

Aus der  
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**CT-Texturanalyse zur Beurteilung des  
Therapieansprechens im Zwischen-Staging bei  
Patienten mit Hodgkin-Lymphom: ein Vergleich mit  
FDG-PET Evaluation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Wanek, Larissa**

**2023**

Dekan: Professor Dr.rer.nat. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr.med. Marius S. Horger

2. Berichterstatter: Professorin Dr.med. Annette Erika Staebler

Tag der Disputation 13.07.2023

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Krankheitsbild .....	1
1.2	Histopathologische Einteilung .....	3
1.3	Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....	4
1.4	Radiologische Diagnostik mittels Röntgen-, CT- und 18F-FDG PET/ CT-Untersuchung .....	5
1.5	Therapie.....	8
1.5.1	Systemische Therapie .....	9
1.5.2	Radiotherapie .....	10
1.5.3	Rezidivtherapie und Prognose .....	11
1.6	Texturanalyse .....	12
1.6.1	Einsatzmöglichkeiten der Texturanalyse anhand von Bildbio- markern.....	12
1.6.2	Methodik.....	14
1.7	Zielsetzung.....	16
2	Material und Methoden .....	17
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv .....	17
2.2	CT-Auswertungsprotokoll .....	19
2.3	18F-FDG-PET/CT Bilddaten .....	20
2.4	Messmethode CT-Texturanalyse und Texturparameter .....	21
2.5	18F-FDG-PET/CT Bildanalyse .....	28
2.6	Statistische Auswertung .....	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs und der durchgeführten Therapien .....	30

3.2	Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung.....	33
3.3	Unterschiede der Texturparameter bei HL-Patienten zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging .....	35
3.4	Unterschiede in CT-Texturparametern zwischen Patienten mit Komplettremission und Teilremission unter Therapie .....	38
3.5	CT-Texturparameteranalyse zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging bei Patienten mit KR und PR zum Zeitpunkt des Therapieendes....	41
3.6	Unterschiede der CT-Texturparameter zwischen den histologischen Subtypen des HL.....	45
4	Diskussion .....	46
4.1	Veränderungen der einzelnen CTTA-Parameter im Patientenkollektiv mit HL im Vergleich vor und nach standardisierter Therapie.....	46
4.2	Vergleich der HL-Patienten mit KR und PR in der 18F-FDG-PET/CT und Klassifizierung nach den Lugano-Kriterien.....	50
4.3	Unterschiede des Therapieansprechens der einzelnen Subtypen mit einhergehenden Veränderungen der TAP .....	51
4.4	Vergleichbarkeit und klinische Anwendbarkeit der Texturanalyse in der Medizin.....	52
5	Zusammenfassung .....	55
6	Literaturverzeichnis.....	57
7	Tabellenverzeichnis .....	65
8	Abbildungsverzeichnis .....	66
9	Erklärung zum Eigenanteil .....	67
10	Veröffentlichung .....	68
11	Danksagung .....	69

## Abkürzungsverzeichnis

AUC-*Area Under Curve*

ABVD-Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbazin

AK-Antikörper

BEACOPP-Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin= Vincristin, Procarbazin, Prednison

COM-*Co-occurrence Matrix*

CTTA-Texturanalyse

CTx-Chemotherapie

DHAP-Dexamethason, hochdosiertes Ara C und Cisplatin

<sup>18</sup>F-FDG-<sup>18</sup>F-2-Desoxy-Fluor-Glukose

HDCT-Hochdosischemotherapie

HL-Hodgkin-Lymphom

HU-*Hounsfield Units*

IBM-Bildbiomarker

IF-*Involved Field Radiotherapie*

KM-Kontrastmittel

KR-Komplette Remission

LK-Lymphknoten

NGLDM-*Neighbouring Grey-Level Dependence Matrix*

NLPHL-Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom

NSCLC-*Non-Small-Cell Lung Carcinoma*=Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

