenregionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells befallen (III), mit Beteiligung nicht Lymphatischer Organe (III _E), oder Milz (III _S), oder beides (III _{SE})
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer nicht lymphatischer Organe oder Gewebes mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung
Suffix	
E	Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe
S	Befall der Milz
A	Bei Fehlen der B-Symptomatik (siehe 1.3.1.3)
B	Bei Vorliegen von B-Symptomatik

Einteilung der Lymphome nach Ann-Arbor anhand des Befallsmusters der Lymphknoten und Erklärung der Suffixe nach Carbone et al. 1971 [47].

1.4.2 Prognostischer Index

Insgesamt kann man drei für diese Arbeit relevante prognostische Indizes entsprechend des Lymphom-Typs unterscheiden:

1.4.2.1 International Prognostic Factor Project Score (IPFPS)

Der IPFPS wurde 1998 von Hasenclever et al. [48] für klinische Studien über die Therapie des HL entwickelt, sowie um individuelle therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Damals konnte jedoch keine spezielle Hochrisiko-Gruppe anhand der demografischen und klinischen Merkmale identifiziert werden. Bierman et al. [49] konnten 2002 zeigen, dass der IPFPS auch bei Patienten, die an einem rezidivierenden oder refraktären HL leiden und eine Hochdosis-Therapie mit anschließender autologer Stammzeltransplantation bekommen, anwendbar ist. Die Merkmale des IPFPS sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: IPFPS Risikofaktoren

Kategorie	Kein Risikofaktor	Risikofaktor
Serum Albumin	≥ 4g/dl	< 4g/dl
Hämoglobin	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl
Geschlecht	weiblich	männlich
Alter	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	< IV	IV
Leukozyten	< 15.000/mm ³	≥ 15.000/mm ³
Lymphozyten	≥ 600/mm ³ und/oder ≥ 8% der Leukozyten	< 600/mm ³ und/oder <8% der Leukozyten

Aufgeführt werden die Risikofaktoren bzw. prognostisch ungünstigen Parameter für das HL nach Hasenclever et al. (1998) [48]. Die Summe der vorhandenen Risikofaktoren ergibt den International Prognostic Factor Project Score (IPFPS).

Um die Prognostischen Indizes zwischen HL, DLBCL und FL für unsere Studie vergleichen zu können, erstellten wir analog zum „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI) und „Revised International Prognostic Index“ (rIPI) für den IPFPS ebenfalls drei Risikogruppen:

- Niedriges Risiko (0-1 Risikofaktoren)
- Intermediäres Risiko (2 Risikofaktoren)
- Hohes Risiko (≥3 Risikofaktoren)

1.4.2.2 Revised International Prognostic Index (rIPI)

Sehn et al. (2007) [50] passten aufgrund der neuen Therapiemöglichkeit des DLBCL mit Rituximab den International Prognostic Index (IPI) an. Denn mit der zusätzlichen Gabe von Rituximab veränderte sich die Prognose deutlich. Der revised IPI bietet mit seinen drei Risikogruppen eine bessere prognostische Einteilung als der IPI mit seinen zwei Risikogruppen. Die Merkmale des rIPI sind in Tabelle 5 aufgelistet.

- Sehr gute Prognose bzw. Niedriges Risiko (0 Risikofaktoren)
- Gute Prognose bzw. Intermediäres Risiko (1- 2 Risikofaktoren)
- Weniger gute Prognose bzw. Hohes Risiko (≥3 Risikofaktoren)

Tabelle 5: rIPI Risikofaktoren

Kategorie	Kein Risikofaktor	Risikofaktor
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I oder II	III oder IV
Serum LDH	≤ ONW	> ONW
Extranodaler Befall	< 2 Lokalisationen	≥ 2 Lokalisationen

Aufgeführt werden die Risikofaktoren bzw. prognostisch ungünstigen Parameter für das DLBCL nach Sehn et al. (2007) [50]. Die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren ergibt den Revised International Prognostic Index (rIPI), dieser zeigt die Prognose für den jeweiligen Patienten.

1.4.2.3 Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Auf Grund der sehr unterschiedlichen Therapieergebnisse bei den FL wurde der FLIPI entwickelt [51]. Dieser dient der Risiko-Stratifizierung und soll eine Vorhersage für das Überleben der Patienten ermöglichen [51]. Dieser unterscheidet je nach Anzahl der Risikofaktoren folgende Risikogruppen:

- Niedriges Risiko (0-1 Risikofaktoren)
- Intermediäres Risiko (2 Risikofaktoren)
- Hohes Risiko (≥3 Risikofaktoren)

Die Risikofaktoren ergeben sich aus Tabelle 6 [52].

Tabelle 6: FLIPI - Risikofaktoren

Kategorie	Kein Risikofaktor	Risikofaktor
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I oder II	III oder IV
Betroffene Lymphknotenstationen	≤ 4	> 4
Serum LDH	≤ ONW	> ONW
Hämoglobinwert	≥ 120 g/l	< 120 g/l

Aufgelistet sind die Risikofaktoren bzw. prognostisch ungünstigen Parameter für das FL [51]. Die Prognose für den Patienten ergibt sich aus der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren und wird als Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) bezeichnet.

1.4.3 Verlaufskontrolle und Endkontrolle

1.4.3.1 Cheson-Kriterien

1999 wurden die „International Working Group response criteria“ von Cheson et al. [11] veröffentlicht. Die sogenannten Cheson-Kriterien dienen der Beurteilung des Therapieansprechens bei malignen Lymphomen. Diese fanden in den darauf folgenden Jahren großen Zuspruch und wurden im Jahre 2007 modifiziert [19]. Die Einteil-

lung wurde nach den modifizierten Cheson-Kriterien (2007) durchgeführt und erfolgt in Komplettremission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) sowie progrediente Erkrankung (PD). Siehe dazu Tabelle 7.

Tabelle 7: Cheson-Kriterien 2007

Response	Definition	Nodale Masse	Leber, Milz	Knochenmark
CR	Verschwinden aller Krankheitserscheinungen	a) vor Therapie FDG-avid oder PET-positiv; wenn PET negativ, Größe der Tumormasse nicht relevant b) variabel FDG-avid oder PET positiv, Rückbildung der normalen Größe im CT	Nicht palpabel, Läsionen verschwunden	keine Infiltrationen in wiederholter Biopsie; Falls Morphologie intermediär, dann sollte Immunhistochemie negativ sein
PR	Rückgang der messbaren Lymphommanifestationen und kein Auftreten neuer Läsionen	≥ 50 % Abnahme der SPD der 6 größten Läsionen; keine Größenzunahme der anderen Läsionen a) vor Therapie FDG-avid oder PET-positiv; eine oder mehrere PET positive, zuvor vorhandene Lokalisationen b) variabel FDG-avid oder PET negativ; Rückbildung im CT	≥ 50% Reduktion der SPD der Läsionen (für einzelne Läsion bei größtem transversalen Durchmesser); keine Größenzunahme von Leber oder Milz	irrelevant, wenn vor Therapie positiv; Zelltyp sollte spezifiziert sein
SD	Weder Kriterien für CR, PR noch PD erfüllt	a) vor Therapie FDG-avid oder PET-positiv; PET positiv an bekannten Läsionen und keine neuen Läsionen im CT oder PET b) variabel FDG-avid oder PET positiv; keine Größenänderung der vorbestehenden Läsionen im CT		
PD	Jede neue Läsion oder Zunahme von ≥ 50% der bisher betroffenen Stellen während des Nadir	Auftreten neuer Läsion(en) > 1,5 cm jeder Achse, ≥ 50 % Zunahme des SPD bei mehr als einer Läsion, oder ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmessers einer präexistenten Läsion > 1 cm in der kurzen Achse. PET-positive Läsionen, wenn Lymphom FDG-avid oder PET vor Therapie positiv	≥ 50% Zunahme der SPD im Vergleich zum Nadir oder neue Läsionen	neue oder wiederkehrende Beteiligung

Übersicht der Cheson-Kriterien von 2007 [19]. Dargestellt wird das Antwortverhalten (Response) der Lymphome, welches anhand der drei Kriterien „Nodale Masse“, „Befall von Leber und Milz“ so wie „Knochenmarkbeteiligung“ eingruppiert wird. Summe der Produktdiameter = SPD.

1.5 Therapie

Aufgrund der intensiven klinischen Forschung gibt es viele unterschiedliche Therapiestrategien und Therapieschemata. Diese werden je nach Lymphomtyp, Stadium und weiteren Kriterien angewendet und teilweise kombiniert. Die hauptsächlichen Therapiestrategien sind im Folgenden für HL und NHL kurz erklärt.

1.5.1 Therapie des HL

Das HL reagiert sehr sensibel auf Strahlen- und Chemotherapie. Je nach Stadium gibt es unterschiedliche Therapiemöglichkeiten. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Ann-Arbor-Stadien und der Risikofaktoren. Mit dieser risikoadaptierten Kombinationstherapie können mehr als 80% der Erkrankten geheilt werden [26, 27]. Eine Übersicht bietet Tabelle 8 der German Hodgkin Studygroup (GHSg).

Tabelle 8: Therapie des HL Abhängigkeit des Ann-Arbor-Stadiums

	Ann-Arbor-Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB, IV
Risikofaktoren	Keine	Frühes Stadium Studie oder 2 x ABVD + 20 Gy IF		Fortgeschrittenes Stadium Studie 6 x BEACOPP eskaliert + evtl. RT oder bei Pat. > 60 Jahre 6-8 x ABVD + RT bei Restgewebe ≥ 1,5cm
	≥ 3 LK Areale	Mittleres Stadium Studie oder 2 x BEACOPP eskaliert + 2 x ABVD + 30 Gy IF		
	Hohe BSG			
	Großer MT			
	E-Befall			

Diese Tabelle der GHSg [53] zeigt die jeweiligen Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium und der Risikofaktoren.

MT: Mediastinaltumor, E-Befall: Extranodal-Befall, RT: Radiotherapie (Strahlentherapie), ABVD: Adriamycin Bleomycin Vinblastin Dacabarin, BEACOPP: Bleomycin Etoposid Adriamycin Cyclophosphamid Oncovin® (Vincristin) Procarbazin Prednisolon

1.5.1.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie stellt die erste Säule der Zweisäulentherapie des HL dar. Beim HL besteht diese aus mehreren Medikamenten. Die sogenannten Zytostatika sind entweder zytotoxisch oder wachstumshemmend. Die Therapie des HL erfordert meistens eine aus mehreren Zytostatika bestehende Anwendung. Hierbei werden Therapieprotokolle angewandt, welche die Zytostatika, die Dosierung und die zeitliche Abfolge vorgeben und international anerkannt sind. In Deutschland werden hauptsächlich die Schemata ABVD und BEACOPP durchgeführt, neue Studien zeigen jedoch beim fortgeschrittenen HL einen Überlebensvorteil durch die Therapie mittels BEACOPP_{eskaliert} (höhere Dosierung als BEACOPP) [54]. Bei den Patienten

unserer Studie kamen ausschließlich DHAP (Dexamethason Cytarabin Cisplatin) und BEACOPP_{eskaliert} zum Einsatz.

Die Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika haben ein breites Spektrum. Immer wieder ist das Knochenmark betroffen, was eine Störung der Blutbildung mit sich bringt (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie). Eine weitere Nebenwirkung der Therapie ist die Unfruchtbarkeit beider Geschlechter [55, 56]. In manchen Fällen wird auch die Herzfunktion durch Chemotherapeutika beeinträchtigt [57]. Ebenso kann das Nervensystem betroffen sein, was sich meist mit Kribbeln oder einem pelzigen Gefühl an Händen und Füßen äußert.

1.5.1.2 Strahlentherapie

Da das HL eine hohe Strahlenempfindlichkeit aufweist, ist eine Strahlentherapie sehr wirksam. Aus diesem Grund ist die Strahlentherapie die zweite Säule der erfolgreichen Therapie des HL. Hierbei werden Linearbeschleuniger verwendet, die es mit Energien im Megavolt-Bereich ermöglichen, den Tumor zu bestrahlen. Diese Technik ermöglicht es, das HL in jeder Tiefe des Körpers mit hohen Dosen zu bestrahlen. Zusätzlich wird das gesunde Gewebe dabei weniger stark geschädigt. Früher bestand die Therapie des HL nur aus einer Strahlentherapie. Heutzutage führt man in allen Stadien der Erkrankung eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung durch [27, 58, 59].