PR-Partielle Remission

RF-Risikofaktoren

ROC-*Receiver Operating Characteristic* bzw. deutsch Operationscharakteristik  
eines Beobachters

RöTx-Röntgen Thorax

RTx-Radiotherapie

SD-Standardabweichung

TAP-Texturanalyseparameter

TKI-Thyrosin-Kinase-Inhibitor

# 1 Einleitung

Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems und werden unterteilt in HL-(Hodgkinlymphome) und Non-HL-Lymphome. Benannt ist das HL (auch Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose genannt) nach seinem Erstbeschreiber Sir Thomas Hodgkin. Es handelt sich um ein malignes B-Zelllymphom, welches vor allem zervikale und mediastinale Lymphknoten (LK) befällt (Herold, 2021).

## 1.1 Krankheitsbild

Die Inzidenz des HL beträgt weltweit 2-4 pro 100.000 Einwohner/Jahr (Senn, 2001, Sung et al., 2020). Das HL tritt in zwei Altersklassen gehäuft auf: zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und ab einem Alter von über 55 Jahren (München, 2021, Connors et al., 2020). Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Inzidenz zeigt sich, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Senn, 2001).

Bisher ist die Ätiologie noch unbekannt. Es werden aber verschiedene genetische und umweltbedingte Risikofaktoren, wie unter anderem das Epstein-Barr-Virus (Murray and Young, 2019) und eine familiäre Disposition (Goldin et al., 2004) als Auslöser diskutiert. Weitere wichtige Kofaktoren sind Alter, Geschlecht, Herkunft und sozioökonomischer Status (Chiu and Hou, 2015).

Symptome äußern sich beim HL meist unspezifisch in Form von B-Symptomatik (Trias aus: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und mit einer indolenten, derben, meist einseitigen Vergrößerung eines oder mehrerer LK mit einer Persistenz von mehr als vier Wochen. Davon liegen die befallenen LK zu:

- 90% supradiaphragmal (oberhalb des Zwerchfells) und
- Ca. 10% subdiaphragmal (inguinal, iliakal, mesenterial).

Hinzu kommen Allgemeinsymptome wie Juckreiz, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung, sowie eine generelle Infektanfälligkeit (Herold, 2021).



## 1.2 Histopathologische Einteilung

Die Unterscheidung des HLs von einem Non-HL wird anhand histologischer Merkmale in der LK-Biopsie getroffen. Dazu zählt zu 1% das Vorhandensein von mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen und/oder einkernigen Hodgkin-Zellen sowie zu 99% das Vorkommen von CD4-positiven Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Fibroblasten. Zudem sind beim nodulären lymphozytenprädominanten HL CD20-positive Lympho- und Histiozyten vorherrschend (Herold, 2021, GHSG, 2022).

Anhand der Rye-Klassifikation von 1996 unterscheidet man die histopathologischen Subtypen des HLs (Wöckel, 1980). Diese wurde 1999 durch die WHO durch einen weiteren Subtyp ergänzt. Die histopathologische Subtypisierung spielt eine entscheidende Rolle für die Prognose. In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Subtypen mit ihrer Häufigkeitsverteilung dargestellt und anhand ihres prognostischen Outcomes unter Therapie absteigend geordnet, wobei der nodulär-sklerosierende Typ die beste Prognose hat (Senn, 2001).

**Tabelle 1: Rye-Klassifikation von 1996 ergänzt durch die WHO von 1999**

<b>Rye-Klassifikation von 1996</b>	
<b>Subtypen</b>	Häufigkeitsverteilung in Prozent nach (Medeiros and Greiner, 1995)
Nodulär-sklerosierende Form (NS)	57,7%
Mischzelltyp (MC)	23,4%
Lymphozytenarme Form (LD)	3,8%
Lymphozytenreiche Form (LP)	6,0%
Nicht klassifizierbar	9,1%

<b>Erweiterte Klassifikation durch die WHO von 1999</b>	
Nodulär-lymphozytenprädominantes HL (NLPHL)=Paraganulom	5% (Hansmann and Willenbrock, 2002)

### 1.3 Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Die Ann-Arbor-Klassifikation dient der Einteilung der Patienten in die in Tabelle 2 dargestellten Stadien. Anhand dieser erfolgt die zusätzliche leitliniengerechte Untergliederung in ein: frühes, intermediäres und spätes Stadium (GHSG, 2022).

**Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation**

Modifiziert nach der S3-Leitlinie (S3-Leitlinien-Programm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF, 2020)

Stadium	Ausbreitung
<b>Stadium I</b>	<b>Lokaler Befall:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer Lymphknotenregion =I<sub>N</sub> <b>oder</b></li> <li>• Ein einziger lokalisierter extranodaler Befall (außerhalb des lymphatischen Systems) =I<sub>E</sub></li> </ul>
<b>Stadium II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Einseitiger Befall des Zwerchfells <b>oder</b></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ II<sub>N</sub> ≥2 Lymphknotenregionen</li> </ul> </li> <li>• Lokalisierter extranodaler Befall und Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite =II<sub>E</sub></li> </ul>
<b>Stadium III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Beidseitiger Befall des Zwerchfells</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ III<sub>N</sub> ≥2 Lymphknotenregionen</li> <li>○ III<sub>E</sub>: ein lokalisierter extranodaler Befall und Lymphknotenbefall</li> </ul> </li> </ul>
<b>Stadium IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Disseminierter Befall:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht lokalisierter oder diffuser Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall des lymphatischen Gewebes</li> </ul> </li> </ul>
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Keine</b> B-Symptomatik</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fieber &gt;38 °C und/oder</li> <li>○ Nachtschweiß und/oder</li> <li>○ Gewichtsverlust (&gt;10% in 6 Monaten)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Sonstiges:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=nodal (Befall des lymphatischen Systems)</li> <li>• E=extranodal (Gewebe außerhalb des lymphatischen Systems)</li> </ul>

## 1.4 Radiologische Diagnostik mittels Röntgen-, CT- und 18F-FDG PET/CT-Untersuchung

Die Diagnostik einschließlich des Stagings des HLs erfolgt anhand der S3-Leitlinie von (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft and AWMF, 2020). Im Folgenden wird nur auf die für die Arbeit relevanten diagnostischen Verfahren eingegangen.

Als Ausgangs-Staging sollte zuerst eine Standard Röntgen Thorax (RöTx) zur Detektion mediastinaler Tumore durchgeführt werden. Bei starkem Verdacht auf ein HL sowie bei Auffälligkeiten im RöTx wird laut (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF, 2020) die Durchführung eines Ganzkörper-CTs mit Kontrastmittel (KM), besser jedoch eine 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung (Bednaruk-Młyński et al., 2015, Hutchings et al., 2006, Hutchings et al., 2005) empfohlen. Hierbei stehen LK im Kopf-, Hals-, Thorax- und Abdominalbereich im Fokus. LK, die größer als 10mm in der Kurzachse und inguinale LK, die größer als 15mm in der Kurzachse messen, sollten als suspekt gewertet werden. Bei KM-Allergie oder Unverträglichkeit kann beispielsweise eine MRT zur Anwendung kommen (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft and AWMF, 2020).

Die Deauville-Kriterien sowie die Lugano-Klassifikation spielen bei der PET/CT-Bildgebung eine entscheidende Rolle (Cheson et al., 2014, Barrington et al., 2014). Die **Lugano-Klassifikation** enthält wichtige Punkte, welche zur Diagnostik bei HL und Non-HL Patienten eingesetzt werden. Der internationale Konsens beruht hierbei auf folgenden Punkten (Cheson et al., 2014):

- Erste Einschätzung: Diagnose, Erstuntersuchung des Patienten
- Initiales Staging: Bildgebung, Tumormasse, Milz-, Leber- und Knochenmarksbeteiligung
- Einteilung in die jeweilige Prognosegruppe
- Einschätzung des Therapieaussichten
- Nachkontrolle.