Die Weiterentwicklungen der Therapie des HL und der Strahlentherapie führten dazu, dass es nicht mehr notwendig ist, eine Großfelder-Bestrahlung durch zu führen. Diese Methode wird als Extended-Field (EF) bezeichnet. Bei der EF wurde früher das HL bestrahlt und die umliegenden Lymphknotenregionen. Heutzutage erfolgt die Bestrahlung nach der Chemotherapie und umfasst nur noch sehr begrenzte bzw. betroffene Felder. Daher wird diese Therapie als „Involved Field-Radiotherapy“ bezeichnet. Die Strahlendosis in Gray (Gy) gibt an, wie viel Energiemenge pro Gewichtsvolumen absorbiert wurde. Die GHSG empfiehlt folgende Standard-Strahlendosen, mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 – 2,0 Gy [60]:

- Frühes Stadium – 20 Gy

- Mittleres Stadium – 30 Gy
- Fortgeschrittenes Stadium – 30 Gy Bestrahlung nur bei positivem Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Befundes des Restgewebes (Durchmesser $\geq 2,5\text{cm}$) , ansonsten keine Bestrahlung

1.5.2 Therapie der NHL

Auf Grund der vielen Entitäten des NHL existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Oft werden unterschiedliche Therapien kombiniert. Grundsätzlich hängt die Behandlung von der Frage ab, ob das NHL hochmaligne bzw. aggressiv ist oder zur Gruppe der indolenten NHL gehört. Zusätzlich ändert sich die Therapie anhand des Ann-Arbor Stadiums. Bei der Therapie der hochmalignen NHL ist das Ziel meist eine Heilung, da diese auch besser auf die Therapie ansprechen als indolente NHL. Da indolente Lymphome ein sehr langsames Fortschreiten haben und wenige bis keine Symptome zeigen, ist eine Strategie, abzuwarten und den Verlauf zu beobachten. Diese Strategie ist auch als „Watch & Wait“ bekannt. Eine frühe Therapie würde in diesen Fällen oft keinen Vorteil bringen. Findet man bei den engmaschigen Kontrollen ein Progress, so kann rasch eine Therapie eingeleitet werden. Diese Strategie ist jedoch nicht für hochmaligne NHL geeignet. Ebenfalls bei frühen Stadien der indolenten NHL kann eine EF-Strahlentherapie Anwendung finden [61]. Die Chemotherapie ist ein Grundpfeiler der NHL-Therapie und hat dementsprechend eine große Varianz. Einerseits wird sie oft als kurative Therapie eingesetzt, kann beim fortgeschrittenen FL jedoch auch im palliativen Sinne verwendet werden. Eine Möglichkeit stellt hier das R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) Schema dar. Diese Art der Chemotherapie ist kombiniert mit einem monoklonalen Antikörper – dem Rituximab – und scheint das mediane Überleben der FL Patienten zu verlängern [62, 63]. Neuere Studien belegen ein besseres Überleben für Patienten mit DLBCL bei einer Kombination mit Rituximab, widerlegen es jedoch für FL [64]. Beim DLBCL kann nach einer Hochdosischemotherapie eine autologe Stammzelltransplantation stattfinden [39, 61].

Gegenstand der aktuellen klinische Forschung ist die Zytokintherapie, bei der Zytoki-

ne verabreicht werden um die eigene Immunabwehr gegen das Lymphom zu stimulieren [65]. Eine weitere Therapieoption bietet die Radioimmuntherapie. Dabei werden monoklonale Antikörper gegen Lymphomzellen mit einem Radioisotop gekoppelt, was zu einer hohen Strahlendosis an den Lymphom-Massen führt. Diese Form der Zusatztherapie wird derzeit in klinischen Studien untersucht, sie liefern jedoch bisher noch keine eindeutigen Ergebnisse [33, 66].

1.6 VPCT und Perfusionsparameter

1.6.1 VPCT

Die VPCT ist eine Software-basierte Erweiterung der CT, die eine quantitative Bestimmung der Perfusion des Gewebes ermöglicht. Anhand mehrerer, in kurzen, geordneten Zeitabständen durchgeführter Kontrastmittel-CT-Scans, werden bei der VPCT Dichteänderungen des Gewebes über die Zeit gemessen. Hierbei ist die Signalverstärkung linear proportional zur Konzentration des Kontrastmittels (KM) im Gewebe [67-69], was als Vorteil der VPCT im Gegensatz zum MRT gesehen werden kann. Die in Hounsfield-Einheiten (HU) gemessenen Dichteänderungen, welche durch das An- und Abfluten des KM im Gewebe hervorgerufen werden, können in einer Zeit-Dichte-Kurve zusammengetragen werden. Linder [70] beschrieb hierbei ein typisches Bild der NHL, mit einer langsamen Aufnahme des KM und einer langsamen Auswaschung mit einem Dichteplateau. Anhand der Veränderung der Dichtewerte über die Zeit werden durch eine Software unterschiedliche Perfusionsparameter berechnet.

1.6.2 Perfusionsparameter

Die Software berechnet drei wichtige Parameter anhand der Verteilung des KM im Gewebe: Blutvolumen (BV), Blutfluss (BF) und Flussextraktionsprodukt (K^{trans}). Für diese Berechnungen ist das KM-Perfusionsverhalten entscheidend. Das injizierte KM verbleibt zu Beginn im intravasalen Raum, erst mit der Zeit geht es

in das Interstitium über. Durch das Flussverhalten des KM zwischen den beiden Kompartimenten – intravasaler Raum und Interstitium – kann hier die graphische Analyse nach Patlak angewendet werden [71]. Im Patlak-Modell wird angenommen, dass der intravasale Rückfluss des KM erst nach 1-2 Minuten (min) relevant wird [72]. Daher wurde bei diesen Studien die Messung bereits nach 40s beendet. Anhand der Patlak-Analyse werden dann BV und K^{trans} berechnet. Die Berechnung von BV und K^{trans} erfolgt während der zweiten KM-Phase. Daher gibt K^{trans} an, welches Blutvolumen in einer Minute in 100 Milliliter (ml) Gewebe ins Interstitium geflossen ist. Dies wird maßgeblich von der Permeabilität der Gefäßwände beeinflusst [73, 74]. Das BV gibt an, wie viel ml Blut sich in 100 ml Gewebe befindet. Aus der intravasalen bzw. initialen Phase des KM wird der BF berechnet. Dieser Wert quantifiziert das Blutvolumen, welches innerhalb einer Minute 100 ml Gewebe durchflossen hat. Die für die Durchführung nötigen Softwareeinstellungen und Markierungen werden in Kapitel 2.4.3 beschrieben.

1.6.3 Tumorangiogenese als Grundlage für das VPCT

Angiogenese ist die Neubildung von Gefäßen. Dies ist ein wichtiger Faktor für Tumorgewebe, da ab einer gewissen Tumorgröße die bestehende Blutversorgung durch Diffusion nicht mehr ausreicht. Wenn dieser Punkt erreicht ist, bildet der Tumor den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und stimuliert somit die Entstehung neuer Gefäße [75, 76]. Dies wiederum sorgt für eine bessere Durchblutung des Tumorgewebes. Bei Patienten mit NHL wies 2006 Ganjo et al. [77] nach, dass diese bei hohen VEGF-Serumkonzentrationen ein kürzeres Gesamtüberleben haben. Spira et al. [78] zeigten bei FL und DLBCL einen Zusammenhang zwischen den Perfusionswerten der VPCT und der Histopathologie des jeweiligen Lymphoms.

Sollte es anhand der Perfusionsparameter möglich sein, während der Therapie Responder und Non-Responder zu unterscheiden, so wäre dies ein großer Schritt in Richtung maßgeschneiderter, risikoadaptierter Therapie. Anhand dieser Differenzierung, könnte die Dosierung der Therapie auf optimale Wirksamkeit bei minimaler Toxizität eingestellt werden. Diese Möglichkeiten werden bereits für HL diskutiert [3].

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die VPCT-Untersuchung als sicheres und finanziell günstiges Mittel für die Therapiekontrolle bei Lymphompatienten zu etablieren.

Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Ist es mittels VPCT möglich, durch Vergleich der Baseline und Mid-Treatment Untersuchung Responder von Non-Respondern sicher zu unterscheiden?
2. Ist die VPCT ein adäquates Mittel um das Therapieansprechen bei Lymphompatienten nach Therapieende zu beurteilen?
3. Kann anhand der VPCT Perfusionsparameter zur Baseline eine Vorhersage über das progressionsfreie Überleben geliefert werden?

2 Methode und Material

2.1 Studiendesign

Diese prospektive Studie wurde durch die Tübinger Ethikkommission bewilligt und in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Alle Patienten wurden ausführlich über die Studie und die Strahlenexposition informiert und willigten in diese ein (informed consent).

2.2 Population

Eingeschlossen in die Gesamtstichprobe dieser Arbeit wurden Erwachsene, welche das 30. Lebensjahr vollendet hatten und ein histologisch gesichertes NHL oder HL hatten. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel. Dazu zählten Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatininwert über 150 Mikromol/Liter ($\mu\text{mol/L}$), eine bekannte Kontrastmittelallergie, Schwangerschaft sowie eine unbehandelte Hyperthyreose.

Alle Untersuchungen wurden von Januar 2010 bis November 2012 durchgeführt. Im Folgenden soll das Patientenkollektiv genauer charakterisiert werden. Abbildung 1 zeigt sowohl den Studienablauf als auch den Einschluss des Patientenkollektivs zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und deren Zuordnung zu den Teilstudien 1 und 2 dieser Arbeit. In der Teilstudie 2 sind 32 Patienten der Teilstudie 1 enthalten.

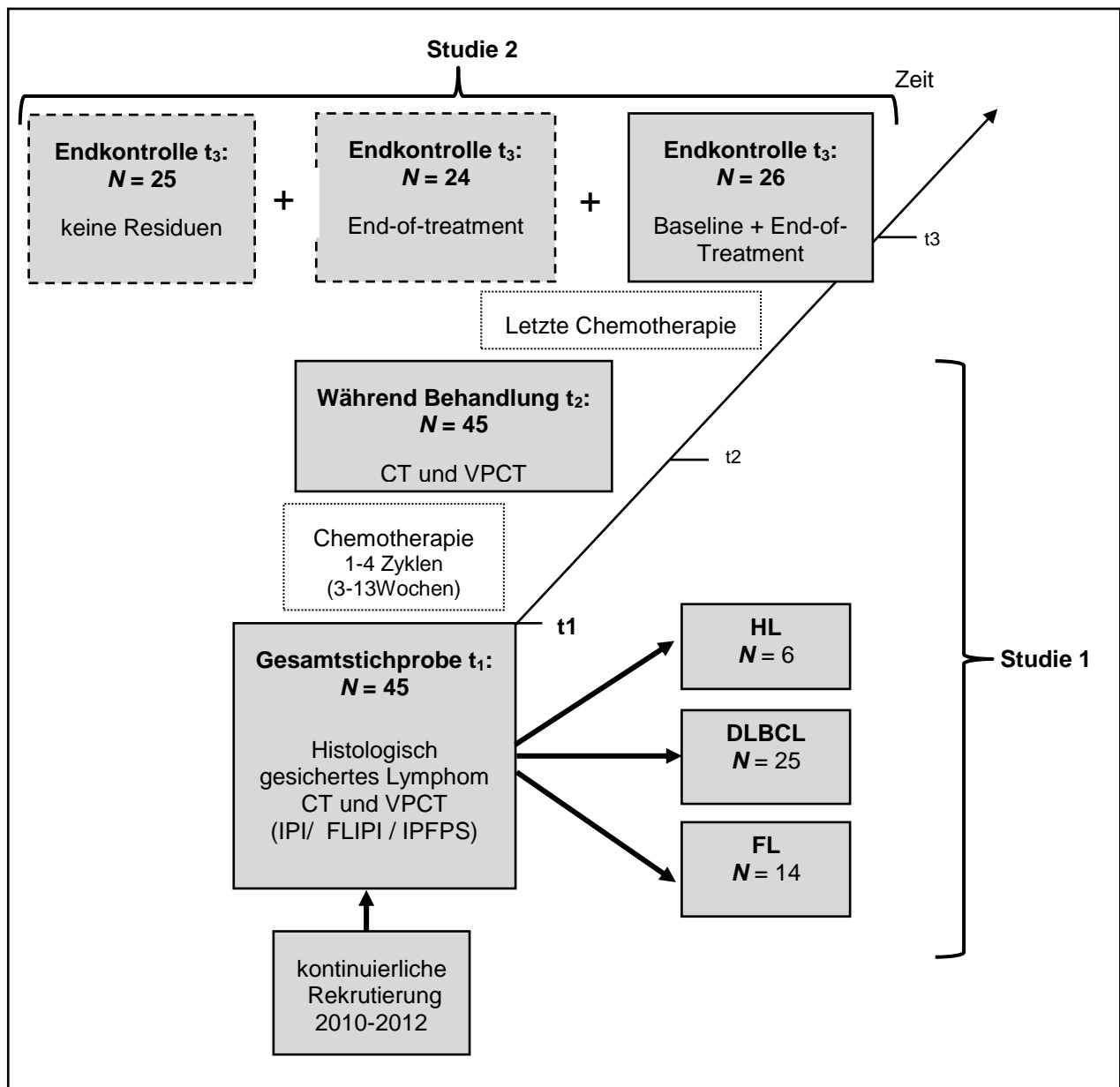


Abbildung 1: Übersicht der Studienpopulationen für Studie 1 und 2

2.2.1 Stichprobe zu Studie 1

Zur Studie 1, der Untersuchung des Therapieansprechens während der Therapie, konnte bei 45 Patienten eine Baseline und Mid-Treatment Untersuchung durchge-

führt werden. Um das Kriterium Mid-Treatment zu erfüllen, musste mindestens ein Chemotherapiezyklus beendet sein, maximal durfte ein vierter Zyklus durchgeführt worden sein. Die Charakteristika dieser 45 Patienten sind in Tabelle 9 entsprechend der Lymphomentität aufgeschlüsselt.

Tabelle 9: Darstellung der Patientenmerkmale von Teilstichprobe 1

	DLBCL	FL	HL
Fallzahl	25	14	6
weiblich/männlich	11/14	8/6	4/2
Alter (M [Spannweite]):			
Frauen	60 (38-75)	62 (40-82)	48 (37-59)
Männer	67 (47-84)	59 (43-74)	31 (30-32)
Ann-Arbor Stadium			
I	7	2	1
II	2	2	4
III	8	7	0
IV	8	3	1
Prognostischer Index	revised IPI	FLIPI	IPFPS
Niedriges Risiko	2	2	3
Mittleres Risiko	12	4	2
Hohe Risiko	11	8	1
Behandlungsschema			
R-CHOP	17	2	0
DHAP	2	0	3
R-VIPE	5	3	0
R-Benda	0	8	0
Gem/Ox	1	0	0
Zevalin	0	1	0
BEACOPP	0	0	3
Zeit bis Follow-Up Untersuchung (Wochen [Spannweite])	7,8 (5-12)	9,5 (3-13)	8,0 (5-11)

Populationsübersicht der drei unterschiedlichen Lymphomentitäten bzgl. Geschlecht, Alter, Ann-Arbor Stadium, Prognostischer Indices, Behandlungsschemata und der Zeit bis zur Follow-Up Untersuchung.

2.2.2 Stichprobe zu Studie 2

Zur Studie 2, der Erstellung von Cut-Off-Kriterien für die VPCT um Responder und Non-Responder zu identifizieren, sowie der Bestimmung von Informationsparametern bezüglich einer Vorhersage des progressionfreien Überlebens, konnten insgesamt 75 Patienten einbezogen werden. Dabei wurden drei Untergruppen gebildet.

Die 1. Untergruppe bestand aus 26 von 75 Patienten. Diese Patienten erhielten alle eine VPCT zur Baseline und End-of-Treatment. Die 2. Untergruppe bestand aus den Patienten, die am Ende der Therapie Residuen hatten, welche mittels VPCT untersucht werden konnten. Bei diesen 50 Patienten sind alle Patienten aus Untergruppe 1 mit eingeschlossen. Untergruppe 3 bestand aus den 26 Patienten der Untergruppe 1 sowie weiteren 25 Patienten, die zu Beginn ihrer Therapie in diese Studie aufgenommen wurden und bei denen am Ende der Therapie keine messbaren Residuen mehr vorhanden waren. Diese 25 Patienten erhielten somit nur eine Baseline Untersuchung und Mid-Treatment Untersuchungen, welche jedoch nicht Bestandteil dieser Teilstichprobe 2 waren. Für die insgesamt 51 Patienten der Untergruppe 3 wurden die Baseline Daten der VPCT Messung herangezogen.

Auf Grund der geringen Anzahl der HL wurde zusammen mit den NHL eine Stichprobe gebildet. Diese wurden anhand der aktuellen Lymphomklassifikation in aggressive Lymphome (angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom, Burkitt-Lymphom, Grauzonen-Lymphom, lymphoblastisches T-Zell Lymphom, nicht anderweitig spezifiziertes T-Zell Lymphom und HL) und indolente Lymphome (FL und CLL) eingeteilt.

In Tabelle 10 sind die Merkmale der einzelnen Untergruppen der Teilstichprobe 2 aufgeführt.

Tabelle 10: Darstellung der Patientenmerkmale von Teilstichprobe 2

Untersuchung	Baseline + End-of-Treatment	End-of-Treatment	nur Baseline (keine Residuen)
Fallzahl	26	50	25
weiblich/männlich	13/13	20/30	11/14
Alter (M [Spannweite]):	61 (31-84)	59 (25-85)	57 (30-70)
Anzahl der CT Untersuchungen	52	50	25
Aggressivität			
<i>aggressiv</i>	17	30	19
<i>indolent</i>	9	20	6
Ann-Arbor Stadium			
I	3	5	2
II	8	11	5
III	7	13	10
IV	8	21	8
Erstmanifestation/Rezidiv	16/10	31/19	21/4
Therapieschema			
<i>CHOP/R-CHOP</i>	10	17	12
<i>R-Benda</i>	3	11	5
<i>BEACOPP/ABVD</i>	3	3	4
<i>Gem/Ox</i>	1	2	1
<i>GM-GALL</i>	1	4	1
<i>Campath</i>	1	1	0
<i>R-UIPE</i>	5	6	0
<i>R-CEOP</i>	1	1	0
<i>MCP</i>	0	1	0
<i>R-DHAP/DHAP</i>	1	2	1
<i>Rituximab</i>	0	1	0
<i>ICE</i>	0	0	1
Zusätzliche Therapie			
<i>eskalierte Therapy</i>			6
<i>SCT</i>			1
Rezidiv nach Behandlung	8	22	3

Populationsübersicht der drei unterschiedlichen Patiengruppen bzgl. Geschlecht, Alter, Ann-Arbor Stadium, Behandlungsschemata und Auftreten von Rezidiven.

2.3 Behandlungsschema und Krankheitsverlauf

Bei allen Patienten wurden die Art der Therapie, wie auch deren zeitlichen Verlauf, vor allem bezüglich Behandlungsstart und Datum der „Therapie-Kontrolle“ dokumentiert. In allen Stichproben dieser Arbeit sind nur Patienten aufgenommen worden, die während der Studienzeit keine Strahlentherapie erhielten.

Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde mittels Ganzkörper-Kontrastmittel CT bei Baseline, Mid-Treatment (nach 1-4 Chemotherapie-Zyklen mit einer Spannweite von

3-13 Wochen) und End-of-Treatment (Teilstichprobe 2) evaluiert. Jedoch wurde nur bei 26 von 75 Patienten der 2. Studie eine VPCT vor und nach Ende der Therapie durchgeführt. Bei 25 Patienten waren keine messbaren Residuen mehr vorhanden und 50 Patienten wurden erst nach Therapiebeginn in die Studie eingeschlossen. Den Behandlungserfolg wurde anhand der aktuellsten Version der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al.) in CR, PR, SD und PD eingeteilt [19].

2.4 Instrumente

2.4.1 CT

Wie unter 1.1 erwähnt, ist es vor und während der Therapie der Lymphome von großer Bedeutung, kontinuierlich ein Staging durchzuführen. Dieses Staging wurde mittels eines 128-Zeilen Computer Tomografen (Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Um die Lymphom-Massen zu lokalisieren, wurde ein natives niedrig-Dosis CT (NECT) des Thorax, Abdomens und Beckens (40 Milliamperesekunden (mAs), 100 Kilovolt (kV), Schichtdicke (SL) = 5,0 Millimeter (mm), Kollimation = 128*0,6 mm, Röhrenrotationszeit = 0,5 Sekunden (s), Pitch = 0,6, Dosislängenprodukt = 113 Milligray-Zentimeter(mGy*cm)) genutzt. Diese Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Radiologen befundet, welcher anschließend das Aufnahme Fenster für die VPCT festlegte. Die Breite dieses Fensters beträgt in der z-Achse 6,9 Zentimeter (cm), in dessen Mittelpunkt sich die prominenteste Tumormasse befindet. Die Durchführung der VPCT wird in 2.4.2 beschrieben. Im Rahmen des Stagings wurde nach der VPCT-Untersuchung eine dosisreduzierte Kontrastmittel-CT (80 ml) von Hals, Brust und Abdomen anhand des Siemens CARE Dose 4D Protokoll durchgeführt.

2.4.2 VPCT Durchführung

Nach Festlegen des Fensters wurde dann ein adaptiver Spiralscan durchgeführt. Für das VPCT wurden folgende Einstellungen verwendet, Röhrenspannung = 80 kV,

Röhrenstrom-Zeit-Produkt = 60/100/120 mAs (Thorax/Abdomen/Becken), Kollimation = 64*0,6 mm mit fliegendem Fokus in der z-Achse. Über dem Zielgebiet wurden 26 komplette CT-Scans durchgeführt. Da BF und K^{trans} von der Messdauer abhängen, wurde die empfohlene Zeitspanne von 40 s eingehalten [79]. Aus diesen Einstellungen ergaben sich folgende Mittelwerte der Strahlenbelastungen der einzelnen Körperregionen, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Strahlenbelastung des VPCT in Abhängigkeit der Körperregion

Region	Thorax	Abdomen	Becken
CT Dosis Index CTDI _{Vol} [mGy]	29,0	43,4	53,7
Dosislängenprodukt DLP [mGy*cm]	301	470	566

Darstellung der mittleren Strahlenbelastung bei Durchführung einer VPCT für Thorax, Abdomen und Becken.

Die Patienten wurden gebeten während der ganzen VPCT flach weiter zu atmen. Um 50ml des KM Ultravist 370 (Bayer Vital Leverkusen, Deutschland) mit einer Flussrate von 5 ml/s zu injizieren, wurde jedem Patienten ein intravenöser Zugang (18 Gauge (G)) in eine Vene des Unterarms gelegt. Die Injektion wurde von einer Doppelspritzenpumpe (Stellant, Medtron, Saarbrücken, Deutschland) durchgeführt. Eine anschließende Spülung erfolgte mittels 50 ml Kochsalzlösung (NaCl) bei einer Flussrate von 5 ml/s. Nach Beginn der VPCT erfolgte die Kontrastmittelgabe zeitlich verzögert, in Abhängigkeit der Lokalisation:

- Thorax: 4s
- Abdomen: 10s
- Becken: 13s

Jede VPCT in dieser Studie wurde nach diesem Schema durchgeführt.

2.4.3 Nachbearbeitung und Auswertung der VPCT-Daten

Die Datenauswertung der VPCT-Daten wurde mittels Syngo Volume Perfusion CT Body Software der Firma Siemens durchgeführt. Für den Auswertenden waren alle klinischen Daten, mit Ausnahme von Alter und Geschlecht der Patienten, nicht ein-

sehbar. Die Rekonstruktion für die Perfusionsanalyse wurde anhand einer axialen Bildersequenz mit einer Schichtdicke von 3mm, ohne Überschneidung aus den VPCT Rohdaten erstellt. Dabei wurde der mittlere Weichteil-Kernel (B10f) verwendet. Anschließend wurden die Bilder anonymisiert und auf einen separaten Arbeitsplatz, Multi-Modality Workplace von Siemens (Version VE36A), übertragen. Um die atmungsbedingten Bewegungsartefakte weitestgehend zu unterdrücken, wurde eine automatische Bewegungs- und Rauschkorrektur durch die Syngo Volume Perfusion CT Body Software durchgeführt [80].

Die Identifikation des Lymphoms auf dem Monitor wurde durch Maximumintensitäts-Projektionen (MIP) ermöglicht. Anschließend musste das Lymphomvolumen manuell vom umliegenden Gewebe abgegrenzt werden. Diese Markierung wird als Volume-of-Interest (VOI) bezeichnet. Durch mögliche ähnliche Dichtewerte des das Lymphom umliegenden Gewebes könnte es zu einer Überschätzung der Perfusionswerte kommen. Dies gilt auch für angrenzende Gefäße, welche ebenfalls ausgeschlossen werden mussten. Um einen Referenzwert für den KM-Fluss im arteriellen System zu erhalten – auch arterielle Eingangsfunktion (AIF) genannt – wurde in der Transversalebene eine Region-of-Interest (ROI) im Lumen der Aorta oder ihrer Hauptäste platziert.