Die **Deauville-Klassifikation** ist, wie in Tabelle 3 dargestellt, ein international anerkanntes System bestehend aus 5 Punkten sowie Teil der Lugano-Klassifikation, welches die Anreicherung des 18F-FDG bei HL und Non-HL im 18F-FDG-PET/CT beschreibt (Barrington et al., 2014, Barrington et al., 2010, Follows et al., 2014).

Vor allem nach einer Therapie kann die Restaktivität mit Hilfe der 18F-FDG-PET/CT Untersuchung und der Deauville-Klassifikation bestimmt, sowie eine Komplettremission bestätigt werden (Mokry et al., 2020). Dies kommt in der vorliegenden Studie zum Tragen.

### **Tabelle 3: Deauville-Klassifikation**

Modifizierung nach (Mokry et al., 2020, Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF, 2020).

<b>Score</b>	<b>Anreicherung des Gewebes im 18F-FDG-PET/CT</b>	<b>Bewertung</b>
<b>Score 1</b>	Keine 18F-FDG Aufnahme des Gewebes im Vergleich zum Hintergrund/zum umgebenden Gewebe	Negativer Befund Kein aktives Tumorgewebe
<b>Score 2</b>	Aufnahme $\leq$ Mediastinum	
<b>Score 3</b>	Aufnahme $>$ Mediastinum aber $\leq$ als Leber	Entscheidung anhand des klinischen Kontextes: Positivbefund: Prognose bei Standardtherapie überdurchschnittlich gut
<b>Score 4</b>	Aufnahme ist an jeder Stelle moderat erhöht im Vergleich zur Leber	Positiver Befund Aktives Tumorgewebe
<b>Score 5</b>	Aufnahme ist an jeder Stelle stark erhöht im Vergleich zur Leber	
<b>Score X</b>	Aufnahme ist wahrscheinlich nicht als Lymphomgewebe zu werten	Wiederholung der Aufnahme möglich

Um das Therapieansprechen zu überprüfen wird in der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF, 2020) auf Grundlage von André et al., (2017) auch zum Zwischen-Staging eine 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung empfohlen, was allerdings aktuell noch keine Kassenleistung ist und deshalb nicht flächendeckend durchgeführt wird.

Zur Abklärung von suspekten extranodalen LK wird die Diagnostik mittels Sonographie oder einer MRT-Untersuchung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF, 2020).

## 1.5 Therapie

Der Therapieansatz ist unabhängig vom Stadium als kurativ zu sehen und erfolgt standardmäßig und leitliniengerecht anhand der Stadieneinteilung mittels Kombinationschemotherapie und additiver Radiotherapie (Blank et al., 2017). Tabelle 4 zeigt die leitliniengerechte Standardtherapie der einzelnen Tumorstadien.

**Tabelle 4: S3-leitliniengerechte Standardtherapie**

S3- Leitliniengerechte Standardtherapie nach den einzelnen Tumorstadien modifiziert nach (Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF, 2020)

Stadium		Standardtherapie
<b>Frühe (limitierte) Stadien</b>	IA-IIB ohne RF	2x ABVD+20 Gy IS-RT
<b>Intermediäre Stadien</b>	IA-II A mit RF IIB mit RF1)	<60 J.: 2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD + 30 Gy IS-RT >60 J.: 2x A(B)VD + 2x AVD + 30 Gy IS-RT
<b>Fortgeschrittene Stadien</b>	IIB mit RF 2) III + IV	<60 J.: 2x BEACOPP eskaliert dann Re-PET-CT <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn PET-neg.: 2x BEACOPP eskaliert (=4 total)</li> <li>• Wenn PET-pos.: 4x BEACOPP eskaliert (=6) +30 Gy RT</li> </ul> PET-pos. Restlymphom $\geq 1,5\text{cm } \emptyset$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;60 J.: 2x A(B)VD + 4-6 x AVD + 30 Gy RT PET-positivem Restlymphom</li> </ul>
<b>Therapie dies NLPHL:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stadium IA ohne RF:</b> Kurative Radiotherapie (30 Gy IS-RT)</li> <li>• <b>Alle anderen Stadien:</b> analog des klassischen HL, ggf. CD-20 AK-Therapie</li> </ul>		
RF=Risikofaktor; IS=involved site; RT=Radiotherapie		
1)Hohe BSG u./o. $\geq 3$ LK-Areale; 2) zusätzlich E- Befall u./o. großer Mediastinaltumor		
<b>ABVD-Schema:</b> Wiederholung Tag 29		
<b>BEACOPP-Schema</b> (eskaliert mit G-CSF ab Tag 8): Wiederholung Tag 22		