2.5 Statistische Auswertung

Alle aufgeführten Werte werden als Arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung (S.E.) angegeben. Die Auswertung basiert auf gepaarten/ungepaarten Student's T-Test. Als signifikant wird ein p-Wert $<.05$ angesehen. Bei Studie 1 wurden zusätzlich Regressionsanalysen durchgeführt um die Effekte der drei Parameter BF, BV und K^{trans} zu ermitteln. Die Regressionsanalysen wurden mittels der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt und werden als simple ordinary least squares regressions (OLS-Regressionsanalyse) bezeichnet. Um bei Studie 1 die Kriterien zur Identifikation der Non-Responder während der Therapie mittels VPCT zu ermitteln, wurden die Cheson-Kriterien [19] als Referenzstandard sowie der maximierte Matthews Korrelationskoeffizient [81] genutzt.

Da die statistischen Auswertungen beider Studien von unterschiedlichen Arbeitsgruppen durchgeführt wurden, kamen zwei unterschiedliche Computerprogramme zum Einsatz:

- Die Daten-Auswertung der Studie 1 erfolgte mittels Stata (Version 10.0, StataCorp LP, USA)
- Studie 2 wurde mittels MATLAB (Version R2012a, Natick, MA, USA) ausgewertet

3 Ergebnisse

3.1 Studie 1 – Interim-Kontrolle

3.1.1 Lokalisation und Therapieansprechen während der Therapie (Mid-Treatment) der Lymphome

Bei der Lokalisation der VPCT Messungen der dominanten Lymphom-Massen wird zwischen supradiaphragmal und infradiaphragmal unterschieden

Unterhalb des Zwerchfells zeigte sich die Hauptmanifestation bei 68% der Patienten mit DLBCL, 79% der Patienten mit FL, aber bei keinen Patienten mit HL. Oberhalb des Zwerchfells war bei 32% der Patienten mit DLBCL, 21% der Patienten mit FL und bei allen 6 Patienten mit HL die Hauptmanifestation zu finden. Das Therapieansprechen, gemessen an den Cheson-Kriterien, war bei allen Lymphomtypen ähnlich (Tabelle 12).

Tabelle 12: Therapieansprechen während Therapie

Lymphomtyp	DLBCL	FL	HL
Cheson-Kriterien			
CR	1 (4%)	2 (14%)	-
PR	20 (80%)	10 (71%)	5 (83%)
SD	3 (12%)	2 (14%)	-
PD	1 (4%)	-	1 (17%)
Lokalisation			
supradiaphragmal	17 (68%)	11 (79%)	0 (0%)
infradiaphragmal	8 (32%)	3 (21%)	6 (100%)

Darstellung des Therapieansprechens für Studienpopulation 1 aufgeteilt für DLBCL, FL und HL entsprechend den Cheson-Kriterien.

3.1.2 Therapieinduzierte Veränderung von BF, BV und K^{trans} beim Vergleich zwischen Baseline und Mid-Treatment

Zur Untersuchung der Messung von therapieinduzierten Veränderungen der Parameter BF, BV und K^{trans} wurden diese Werte mittels Student's T-Tests zu den Zeiten Baseline und Mid-Treatment verglichen. Zu Beginn wurden die Ausgangswerte von BF, BV und K^{trans} bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen

DLBCL, FL und HL untersucht. Es zeigten sich bei den Baseline Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, abgesehen von signifikanten Unterschieden von FL jeweils zu DLBCL und HL bei den Parametern BF ($p=.027$) und K^{trans} FL ($p=.013$). Im Vergleich der genannten Parameter zeigten sich im Mittel über alle Parameter signifikante Verringerungen für alle drei Lymphom-Typen von Baseline zu Mid-Treatment ($p \leq .001^{**}$, resp.). Auch bei genauerer Betrachtung zeigten sich signifikante Verringerungen für alle Parameter bei den drei Lymphom-Typen mit Ausnahme des Parameters K^{trans} bei HL ($p=.105$). In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der statistischen Analyse dargestellt.

Tabelle 13: Therapieinduzierte Veränderung der Perfusionsparameter während Therapie

	BF [ml/100ml/min]			BV [ml/100ml]			K^{trans} [ml/100ml/min]		
	Base-line	Mid-Treatment	p	Base-line	Mid-Treatment	p	Base-line	Mid-Treatment	p
Alle (n=45)	34,3 ± 2,2	19,9 ± 2,0	≤.001**	7,5 ± 0,7	4,8 ± 0,5	≤.001**	24,4 ± 1,3	18,5 ± 1,9	=.002**
DLBCL (n=25)	31,9 ± 2,8	17,8 ± 2,4	≤.001**	6,9 ± 0,7	4,8 ± 0,6	≤.011*	21,6 ± 1,8	17,0 ± 1,9	=.013*
FL (n=16)	41,4 ± 4,1	24,9 ± 4,4	≤.001**	9,0 ± 2,0	5,1 ± 1,0	=.046*	29,2 ± 2,2	22,5 ± 5,0	=.005*
HL (n=6)	27,9 ± 3,5	16,9 ± 4,1	=.023*	6,8 ± 1,3	3,9 ± 0,5	=.029*	24,7 ± 2,6	15,2 ± 0,7	=.105

Diese Tabelle zeigt Tumorperfusionswerte (Mittelwert ± S.E.) von Patienten mit DLBCL, FL und HL für die Baseline sowie Mid-Treatment Messung. Dargestellt wird, ob sich zwischen diesen beiden Messungen signifikante Veränderungen ergeben haben.

3.1.3 Vergleich der Veränderungen der Perfusionsparameter bei Respondern und Non-Respondern

Um einen Vergleich der Perfusionsparameter zwischen Respondern und Non-Respondern durchzuführen, wurden die Patienten entsprechend der Cheson-Kriterien eingeteilt: Als Responder wurden Patienten klassifiziert, welche als CR oder PR eingruppiert waren ($n_1=38$). Als Non-Responder wurden Patienten mit der Klassifikation SD oder PD eingruppiert ($n_2=7$). Die durchgeführten T-Tests zeigten signifikante Verringerungen der Werte von BF, BV und K^{trans} in der Gruppe der Responder im Vergleich zu Non-Respondern (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Gruppenunterschiede von Respondern und Non-Respondern

	Responder (n=38)	Non-Responder (n=7)	<i>p</i>
Ratio BF	0,52 ± 0,06	1,38 ± 0,10	≤.001**
Ratio BV	0,70 ± 0,09	1,31 ± 0,16	=.004*
Ratio K^{trans}	0,69 ± 0,08	1,65 ± 0,41	≤.001**

Darstellung der Tumorperfusionswerte (Mittelwert ± S.E.) für Responder und Non-Responder. Dargestellt wird, ob sich zwischen diesen beiden Gruppen signifikante Veränderungen ergeben haben.

Um den Einfluss der Perfusionsparameter (ratio BF, BV, K^{trans}) bezüglich der Vorhersage auf das Ansprechen der Behandlung weiter zu spezifizieren, wurde eine OLS-Regressionsanalyse durchgeführt (statistische Kennwerte siehe Tabelle 15). Bei der Regression wurden Alter des Patienten, ursprüngliches Tumolvolumen, Zeitintervall zwischen Baseline und Mid-Treatment Messung, prognostischer Index sowie wieder aufgetretene Krankheitssymptome berücksichtigt. Die Prädiktoren BF, BV, K^{trans} wurden als Ratio aus den Mid-Treatment Daten dividiert durch die Baseline Daten berechnet. Dabei zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für jeden Perfusionsparameter ($p \leq .001^{**}$; ratio BF, BV, K^{trans}). Es zeigten sich keine weiteren Einflüsse auf die therapieinduzierten Perfusionsveränderungen ($p > .10$; resp.), außer einem Einfluss der Tumorgöße: BV verringerte sich signifikant weniger bei größeren Tumoren ($p < .01$).

Tabelle 15: Perfusionsveränderungen - Regressionsanalyse

	Ratio BF		Ratio BV		Ratio K ^{trans}	
Intercept	0,5228*** (0,0539)	0,7620** (0,3312)	0,6950*** (0,0866)	0,8709** (0,3919)	0,6911*** (0,0975)	1,2268** (0,5896)
Non-response	0,8543*** (0,1366)	0,8273*** (0,1614)	0,6157*** (0,2196)	0,7495*** (0,1910)	0,9549*** (0,2473)	1,1158*** (0,2873)
Alter		-0,0005 (0,0042)		0,0042 (0,0050)		0,0001 (0,0075)
Zeit bis zum FU		-0,0026 (0,0033)		-0,0065 (0,0039)		-0,0065 (0,0059)
Tumolvolumen		0,0002 (0,0002)		0,0016*** (0,0003)		0,0001 (0,0004)
Prognostischer Index		-0,0418 (0,0808)		-0,1068 (0,0956)		-0,0378 (0,1438)
Rückfall		0,0486 (0,1313)		-0,0798 (0,1553)		-0,3044 (0,2336)
N	45	45	45	45	45	45
R ²	0,4762	0,4936	0,1545	0,5572	0,2574	0,3057

Darstellung der statistischen Kennwerte für die durchgeführte Regressionsanalyse.

3.1.4 Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter

Um die Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter zur Identifizierung von Respondern und Non-Respondern zu berechnen, wurde auf den Matthews Korrelationskoeffizient zurückgegriffen. Das Maximum des Matthews Koeffizienten war bei einer weniger als 10%igen Reduktion von BF, weniger als 26%igen Reduktion von BV und weniger als 15%igen Reduktion von K^{trans} erreicht. Die spezifischen Werte können Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16: Darstellung von Sensitivität und Spezifität

	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	prädiktiver Wert	
				Positiv	negativ
BF Reduktion <10%	100%	95%	96%	78%	100%
BV Reduktion <26%	100%	71%	76%	39%	100%
K^{trans} Reduktion <15%	100%	82%	84%	50%	100%

Darstellung von Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und prädiktivem Wert für die drei Perfusionsparameter BF, BV und K^{trans}.

3.2 Studie 2 – End-of-Treatment

Mehr als ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung konnten 56% der Patienten als Responder (mit fokalen Residuen nach End-of-Treatment) und 44% der Patienten als Non-Responder klassifiziert werden. Dabei wurden drei Untergruppen gebildet. Die 1. Untergruppe bestand aus 26 von 75 Patienten. Diese Patienten erhielten alle eine VPCT zur Baseline und End-of-Treatment. Die 2. Untergruppe bestand aus den Patienten, die am Ende der Therapie Residuen hatten, welche mittels VPCT untersucht werden konnten. Bei diesen 50 Patienten sind alle Patienten aus Untergruppe 1 mit eingeschlossen, die weiteren 24 Patienten erhielten keine Baseline-Untersuchung. Untergruppe 3 bestand aus den 26 Patienten der Untergruppe 1 sowie weiteren 25 Patienten, die zu Beginn ihrer Therapie in diese Studie aufgenommen wurden und bei denen am Ende der Therapie keine messbaren Residuen mehr vorhanden waren. Diese 25 Patienten erhielten somit nur eine Baseline Untersuchung und Mid-Treatment Untersuchungen, welche jedoch nicht Bestandteil dieser Teilstichprobe 2 waren. Für die insgesamt 51 Patienten der Untergruppe 3 wurden nur die Baseline Daten der VPCT Messung herangezogen.

3.2.1 Erste Subgruppe – VPCT-Veränderungen von Baseline zu End-of-Treatment bei Respondern vs. Non-Respondern

Um die Ergebnisse von Studie 1 zu erweitern, wurden nun die bei Baseline erhobenen VPCT-Parameter mit den Parametern, die bei der Messung End-of-Treatment erhoben wurden, verglichen. Vergleicht man zu Beginn die Messungen unabhängig des Therapie-Anschlages (N= 50) zeigte ein gepaarter T-Test einen signifikanten Effekt über die Zeit für die Reduktion für Lymphomgröße ($p \leq .001$), BF ($p \leq .001$), BV ($p = .0095$) und K^{trans} ($p \leq .001$). Über die Behandlungsdauer und über alle Patienten gemittelt, zeigten sich also signifikante Reduktionen in allen gemessenen Parametern.

Analysierte man die Zusammenhänge nochmals getrennt für die Subgruppen der Responder und Non-Responder zeigte sich ein differenzierteres Bild: Auch bei den

Respondern (N= 18) zeigte sich mittels gepaartem T-Test eine signifikante Reduktion für Lymphomgröße, BF, BV und K^{trans} . Die zugehörigen Mittelwerte und Ratios sind in Tabelle 17 verzeichnet.