### 1.5.1 Systemische Therapie

Prinzipiell wird eine Kombinationschemotherapie über einen Zeitraum von zwei bis acht Monaten mit zusätzlich mindestens zwei konsolidierenden Zyklen angewandt.

Wie in Tabelle 4 aufgeführt, werden beim HL vor allem zwei Standardtherapien eingesetzt. Dazu gehört das:

- **ABVD-Schema:** Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbazin, sowie das
- **BEACOPP-Schema:** Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin=Vincristin, Procarbazin und Prednison.

Nach der aktuellen S3-Leitlinie (2020), sowie basierend auf einer Studie von Behringer et al. (2015) wird das Schema ABVD bei Erstdiagnose als Standardtherapie für frühe Stadien IA-IIIB ohne Risikofaktoren (RF) eingesetzt. Im Intermediären Stadium findet ABVD additiv zum BEACOPP Anwendung (von Tresckow et al., 2012). Auch im intermediären und fortgeschrittenen Stadium IA-IIIB mit RF wird das ABVD bei Patienten nach dem 60. Lebensjahr zusätzlich in der abgewandelten AVD-Form empfohlen (Skoetz et al., 2017). Eingesetzt wird ABVD über zwei Zyklen (Engert et al., 2007).

Das BEACOPP-Schema ist Teil der S3-leitliniengerechten Therapie, welches vor allem im Intermediären und Fortgeschrittenen (IIIB mit RF, III oder IV) Stadium zum Tragen kommt (von Tresckow et al., 2012). Während im Intermediären Stadium zwei Zyklen in Kombination mit dem ABVD-Schema empfohlen werden, wird im fortgeschrittenen Stadium auf eine verstärkte Therapie mit sechs bis acht Zyklen BEACOPP gesetzt (Borchmann et al., 2011).

Bisher noch nicht standardmäßig eingesetzt wird das BrECADD-Schema (Brentuximab, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin, Dacarbazin, Dexamethason), welches vor allem bei HL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium erforscht wird. Es beinhaltet Brentuximab einen CD30-Antikörper (AK).

Dadurch, dass Bleomycin und Vincristin fehlen, weist die Chemotherapie eine geringere Toxizität auf und hat das Potenzial das BEACOPP-Schema zukünftig zu ersetzen (Eichenauer et al., 2017).

Vor allem bei nicht vollständiger Remission nach der Standard-Radio-Chemotherapie, zur Verhinderung eines Rezidivs oder bei einem refraktären HL, wird zukünftig die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern eine größere Rolle spielen (Borchmann et al., 2005, Ramos et al., 2020).