Tabelle 17: Mittelwerte, Standardabweichung und Ratios für Prä-Post Vergleich bei Respondern

	Baseline	End-Of-Treatment	Ratio	p
Lymphomgröße	68,6 ± 6,7	23,9 ± 5,1	0,3	≤.001**
BF	35,6 ± 3	12 ± 1,4	0,3	≤.001**
BV	7,5 ± 1,4	4,8 ± 0,9	0,8	=.004*
K^{trans}	28 ± 2,7	10 ± 1,6	0,3	≤.001**

Lymphomgröße in ml; BF in ml/100ml/min; BV in ml/100ml ; K^{trans} in ml/100ml/min

Bei den Non-Respondern (N= 8) zeigte sich eine signifikante Reduktion für die Lymphomgröße, jedoch nicht für die Parameter BF, BV und K^{trans} (siehe Abbildung 2). Anhand der Größenreduktion ist es schwierig zwischen Responder und Non-Responder zu differieren. Mittels der Perfusionsparameter des VPCT konnte besser zwischen Responder und Non-Responder unterschieden werden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Mittelwerte, Standardabweichung und Ratios für Prä-Post Vergleich bei Non-Respondern

	Baseline	End-Of-Treatment	Ratio	p
Lymphomgröße	65,6 ± 18,3	34,3 ± 16	0,5	=.013*
BF	50,5 ± 12,2	31,1 ± 7,8	1,3	=.137
BV	13,9 ± 3,9	6,1 ± 1,1	0,8	=.058
K^{trans}	33,9 ± 16	21,5 ± 3,9	0,8	=.085

Lymphomgröße in ml; BF in ml/100ml/min; BV in ml/100ml; k-trans in ml/100ml/min

T-Tests für unabhängige Stichproben zeigten, dass sich Lymphomgröße, BF und K^{trans} bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern signifikant verringerten (Ratio Lymphomgröße, BF und K^{trans} respektive; $p=0.0085$; $p=0.0336$; $p=0.0041$). Für den Parameter BV zeigte sich jedoch kein solcher Effekt ($p=0.5453$).

Abbildung 2 stellt den Effekt nochmals graphisch dar.

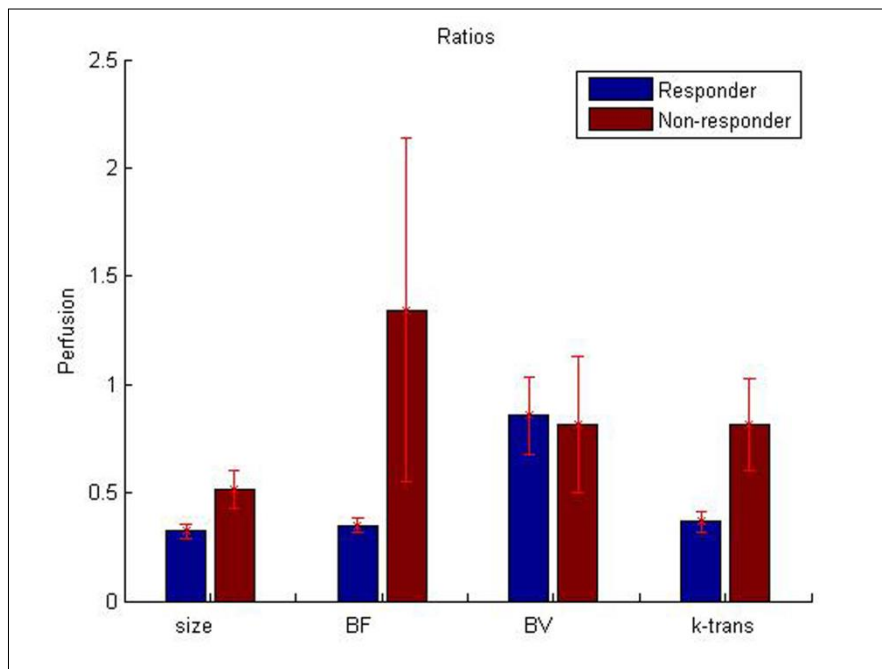


Abbildung 2: Darstellung der Ratios von Lymphomgröße (size), BF, BV und k^{trans} für Responder und Non-Responder

Das Maximum des Matthews Koeffizienten zur Identifikation einer Non-Response war bei einer weniger als 53%igen Reduktion von Lymphomgröße, weniger als 15%igen Reduktion von BF und weniger als 45%igen Reduktion von K^{trans} erreicht. Für BV konnten keine klaren Werte ermittelt werden. (siehe Tabelle 19)

Tabelle 19: Darstellung von Sensitivität und Spezifität

	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	prädiktiver Wert	
				Positiv	negativ
Lymphomgröße Reduktion <53%	88,89%	62,5%	80,77%	84,21%	71,43%
BF Reduktion <15%	100%	37,5%	80,77%	78,36%	100%
K^{trans} Reduktion <45%	88,89%	75%	84,62%	88,89%	75%

Darstellung von Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und prädiktivem Wert für die zwei Perfusionsparameter BF und K^{trans} sowie die Lymphomgröße.

Analysen entsprechend der Einteilung aggressive vs. indolente Lymphome ergaben signifikante Unterschiede in den Parametern Lymphomgröße, BF, BV und K^{trans} für aggressive Typen. Für indolente Lymphome zeigten sich nur signifikante Unterschiede für die Lymphomgröße und K^{trans}.

3.2.2 Zweite Subgruppe – VPCT nur bei End-of-Treatment

Der T-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern für BF ($p < .001$).

Abbildung 3 stellt dies graphisch dar.

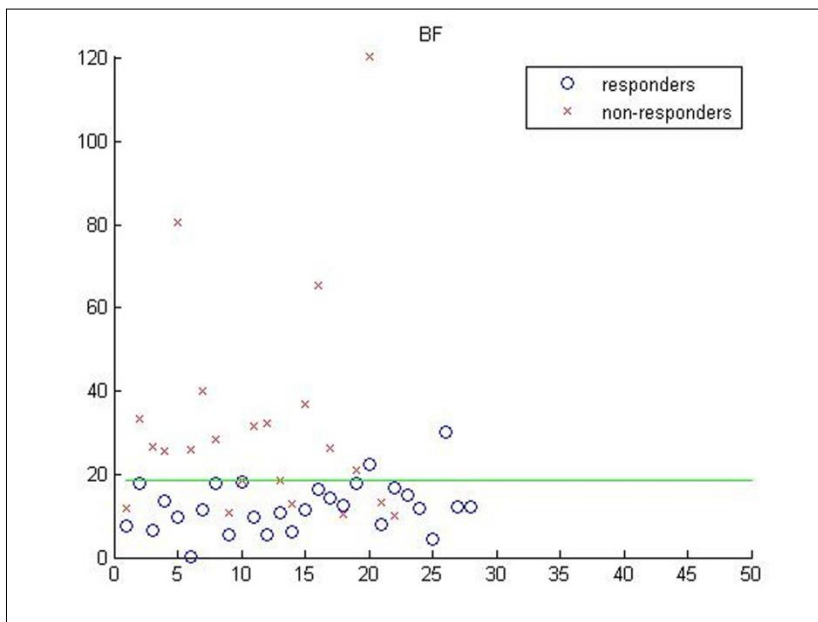


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Verteilung des BF von Respondern und Non-Respondern bei End-of-Treatment

Für Tumorgröße ($p=.755$), BV ($p=.097$) und K^{trans} ($p=.778$) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 4).

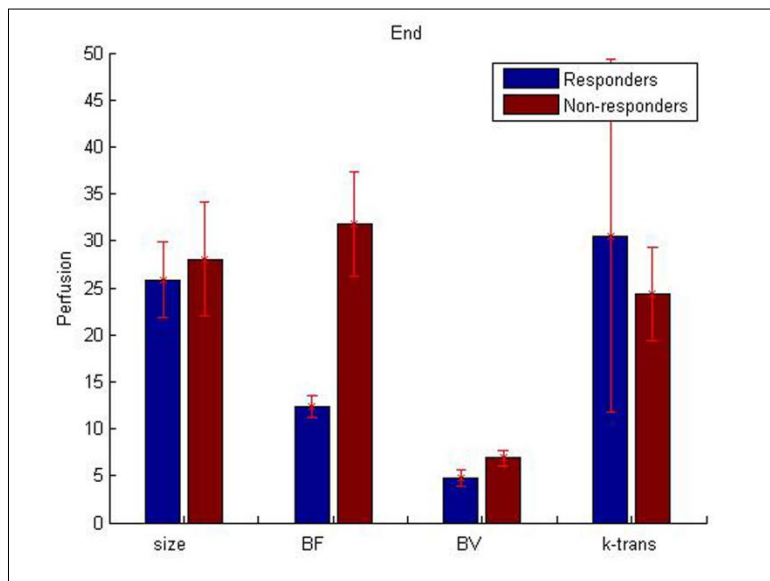


Abbildung 4: Darstellung der Absolutwerte für Responder und Non-Responder für Lymphomgröße, BF, BV und K^{trans} bei End-of-Treatment.

Das Maximum des Matthews Koeffizienten zur Identifikation einer Non-Response für den Parameter BF war bei einem Wert von 18,51 erreicht (Sensitivität 92,86%, Spezifität 72,73%, Genauigkeit 84%, positiver prädiktiver Wert 81,25%, negativer prädiktiver Wert 88,89%).

In Tabelle 20 sind die Mittelwerte und deren Standardabweichung vom Tumorgroße, BF, BV und K^{trans} nach Aggressivität des Lymphomes bei End-of-Treatment aufgeschlüsselt.

Tabelle 20: Mittelwerte von aggressiven und indolenten Lymphomen bei End-of-Treatment im Vergleich

	aggressiv	indolent
Lymphomgröße	23,9 ± 5,1	34,3 ± 16
BF	12 ± 1,4	31,2 ± 7,8
BV	4,8 ± 0,9	6,1 ± 1,1
K^{trans}	10 ± 1,6	21,5 ± 3,9

Darstellung der drei Perfusionsparameter BF, BV und K^{trans} sowie der Lymphomgröße in $M \pm SD$

3.2.3 Dritte Subgruppe – Baseline ohne End-of-Treatment

Bezüglich der Fragestellung, ob sich anhand der VPCT Perfusionsparameter zur Baseline Messung eine Vorhersage über das progressionsfreie Überleben liefern lassen, zeigte sich, dass keiner der gemessenen bzw. berechneten Parameter (Tumorgroße, BF, BV und K^{trans}) einen prädiktiven Wert besaß ($p > .10$ resp.).

4 Diskussion

Mit Ausnahme von hohen BF und K^{trans} Werten der Baseline bei FL, gab es keinen Unterschied der Baseline-Werte BF, BV und K^{trans} zwischen den drei Lymphomentitäten der ersten Teilstudie. Diese Ergebnisse werden in einer vorausgegangenen Studie dieser Abteilung von Spira et al., 2012 [78] gestützt. Sie führten den vor Therapie bestehenden Unterschied von BF, BV und K^{trans} zwischen DLBCL und FL auf die Gefäßmikrostruktur und die Histopathologie der unterschiedlichen Lymphome zurück.

In Teilstudie 1 konnte nun eine Reduktion von BF, BV und K^{trans} bei DLBCL und FL während der Therapie beobachtet werden. Für HL zeigte sich keine signifikant Reduktion von K^{trans} . Dies könnte jedoch auf den geringen Stichprobenumfang von Patienten mit HL (n= 6) zurückzuführen zu sein. Es zeigte sich auch eine signifikant größere Reduktion dieser drei Parameter bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern. Diese Beobachtungen passen zu jenen, die bereits in mehreren vorausgegangenen Studien beschrieben wurden [82-84]. Diese zeigten ebenfalls bei unterschiedlichen Tumoren und Lymphomen eine geringere Kontrastmittelaufnahme während und nach Therapie bei Respondern, nicht jedoch bei Non-Respondern. Aus diesem Grund kann eine Reduktion von BF, BV und K^{trans} auf ein Therapieansprechen hinweisen und somit dabei helfen, die Therapie auf den jeweiligen Patienten anzupassen. Grund für falsch positive Werte, also hohe Werte für BF, BV und K^{trans} , können von einer reaktiven Hypervaskularisierung und Hyperperfusion während einer entzündlichen Reaktion des behandelten Gewebes kommen. Dieses Gewebeverhalten zeigt sich meist in der frühen Phase (erste drei Monate) nach der Therapie [32, 85].