### **1.5.2 Radiotherapie**

Bei allen Stadien, wie aus Tabelle 4 hervorgeht, sollte zur Konsolidierung eine *involved site* Radiotherapie an die Chemotherapie angeschlossen werden (Specht et al., 2014). Eine alleinige Bestrahlungstherapie wird nicht empfohlen (Specht et al., 1998). Bei frühen Stadien sind 20 Gy ausreichend (Sasse et al., 2012, Engert et al., 2010). Im Intermediären Stadium sollten an vier Zyklen ABVD-Schema eine konsolidierende Radiotherapie mit 30 Gy angeschlossen werden (Eich et al., 2010). Bei einem fortgeschrittenen Stadium sollte nach 2 Zyklen BEACOPP eine PET/CT-Untersuchung erfolgen. Findet sich in dieser Bildgebung keine vollständige Remission, wird empfohlen vier weitere Zyklen BEACOPP anzuschließen (Borchmann et al., 2017). Wird am Ende der Chemotherapie noch Restgewebe in der PET/CT gefunden, so empfehlen Borchmann et al., (2011) und Engert et al., (2012) eine anschließende Strahlentherapie mit 30 Gy (Brincker and Bentzen, 1994).



### 1.5.3 Rezidivtherapie und Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Erstmanifestation über alle Stadien hinweg bei ca. 95%. Rezidive, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, treten bei ungefähr 20% der Patienten nach Standardtherapie auf. Frührezidive werden Rezidive ab 3 Monaten, Spätrezidive nach einem Jahr bezeichnet. Des Weiteren entsteht therapiebedingt ein erhöhtes Risiko für Sekundärneoplasien, wie beispielsweise Mammakarzinome, Schilddrüsenkarzinome, sowie akute myeloische Leukämien und NHL. Zu den häufigsten Todesursachen des HLs zählen: therapierefraktäre Rezidive mit 50%, Sekundärneoplasien mit 30%, Infektionen mit 10% und strahleninduzierte kardiopulmonale Spätschäden mit 10% (Herold, 2021).

Im Rahmen der Diagnosestellung einer HL-Erkrankung wird laut Leitlinienprogramm Onkologie (2020) bisher immer noch eine Biopsie als Goldstandard vorausgesetzt. Ähnliche Studien, wie die hier Vorliegende, befassen sich schon seit längerer Zeit damit, ohne operative Eingriffe auszukommen. Im Folgenden wird die Texturanalyse vorgestellt. Hierbei handelt es sich um eine Methode, mit welcher anhand von CT- oder MRT-Bildgebung Informationen gewonnen werden können, die möglicherweise in Zukunft operative Eingriffe oder Biopsien ersetzen und als Hilfsmittel zur besseren Therapieeinstellung herangezogen werden könnte.

## **1.6 Texturanalyse**

Die Texturanalyse zählt zur Radiomik. Diese Wissenschaft vereint radiologische Untersuchungsmethoden, mathematische Modellierungen und maschinelles Lernen. Der Focus liegt hierbei auf der Generierung von Bildbiomarkern (IBMs=Image Biomarker), worunter auch Texturparameter fallen. Diese Parameter charakterisieren verschiedene pathologische Veränderungen und werden auf Grundlage der Analyse digitaler Bildtexturen von einer Computersoftware berechnet (Litvin et al., 2021).

### **1.6.1 Einsatzmöglichkeiten der Texturanalyse anhand von Bildbiomarkern**

Bildbiomarker weisen einen prognostischen und einen prädiktiven Wert auf. Aus diesem Grund ermöglichen sie die nicht-invasive Charakterisierung von Tumorphänotypen. Bei einer Vielzahl von Tumoren gibt es quantifizierbare Texturunterschiede zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen, die im Allgemeinen mit einer erhöhten Heterogenität der bösartigen Läsionen einhergehen. Außerdem können Texturmerkmale, die aus Bildern von CT, MRT oder PET/CT-Untersuchungen gewonnen wurden, sowohl zur prä- als auch zur posttherapeutischen Bewertung des Ansprechens auf eine Chemo- und Strahlentherapie herangezogen werden (Mirestean et al., 2019).

CTTA (CT-Texturanalyse) wurde bereits bei einer Vielzahl von Krebsarten angewandt und zeigte in verschiedenen Studien vielversprechend Ergebnisse. Einige wissenschaftliche Studien demonstrierten bei Lungenkrebs, Darmkrebs, sowie Speiseröhrenkrebs, dass eine Veränderung von CTTA-Parametern einen Hinweis auf ein Therapieansprechen und die Prognose des jeweiligen Tumors geben können (Ganeshan et al., 2012, Ng et al., 2013a, Yip et al., 2014).

Darüber hinaus gibt es immer mehr Daten, die zeigen, dass die CTTA für eine Vielzahl von nicht-onkologischen Anwendungen nützlich sein kann. Darunter zählen zum Beispiel auch die Bewertung und Quantifizierung einer Leberinsuffizienz oder einer interstitiellen Lungenentzündung (Park et al., 2011, Simpson et al., 2015).

## 1.6.2 Methodik

Das zugrunde liegende Konzept der Generierung von Texturanalysewerten dient der objektiven und quantitativen Bewertung der Tumorheterogenität. Dies wird durch eine Analyse der Verteilung und der Verhältnisse der Pixel- (zweidimensional) oder Voxel- (dreidimensional) Graustufen im Bild erreicht (Ganeshan and Miles, 2013). Zur Anwendung kommen verschiedene Methoden, welche im Folgenden aufgelistet sind:

- **Statistische Methoden:** Hierbei wird die Verteilung und Verhältnisse der Grauwerte im Bild durch Berechnung von Histogrammen und Texturmatrizen beschrieben (Haralick et al., 1973, Tang, 1998).
- **Modellbasierte Methoden:** Diese beruhen auf komplexen mathematischen Modellen, welche mit verschiedenen Algorithmen berechnet werden (Buczowski et al., 1998, Nayak et al., 2017).
- **Transformationsbasierte Methoden:** Sie analysieren die Textur in einem bestimmten Frequenz- oder Skalenbereich unter Anwendung von Fourier-Transformation, Walvet-Gabor-Filter und Laplace-Gauß-Filter. Diese erlauben die Transformation des gesamten Bildes, woraus sich statistische Merkmale auf einem multiskaligen Ansatz ergeben (Davnall et al., 2012).

Am häufigsten werden statistische Verfahren, wie auch bei der hier vorliegenden Studie, angewandt. Es kommen entweder kommerziell erhältlichen oder eigenen Softwaretools zum Einsatz, um das Verhältnis der Graustufenwerte im Bild zu beschreiben (Lubner et al., 2017).

Für die Durchführung von CTTA ist eine Nachbearbeitungssoftware erforderlich. Diese Software kann entweder kommerziell erhältlich oder eine Eigenentwicklung sein. Sie kann retrospektiv, wie in dem vorliegenden Fall, an Bildern durchgeführt werden, die in der gleichen Phase der Kontrastverstärkung mit ähnlicher Technik aufgenommen wurden.

Die CTTA kann entweder an Einzelschnitten (z.B. der größten Querschnittsfläche) oder an volumetrischen Datensätzen durchgeführt werden, um die Heterogenität des Tumors zu beurteilen (Ng et al., 2013b). Optional können die Bilder gefiltert werden. Es gibt eine Vielzahl von Bildfiltermethoden. Ein Laplace-Gauß-Filter, welcher die Intensitätsmuster der Bildpixel verändert und die Extraktion spezifischer Strukturen entsprechend der Breite des Filters ermöglicht, wird häufig verwendet. Niedrige Filterwerte entsprechen feinen Texturmerkmalen, während höhere Filterwerte mittlere oder grobe Texturmerkmale hervorheben. Darüber hinaus dient dieser Filterschritt der Entfernung von Rauschartefakten, wobei es sich um Strukturen handeln kann, die nicht im Fokus des zu untersuchenden Gewebes liegen (Davnall et al., 2012).

Mittels Texturanalysesoftware errechnen sich daraus verschiedene Texturparameterwerte. Diese werden nach erster, zweiter oder höherer Ordnung eingeteilt. Im folgenden Material und Methodenteil, werden die für die Arbeit relevanten Parameter im Detail beschrieben.