Bei Reduktion des BF von weniger als 10% im Vergleich zur Baseline, scheint dies das beste VPCT-Kriterium zu sein, um Non-Responder zu identifizieren (Sensitivität 100%, Spezifität 95%, Genauigkeit 96%, positiver prädiktiver Wert 78%, negativer prädiktiver Wert 100%). Die Reduktion von BV um 26% und von K^{trans} um 15%, liefern ähnlich valide Werte, jedoch eine geringere Spezifität (71% - 82%), Genauigkeit (76% - 84%) und einen geringeren positiven prädiktiven Wert (39% - 50%).

Die Ergebnisse der zweiten Studie weisen darauf hin, dass die von der VPCT gemessenen Perfusionsparameter mit dem Therapieansprechen korrelieren. Zusätzlich hilft das Maß der Perfusion des Lymphomresiduums abzuschätzen, ob ein Patient ein Jahr nach Therapieende voraussichtlich in Remission bleibt.

Da Patienten mit verbliebenen Residuen ein eher ungünstiges klinisches Outcome haben, stellt sich bei ihnen die Frage nach zusätzlichen Therapiemaßnahmen [86-88]. Diese Entscheidung hängt von der genauen Differenzierung zwischen inaktivem Tumorstoff, welcher aus Narbengewebe und Fibrose besteht, und immer noch aktivem Residuum ab. Der Ausweg aus diesem Dilemma könnte eine zusätzliche funktionelle bildgebende Untersuchung sein, wie beispielsweise die Untersuchung der Stärke des Glukosemetabolismus, die Perfusion, die MR Gewebediffusion oder die MR Spektroskopie [16, 89, 90]. Momentan ist die CT das hauptsächlich verwendete bildgebende Verfahren in der Onkologie, die Untersuchung auf Therapieansprechen mit inbegriffen. Jedoch gibt eine konventionelle CT-Untersuchung Informationen über die Gewebefunktion nicht ausreichend wieder. Die ergänzende VPCT-Untersuchung kann bei der üblichen Bewertung des Therapieansprechens helfen, zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden; VPCT Parameter wie BF, BV und K^{trans} finden zunehmend als Surrogat-Marker für die Tumorbiologie Anwendung [91-93].

Der direkte und quantitative Vergleich der VPCT mit anderen bildgebenden Verfahren war nicht Ziel dieser Studie. Es ist trotzdem angebracht, die Ergebnisse dieser Studien in Kontext zu den alternativen Verfahren zu setzen. Die dynamische kontrastmittelgestützte MRT ermöglicht ebenfalls das Berechnen des Verhältnisses von Kontrastmittelaufnahme und Wash-out. Da bei dieser Methode die Signalveränderung nicht direkt proportional zur Aufnahme des KM ist, erschwert dies die Berechnung der Perfusionsparameter [83]. Im Vergleich dazu ist die Dichtemessung mit dem CT (in HU) direkt proportional zur Menge des KM [83] und ermöglicht somit die Berechnung absoluter Perfusionsparameter. Zum aktuellen Zeitpunkt scheint es noch keine MRT Analysemethode zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Lymphomen während der Therapie zu geben, welche mit der der VPCT vergleichbar

ist. Jedoch zeigte sich, dass bei mediastinalen Lymphomen die Aufnahme von Gadolinium, einem MRT-Kontrastmittel, nach Therapie bei Respondern vermindert ist, jedoch nicht bei Non-Respondern [85]. Weitere bildgebende Verfahren wie beispielsweise die diffusions-gewichtete MRT, zeigten gute vorläufige Ergebnisse bei der Klassifikation sowie der Therapieantwort unterschiedlicher Lymphomentitäten [94, 95]. Diese Verfahren sollten in weiteren Studien validiert werden.

Die Bewertung des Metabolismus der Lymphome mittels FDG-PET hat sich mittlerweile etabliert [4, 12, 13]. Diese Technik hat aber ihre Grenzen, die berücksichtigt werden müssen. Zijlstra et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse eine Sensitivität von 72% (95%-Konfidenzintervall von 61%-82%) und eine Spezifität von 100% (95%-Konfidenzintervall von 97%-100%) für das Erkennen von Residuen nach Ersttherapie bei NHL mittels FDG-PET. Zusätzlich wurde darin auch eine Sensitivität von 84% (95%-Konfidenzintervall von 71%-92%) und eine Spezifität von 90% (95%-Konfidenzintervall von 84%-94%) bei HL [16] angegeben. Bei Zijlstra et al. wie auch bei der Metaanalyse von Terasawa et al [14] variierte der positive prädiktive Wert stark (60%-100% und 13%-100%). Der negative prädiktive Wert schien jedoch bei beiden Metaanalysen sehr zuverlässig zu sein (84%-100% und 71%-100%). Bei DLBCL konnte bei angewandter CHOP-Therapie das FDG-PET erfolgreich zur Interim-Untersuchung angewendet werden [95, 96]. Dies scheint jedoch nicht für den zusätzlichen Einsatz von Rituximab (R-CHOP Therapie) zu gelten. Dies berichteten mehrere Studien über die Interim-Untersuchung mittels FDG-PET/CT, welche keine Vorhersage über das klinische Ergebnis der mit R-CHOP behandelten DLBCL-Patienten machen konnten [97, 98]. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die entzündliche Reaktion des Tumorgewebes auf die monoklonalen Antikörper (Rituximab) sein. Diese entzündliche Reaktion lässt sich auf die antikörper-vermittelte Zytotoxizität und Aktivierung des Komplementsystems zurückführen. Bei der ersten Studie erhielt die weit überwiegende Mehrheit der DLBCL-Patienten Rituximab, siehe Tabelle 9. Deshalb müssen die oben genannten Faktoren auch bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien berücksichtigt werden. Dennoch bieten die funktionellen bildgebenden Verfahren bei der Darstellung von Metabolismus und Perfusion

verschiedener Lymphomentitäten die Möglichkeit, das Therapieansprechen zu kategorisieren.

In dieser Studie wurden zur Größenbestimmung der Lymphome, auch während der Therapie, die Cheson-Kriterien angewendet, welche bisher den Goldstandard darstellen. Die erste Studie dieser Arbeit konnte zeigen, dass mittels der VPCT, verglichen zu den Cheson-Kriterien, eine genaue Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern durchgeführt werden kann. Bei dem Patientenkollektiv dieser Interim-Studie lag die Sensitivität für die Bestimmung der Non-Responder mittels VPCT bei 100%. Patienten, die anhand der Cheson-Kriterien und aktueller Leitlinien als Non-Responder während Behandlung klassifiziert wurden, erhielten daraufhin eine intensiviertere Therapie. Daher kann kein adäquater Vergleich der Perfusionsveränderung von der Interim zur End-of-Treatment gezogen werden. Aus diesem Grunde erlaubt das Studiendesign keine Überprüfung auf Überlegenheit der VPCT gegenüber der Größenmessung. Zusätzlich gab es bei den Non-Respondern keine Unstimmigkeit zwischen VPCT und der Größenveränderung. Allerdings zeigten alle fünf Patienten mit SD zum Zeitpunkt der Interim-Untersuchung bei den darauf folgenden CT-Messungen entweder einen Rückgang durch zusätzliche Chemotherapie (n=4) oder eine weitere Progression (n=1), was retrospektiv auf einen noch aktiven Tumor bei der Interim-Untersuchung hinweist – dies war durch die VPCT-Messung erkannt worden. Diese Resultate zeigen uns eine hohe Evidenz bei der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern über Perfusionsparameter die bei der zusätzlichen funktionellen Bildgebung erhoben werden können. Dies könnte speziell bei den Patienten, die durch Messung der Größenveränderung als SD klassifiziert wurden, erkennen helfen, ob ein noch aktiver Tumorrest vorhanden ist. Zusätzlich könnte es besonders bei indolenten Lymphomen helfen, welche regelmäßig eine variable FDG-Aufnahme haben und somit das FDG-PET keine eindeutigen Ergebnisse liefert. Diese Ergebnisse sollten als Grundstein für weitere Forschung und Studien gesehen werden.

Das Ziel der zweiten Teilstudie war es, herauszufinden ob die Anwendung einer CT-Perfusionsmessung zusätzlich zum konventionellen CT-Protokoll die Genauigkeit der Erfassung residueller Lymphom-Massen am Ende der Behandlung erhöhen kann.

Dadurch kann eine Hauptlimitation, die mit der alleinigen Nutzung von morphologischen CT-Messungen verbunden ist, überwunden werden. Ähnlich zu vorherigen Studien, welche die FDG-PET zur Messung von residuellen Lymphom-Massen am Ende der Behandlung sowie zur Vorhersage von frühen Rezidiven nutzten, wurde angenommen, dass perfusionsbasierte Messungen dieser Lymphom-Massen ähnlich wertvolle Hinweise liefern können [99, 100].

Durch die Analyse der ersten Subgruppe an Patienten, welche eine VPCT-Messung zur Baseline sowie zum Ende der Behandlung erhielten, konnte gezeigt werden, dass signifikante Veränderungen in der Lymphomgröße zwischen den beiden Messzeitpunkten mit einer signifikanten Reduktion von BF, BV und K^{trans} einhergingen. Das Therapieansprechen konnte bei Respondern mittels der drei Messungen (Lymphomgröße, BV und K^{trans}) erkannt werden. Jedoch zeigte sich bei der Betrachtung von Non-Respondern, dass Veränderungen in der Lymphomgröße allein irreführend sein konnten und eine potentielle Gefahr für falsch-positive Ergebnisse darstellten. Getrennte Analysen der Perfusionsparameter, jeweils für aggressive und indolente Lymphomentitäten in dieser Subgruppe, zeigten signifikante Unterschiede für alle Parameter bei den aggressiven Subtypen, während für indolente Subtypen nur Lymphomgröße und K^{trans} signifikant wurden.

Diese Ergebnisse könnten auf ein erhöhtes Antwortverhalten aggressiver Tumore hindeuten, was möglicherweise auf ihre unterschiedlichen biologischen Charakteristiken sowie einer erhöhten Intensität der angewandten Therapie zurückzuführen sein könnte. Andererseits ist es auch so, dass das Therapieansprechen von indolenten Lymphomen häufig zeitlich begrenzt ist, da die Therapie meist auf eine Reduktion der Tumorlast abzielt. Allerdings ergab der Vergleich der jeweiligen Ratios keine signifikanten Unterschiede. Für Patienten, die eine VPCT zur Baseline sowie am Ende der Behandlung erhielten, zeigte sich, dass eine Vorhersage von Therapieversagen bzw. frühem Rezidiv am besten durch eine Größenreduktion von $<53\%$, einer BV-Reduktion $<15\%$ oder einer Reduktion von $K^{\text{trans}} <45\%$ vorhergesagt werden konnte. Bei den Patienten, die eine VPCT nur zum Ende der Behandlung erhielten, konnte beobachtet werden, dass eine signifikante Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern nur mit dem Parameter BF möglich war. Grundsätzlich ist zu

beobachten dass das Kernstück der hier gefundenen Ergebnisse in Einklang steht zu bereits publizierten Arbeiten, welche 18F-FDG-PET als Messmethode zum Ende der Behandlung nutzten. Hierbei wurden gepoolte Sensitivitäten und Spezifitäten der 18F-FDG-PET zur Erkennung von Residuen bei HL von 84% und 90% sowie Werte von 72% und 100% für NHL, berichtet [16]. Reinhardt und Kollegen berichteten Werte von 71,4% (Sensitivität), 94,5% (Spezifität), 83,3% (negativer prädiktiver Wert), 89,6% (positiver prädiktiver Wert) und 88,1% (Genauigkeit) [100]. Diese Autoren betonten, dass die FDG-PET eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten mit partieller Remission traf, welche eher in einer gewissen Zeit ein Rezidiv entwickeln oder aber eher in Remission verbleiben.

Interessanterweise beschäftigten sich wenige FDG-PET Studien mit dem Thema der begleitend auftretenden Tumorgrößenveränderungen bei Lymphompatienten während der Therapie. In einer Metaanalyse von Terasawa et al. zeigten die Werte von Sensitivität und Spezifität der FDG-PET bei der Evaluation von residuellen Tumormassen eine große Bandbreite von 43% bis zu 100% und 67% bis 100% für HL sowie 33% bis 87% und 75% bis 100% für aggressive B-NHL [14]. Es wurde angenommen, dass diese Ergebnisse möglicherweise auch durch eine große Heterogenität zwischen den Studien negativ beeinflusst wurden.

Insgesamt zeigte sich, dass die zur Baseline erhobenen Perfusionsparameter keine Vorhersagekraft in Bezug auf das längerfristige Ansprechen auf die Therapie hatten. Dies war unabhängig von der Aggressivität des Lymphom-Subtyps.

Zum aktuellen Wissensstand ist Teilstudie 2 die erste, welche Lymphom-Residuen und deren potentielle Rezidiv-Bildung zum Ende der Behandlung mittels VPCT erfasst. Diese Daten sind ermutigend in Bezug auf die ergänzende Nutzung von funktioneller, perfusionsbasierter Bildgebung im Vergleich zu rein morphologisch-basierter Informationsgewinnung im klinischen Setting.

Bezüglich der Limitationen dieser Studie sind verschiedene Faktoren zu nennen, welche hier angesprochen werden müssen. Um diese Ergebnisse zu erhärten, wäre die Erhebung von weiteren und größeren Patientenstichproben wünschenswert. Auch wäre es von Vorteil gewesen, wenn beide Teilstudien aus dem gleichen Patientenkollektiv bestanden hätten. Auf Grund der ethischen Einschränkungen wurden bei

Interim und End-of-Treatment keine histologischen Untersuchungen durchgeführt um den Krankheitsstatus zu verifizieren. Daher wurde das Therapieansprechen nur mittels klinischer und bildgebender Untersuchungen, nach den aktuellen Richtlinien ausgewertet. Es wäre sehr interessant, ob VPCT oder FDG-PET die falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnisse der jeweils anderen Methode selbst korrekt erkennen können. Dies war jedoch nicht das primäre Ziel dieser Studien. Zu dieser Fragestellung sollten prospektive Studien durchgeführt werden.

Darüber hinaus erlaubt das derzeitige VPCT-Protokoll keine sehr genaue Blutflussmessung bei der begrenzten zeitlichen Auflösung. Dies ergibt sich aus der nötigen Limitierung der Strahlenbelastung, welche bei allen Untersuchungen mit Röntgenstrahlung beachtet werden muss. Zusätzlich ist das Zeitintervall von einem Jahr zur Erhebung des Rezidiv-freien Überlebens relativ kurz, insbesondere in Bezug auf die weniger aggressiven Lymphomtypen. Des Weiteren lag der Fokus dieser Studie auf der Perfusionsmessung einer singulären Lymphom-Masse, dabei war die VPCT kombiniert mit einem Ganzkörper Kontrastmittel-CT Re-Staging. Dennoch waren Residuen zum Therapieende bei den meisten Patienten alleinstehend und entsprachen der Lokalisation des vorbestehenden Lymphomherdes. Daher scheint es keine Notwendigkeit für eine Ganzkörper-Perfusionsmessung zu geben, zusätzlich besitzt die Größen-basierte Evaluation entsprechend den Cheson-Kriterien bekanntermaßen einen hohen prädiktiven Wert [100].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Chemotherapie-induzierten Perfusionsveränderungen von Baseline zu Interim bei DLBCL, FL und HL anhand einer VPCT erkannt werden können und bei der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern helfen können. Zusätzlich scheint die VPCT-Messung eine adäquate Messmethode von Lymphomen zum Therapieende zu sein. Dabei hilft der Perfusionsgrad des Residuums abzuschätzen, welche Patienten ein Jahr nach Therapieende noch immer rezidiv-frei sind.

5 Zusammenfassung

Ziel vorliegender Arbeit war es, mittels VPCT bei DLBCL, FL und HL eine durch Chemotherapie induzierte Veränderung der Perfusionsparameter zwischen Baseline und Interim-Untersuchung zu erfassen. Zusätzlich sollte der diagnostische Nutzen der VPCT am Ende der Behandlung bezüglich des Therapieansprechens bei Lymphompatienten bewertet werden.

Diese Arbeit beinhaltet zwei Studien, welche aus einem unterschiedlichen, aber sich auch teilweise überschneidenden Patientenkollektiv bestehen. In Teilstudie 1 konnte bei 45 Patienten mit unbehandeltem DLBCL, FL oder HL eine VPCT des Tumorherdes vor Therapie und während Therapie durchgeführt werden. Dabei wurden die Werte für die Perfusionsparameter BF, BV und K^{trans} erfasst. Das Therapieansprechen wurde anhand der aktuellen Cheson-Kriterien in Komplet- oder Partialremission und stabile oder progrediente Erkrankung eingeteilt. Bei Teilstudie 2 wurden die gleichen Perfusionsparameter erfasst, dabei wurden aber Baseline und End-of-Treatment betrachtet. Eingeschlossen wurden hier 75 Patienten mit unterschiedlichen Lymphomen. Nur 50 dieser 75 Patienten hatten am Ende der Behandlung noch messbare Residuen. Von diesen 50 Patienten wurde jedoch nur bei 26 bereits eine Baseline-Untersuchung durchgeführt.

Im Rahmen der Studie 1, welche Daten für Patienten zu Beginn der Therapie (Baseline) mit Daten während der Therapie (Mid-Treatment) analysierte, zeigte sich im Mittel für alle drei Perfusionsparameter eine signifikante Verringerung der Werte. Eine Auswertung entsprechend einer Gruppierung von Responder vs. Non-Responder zeigte eine signifikant größere Reduktion aller drei Parameter für die Responder. Mittels einer Regressionsanalyse konnten keine weiteren Prädiktoren ermittelt werden, außer der Tumorgröße für die Veränderung des Parameters BV: Bei größeren Tumoren war die Verringerung von BV signifikant weniger ausgeprägt. Für den Datenabschnitt Baseline zu Mid-Treatment konnten außerdem spezifische Werte für die Pa-

parameter zur Identifizierung von Respondern zu Non-Respondern ermittelt werden (Sensitivität und Spezifität).

Im Rahmen der Studie 2 wurden Daten ausgewertet, welche zur Baseline sowie zum End-of-Treatment erhoben wurden. Auch über die Zeitspanne Baseline bis zum End-of-Treatment zeigte sich eine signifikante Reduktion aller drei Perfusionsparameter. Eine Auswertung entsprechend des Therapieansprechens ergab eine signifikant größere Reduktion für die Lymphomgröße, BF und K^{trans} für Responder im Vergleich zu Non-Respondern. Betrachtete man die Daten der VPCT, welche nur zum End-of-Treatment erhoben wurden isoliert, zeigte sich, dass auch nur über den Vergleich der End-of-Treatment Daten der drei Perfusionsparameter (BF, BV, K^{trans}) Responder von Non-Respondern unterschieden werden konnten. Über eine reine Analyse der Lymphomgröße war dies nicht möglich. Auch für den Datenabschnitt Baseline zu End-of-Treatment konnten spezifische Grenzwerte für die Parameter zur Identifizierung von Respondern zu Non-Respondern ermittelt werden (Sensitivität und Spezifität). Insgesamt zeigte sich jedoch, dass sich die Perfusionsdaten der Baseline-Messung nicht zur Vorhersage des progressionsfreien Überlebens heranziehen ließen.

Die Messung von Chemotherapie-induzierten Perfusionsveränderungen von Baseline zu Mid-Treatment bei DLBCL, FL und HL, können somit anhand einer VPCT erkannt werden und können bei der Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern helfen. Zusätzlich scheint die VPCT-Messung auch eine adäquate Messmethode von Lymphomen zum Therapieende zu sein. Dabei hilft der Perfusionsgrad des Residuums abzuschätzen, welche Patienten ein Jahr nach Therapieende noch immer rezidiv-frei sein werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Armitage, J.O. and D.D. Weisenburger, *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2780-95.
2. Hennessy, B.T., E.O. Hanrahan, and P.A. Daly, *Non-Hodgkin lymphoma: an update.* Lancet Oncol, 2004. **5**(6): p. 341-53.
3. Engert, A., et al., *Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.* N Engl J Med, 2010. **363**(7): p. 640-52.
4. Itti, E., et al., *Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy.* J Nucl Med, 2009. **50**(4): p. 527-33.
5. Haioun, C., et al., *[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome.* Blood, 2005. **106**(4): p. 1376-81.
6. Gallamini, A., et al., *Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study.* J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3746-52.
7. Hutchings, M., *How does PET/CT help in selecting therapy for patients with Hodgkin lymphoma?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 322-7.
8. Canellos, G.P., *Residual mass in lymphoma may not be residual disease.* J Clin Oncol, 1988. **6**(6): p. 931-3.
9. Martinez, C., et al., *Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of 61 patients from a single institution.* Leuk Lymphoma, 2007. **48**(10): p. 1968-75.

10. Molnar, Z., et al., *Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long term follow-up results.* Neoplasma, 2010. **57**(4): p. 349-54.
11. 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, 1999. **17**(4): p. 1244.
12. Zinzani, P.L., et al., *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma.* J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1781-7.
13. Noy, A., et al., *The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).* Ann Oncol, 2009. **20**(3): p. 508-12.
14. Terasawa, T., et al., *18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review.* J Nucl Med, 2008. **49**(1): p. 13-21.
15. Schaefer, N.G., et al., *Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed?* Radiology, 2007. **244**(1): p. 257-62.
16. Zijlstra, J.M., et al., *18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review.* Haematologica, 2006. **91**(4): p. 522-9.
17. Schoder, H., et al., *Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4643-51.
18. Jerusalem, G., et al., *Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL).* Ann Oncol, 2001. **12**(6): p. 825-30.
19. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma.* J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.

-
20. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
 21. Linch, D.C., et al., *Hodgkin-cell leukaemia of B-cell origin*. Lancet, 1985. **1**(8420): p. 78-80.
 22. Vardiman, J.W., *The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms*. Chem Biol Interact, 2010. **184**(1-2): p. 16-20.
 23. Halbsguth, T. *Klassifikation der Hodgkin-Lymphome*. [Website] 2013 23.02.2011 21.12.2013]; Available from: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/PathologieUndKlassifikation/Hodgkin.jsp>.
 24. Eichenauer, D.A., et al., *Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2011. **22 Suppl 6**: p. vi55-8.
 25. Petrausch, U., et al., *[After care in Hodgkin lymphoma]*. Praxis (Bern 1994), 2011. **100**(25): p. 1515-20; quiz 1521-2.
 26. Connors, J.M., *State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(26): p. 6400-8.
 27. Borchmann, P., D.A. Eichenauer, and A. Engert, *State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma*. Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(8): p. 450-9.
 28. Massini, G., D. Siemer, and S. Hohaus, *EBV in Hodgkin Lymphoma*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2009. **1**(2): p. e2009013.
 29. Kuppers, R., *The biology of Hodgkin's lymphoma*. Nat Rev Cancer, 2009. **9**(1): p. 15-27.
 30. Hjalgrim, H., *On the aetiology of Hodgkin lymphoma*. Dan Med J, 2012. **59**(7): p. B4485.
 31. Longo, D.L., *HARRISON'S Hematology and Oncology*. Vol. 17. 2010, New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
 32. Di Cesare, E., et al., *MRI characterization of residual mediastinal masses in Hodgkin's disease: long-term follow-up*. Magn Reson Imaging, 2004. **22**(1): p. 31-8.
-

-
33. Buchegger, F., et al., *Improving the chance of cure of follicular lymphoma by combining immunotherapy and radioimmunotherapy based on anti-CD20 antibodies?* Ann Oncol, 2013. **24**(7): p. 1948-9.
 34. Sternberg, C., *Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates.* Zeitschrift für Naturheilkunde, 1898. **19**.
 35. Stein, H., *[The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus].* Pathologe, 2000. **21**(2): p. 101-5.
 36. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group.* Blood, 1994. **84**(5): p. 1361-92.
 37. Maartense, E., et al., *Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age.* Cancer, 2000. **89**(12): p. 2667-76.
 38. Ghielmini, M., et al., *ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 561-76.
 39. Tilly, H., M. Dreyling, and E.G.W. Group, *Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v172-4.
 40. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2011. **22 Suppl 6**: p. vi59-63.
 41. Muller, A.M., et al., *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology.* Ann Hematol, 2005. **84**(1): p. 1-12.
 42. Liebowitz, D., *Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients.* N Engl J Med, 1998. **338**(20): p. 1413-21.

43. Chiu, B.C. and A. Blair, *Pesticides, chromosomal aberrations, and non-Hodgkin's lymphoma*. J Agromedicine, 2009. **14**(2): p. 250-5.
44. Zahm, S.H. and A. Blair, *Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer Res, 1992. **52**(19 Suppl): p. 5485s-5488s.
45. Cantor, K.P., et al., *Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota*. Cancer Res, 1992. **52**(9): p. 2447-55.
46. Naumann, U.K., L. Kaser, and W. Vetter, *[Malignant lymphomas/non-Hodgkin lymphomas. Chief symptoms: lymph node swelling, occasionally B-symptoms]*. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(42): p. 1611-8; quiz 1619-20.
47. Carbone, P.P., et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer Res, 1971. **31**(11): p. 1860-1.
48. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
49. Bierman, P.J., et al., *The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation*. Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1370-7.
50. Sehn, L.H., et al., *The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP*. Blood, 2007. **109**(5): p. 1857-61.
51. Nooka, A.K., et al., *Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices*. Ann Oncol, 2013. **24**(2): p. 441-8.
52. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
53. Engert, A., et al. *German Hodgkin Study Group - Therapie*. [Website] 2013 21.12.2013]; Available from: <http://www.ghsg.org/therapie>.
54. Kreissl, S. and P. Borchmann, *[Treatment of advanced Hodgkin lymphoma]*. Dtsch Med Wochenschr, 2013. **138**(23): p. 1212-4.

-
55. Behringer, K., et al., *Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials*. J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 231-9.
 56. Behringer, K., et al., *Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial*. Ann Oncol, 2012. **23**(7): p. 1818-25.
 57. Elbl, L., et al., *Evaluation of acute and early cardiotoxicity in survivors of Hodgkin's disease treated with ABVD or BEACOPP regimens*. J Chemother, 2006. **18**(2): p. 199-208.
 58. Eich, H.T., et al., *Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(27): p. 4199-206.
 59. Girinsky, T., et al., *Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines*. Radiother Oncol, 2006. **79**(3): p. 270-7.
 60. Rancea, M., et al., *Hodgkin's lymphoma in adults: diagnosis, treatment and follow-up*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(11): p. 177-83, 183e1-3.
 61. Shankland, K.R., J.O. Armitage, and B.W. Hancock, *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet, 2012. **380**(9844): p. 848-57.
 62. Swenson, W.T., et al., *Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 5019-26.
 63. Horning, S.J., *Follicular lymphoma, survival, and rituximab: is it time to declare victory?* J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4537-8.
 64. Keegan, T.H., et al., *Rituximab use and survival after diffuse large B-cell or follicular lymphoma: a population-based study*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(4): p. 743-51.
 65. Guo, Z., et al., *A clinical study of cytokine-induced killer cells for the treatment of refractory lymphoma*. Oncol Lett, 2011. **2**(3): p. 531-536.
 66. Witzig, T.E., *Moving radioimmunotherapy forward for follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(3): p. 294-6.
-

-
67. Jiang, H.J., et al., *Quantification of angiogenesis by CT perfusion imaging in liver tumor of rabbit*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009. **8**(2): p. 168-73.
 68. Padhani, A.R., D.M. Koh, and D.J. Collins, *Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions*. Radiology, 2011. **261**(3): p. 700-18.
 69. Wang, J., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI analysis of perfusion changes in advanced hepatocellular carcinoma treated with an antiangiogenic agent: a preliminary study*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(3): p. 713-9.
 70. Linder, C., *Perfusion und Flussextraktionsprodukt (K-trans) als mögliche Differenzierungsparameter bei unbehandelten follikulären und diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen unter Einsatz der Volumen-Perfusions-CT (VPCT) mit Versuch einer histopathologischen Erklärung*, in *Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. 2013, Eberhard Karls Universität zu Tübingen: Tübingen.
 71. Patlak, C.S., R.G. Blasberg, and J.D. Fenstermacher, *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data*. J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(1): p. 1-7.
 72. Miles, K.A., *Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol?* Br J Radiol, 2003. **76 Spec No 1**: p. S36-42.
 73. Kambadakone, A.R. and D.V. Sahani, *Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances*. Radiol Clin North Am, 2009. **47**(1): p. 161-78.
 74. Petralia, G., et al., *CT perfusion in solid-body tumours. Part I: Technical issues*. Radiol Med, 2010. **115**(6): p. 843-57.
 75. Lohela, M., et al., *VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis*. Curr Opin Cell Biol, 2009. **21**(2): p. 154-65.
 76. Veikkola, T. and K. Alitalo, *VEGFs, receptors and angiogenesis*. Semin Cancer Biol, 1999. **9**(3): p. 211-20.
 77. Ganjoo, K.N., et al., *Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis*. Leuk Lymphoma, 2006. **47**(6): p. 998-1005.

-
78. Spira, D., et al., *Perfusion and flow extraction product as potential discriminators in untreated follicular and diffuse large B cell lymphomas using volume perfusion CT with attempt at histopathologic explanation*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(6): p. 1239-46.
 79. Spira, D., et al., *Effect of scan time on perfusion and flow extraction product (K-trans) measurements in lung cancer using low-dose volume perfusion CT (VPCT)*. Acad Radiol, 2012. **19**(1): p. 78-83.
 80. Chandler, A., et al., *Validation of motion correction techniques for liver CT perfusion studies*. Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. e514-22.
 81. Baldi, P., et al., *Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview*. Bioinformatics, 2000. **16**(5): p. 412-24.
 82. Spira, D., et al., *Size and attenuation CT (SACT) of residual masses in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: more than a status quo?* Eur J Radiol, 2012. **81**(7): p. 1657-61.
 83. Smith, A.D., M.L. Lieber, and S.N. Shah, *Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(1): p. 157-65.
 84. Choi, H., et al., *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1753-9.
 85. Rahmouni, A., et al., *Mediastinal lymphoma: quantitative changes in gadolinium enhancement at MR imaging after treatment*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 621-8.
 86. Dupuis, J., et al., *Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS*. J Clin Oncol, 2012. **30**(35): p. 4317-22.

-
87. Mato, A.R., et al., *Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD*. *Cancer*, 2012. **118**(14): p. 3565-70.
 88. Tateishi, U., *PET/CT in malignant lymphoma: basic information, clinical application, and proposal*. *Int J Hematol*, 2013. **98**(4): p. 398-405.
 89. Jang, S.J., et al., *(11)C-methionine PET/CT and MRI of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma before and after high-dose methotrexate*. *Clin Nucl Med*, 2012. **37**(10): p. e241-4.
 90. 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*, 2008. **112**(10): p. 3989-94.
 91. Ng, C.S., et al., *Perfusion CT findings in patients with metastatic carcinoid tumors undergoing bevacizumab and interferon therapy*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. **196**(3): p. 569-76.
 92. Zhu, A.X., et al., *Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. *Oncologist*, 2008. **13**(2): p. 120-5.
 93. Sabir, A., et al., *Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(1): p. 133-9.
 94. Kwee, T.C., et al., *Complementary roles of whole-body diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET: the state of the art and potential applications*. *J Nucl Med*, 2010. **51**(10): p. 1549-58.
 95. Jerusalem, G., et al., *Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma*. *Haematologica*, 2000. **85**(6): p. 613-8.
 96. Spaepen, K., et al., *Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2002. **13**(9): p. 1356-63.
-

97. Pregno, P., et al., *Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP*. *Blood*, 2012. **119**(9): p. 2066-73.
98. Cox, M.C., et al., *Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy*. *Leuk Lymphoma*, 2012. **53**(2): p. 263-9.
99. Burton, C., P. Ell, and D. Linch, *The role of PET imaging in lymphoma*. *Br J Haematol*, 2004. **126**(6): p. 772-84.
100. Reinhardt, M.J., et al., *Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET?* *Ann Oncol*, 2005. **16**(9): p. 1524-9.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht HL	13
Tabelle 2: Übersicht B-Zell Lymphome.....	16
Tabelle 3: Ann-Arbor-Klassifikation	19
Tabelle 4: IPFPS Risikofaktoren.....	20
Tabelle 5: rIPI Risikofaktoren.....	21
Tabelle 6: FLIPI - Risikofaktoren	21
Tabelle 7: Cheson-Kriterien 2007	22
Tabelle 8: Therapie des HL Abhängigkeit des Ann-Arbor-Stadiums.....	23
Tabelle 9: Darstellung der Patientenmerkmale von Teilstichprobe 1	31
Tabelle 10: Darstellung der Patientenmerkmale von Teilstichprobe 2.....	33
Tabelle 11: Strahlenbelastung des VPCT in Abhängigkeit der Körperregion	35
Tabelle 12: Therapieansprechen während Therapie	38
Tabelle 13: Therapieinduzierte Veränderung der Perfusionsparameter während Therapie	39
Tabelle 14: Gruppenunterschiede von Respondern und Non-Respondern	40
Tabelle 15: Perfusionsveränderungen - Regressionsanalyse.....	41
Tabelle 16: Darstellung von Sensitivität und Spezifität	41
Tabelle 17: Mittelwerte, Standardabweichung und Ratios für Prä-Post Vergleich bei Respondern.....	43
Tabelle 18: Mittelwerte, Standardabweichung und Ratios für Prä-Post Vergleich bei Non-Respondern	43
Tabelle 19: Darstellung von Sensitivität und Spezifität	45
Tabelle 20: Mittelwerte von aggressiven und indolenten Lymphomen bei End-of- Treatment im Vergleich	47

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Studienpopulationen für Studie 1 und 2.....	30
Abbildung 2: Darstellung der Ratios von Lymphomgröße (size), BF, BV und k-trans für Responder und Non-Responder.....	44
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Verteilung des BF von Respondern und Non-Respondern bei End-of-Treatment	46
Abbildung 4: Darstellung der Absolutwerte für Responder und Non-Responder für Lymphomgröße, BF, BV und K^{trans} bei End-of-Treatment.....	47

9 Veröffentlichungen

Spira, D., Grünwald, L., Vogel, W., Sauter, A., Spira, S. M., Claussen, C. D., Horger, M. (2014). *Midtreatment evaluation of lymphoma response to chemotherapy by volume perfusion computed tomography*. J Comput Assist Tomogr, 38(1), 123-130. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182a90ee7

Syha, R., Grünwald, L., Horger, T., Spira, D., Ketelsen, D., Vogel, W., Claussen, C. D., Horger, M. (2014). *Assessment of the nature of residual masses at end of treatment in lymphoma patients using volume perfusion computed tomography*. Eur Radiol, 24(3), 770-779. doi: 10.1007/s00330-013-3077-6

10 Erklärung zum Eigenanteil

Leonard Grünwald:	Daten-Akquisition, Literatur-Recherche, Auswertung und Statistik, Editing, Bildmaterial, Co-Autor
Daniel Spira	Daten-Akquisition, Studiendesign und Konzept, Literatur-Recherche, Auswertung & Statistik, Editing, Bildmaterial, Verfassung
Roland Syha	Daten-Akquisition, Studiendesign und Konzept, Literatur-Recherche, Auswertung & Statistik, Editing, Bildmaterial, Verfassung
Marius Horger	Daten-Akquisition, Studiendesign und Konzept, Literatur-Recherche, Editing, Bildmaterial, inhaltliche Vervollständigung
Dominik Ketelsen	Daten-Akquisition und Patienten-Rekrutierung, Literatur-Recherche, Editing, inhaltliche Vervollständigung
Wichard Vogel	Daten-Akquisition und Patienten-Rekrutierung, Literatur-Recherche, Editing, inhaltliche Vervollständigung
Alexander Walter Sauter	Daten-Akquisition und Patienten-Rekrutierung, Literatur-Recherche, Editing, inhaltliche Vervollständigung
Sven Michael Spira	Auswertung & Statistik, Editing, inhaltliche Vervollständigung
Thomas Horger	Auswertung & Statistik, Editing, inhaltliche Vervollständigung
Claus Detlef Claussen	Studiendesign und Konzept, Editing, inhaltliche Vervollständigung

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Besonders herzlich danke ich Herrn Dr. med. Daniel Spira, für eine intensive und unermüdliche Betreuung. Er war stets ein überaus kompetenter und hilfsbereiter Ansprechpartner für mich.

Herrn Dr. med. Roland Syha danke ich sehr für die Betreuung des zweiten Studienabschnittes und für sein zusätzliches Engagement bei meinem Promotionsthema.

Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, die maßgeblich zum Gelingen unserer Studie beigetragen haben.

Mein Dank gebührt allen Patienten dieser Studie.

Großer Dank gilt auch meinen vier sehr guten Freunden, Maurice Jordan, Florian Schimmele, Tobias Marx und Marcel Kopp. Diese Gruppe wuchs während des Studiums immer näher zusammen und half mir in allen Situationen das Studium zu meistern.

Danken möchte ich natürlich auch meiner lieben Ehefrau, Dipl. psych. Julia Grünwald, die mir jederzeit bei statistischen Fragen hilfreich zur Seite stand und mich in meinem Studium mit all ihrer Kraft liebevoll unterstützte.

Herzlicher Dank gebührt meinen Eltern, die mir mein Studium der Medizin ermöglichten, mich über das ganze Studium hinweg auf allen Ebenen intensiv unterstützten. Vielen Dank für eure bedingungslose und unendliche Unterstützung.