## 1.7 Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Arbeit liegt darin zu analysieren, ob sich in der Computertomographie mit Kontrastmittelgabe unter Anwendung der Texturanalyse signifikante Veränderungen der einzelnen Texturparameter in einem Patientenkollektiv mit HL im Vergleich vor und nach standardisierter Therapie ergeben. Des Weiteren soll erörtert werden, ob sich Unterschiede beim Therapieansprechen der einzelnen Subtypen des HL ergeben.

Als Untersuchungsinstrument dient die Texturanalyse in der S3-leitliniengerechten Computertomographie mit Kontrastmittelgabe bei HL.

Des Weiteren soll der prognostische Wert dieser CT-Texturanalyse bei HL-Patienten analysiert werden. Der Fokus liegt hierbei auf der Korrelation zwischen den Ergebnissen und dem Outcome der Patienten.

Außerdem soll analysiert werden, ob eine 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung Vorteile im Vergleich zur konventionellen CT-Bildgebung bietet.

## 2 Material und Methoden

Die hier vorliegende retrospektive Studie, welche die Erhebung und Auswertung der kontrastmittelverstärkten CT- und der 18-FDG-PET/CT-Datensätze enthält, wurde mit Hilfe der Datenbank des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Tübingen erstellt. Es handelt sich um eine monozentrische Datenanalyse. Registriert ist die Studie bei der Ethikkommission der Universität Tübingen unter folgender Ethiknummer 467/2018BO.

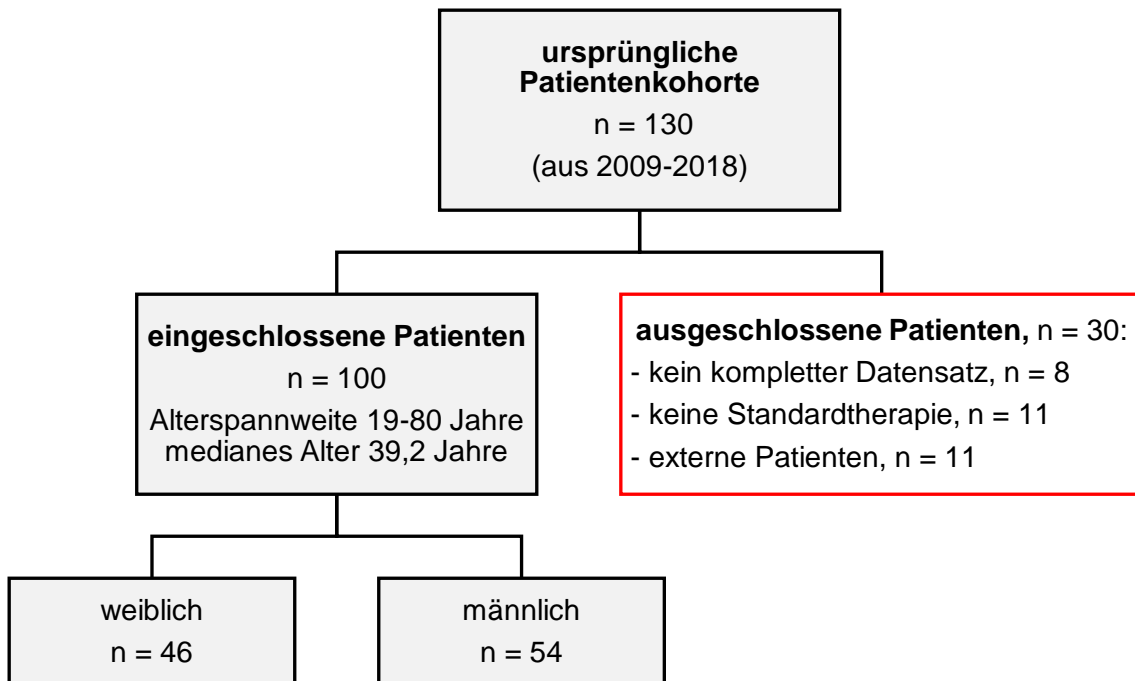
### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 100 Patienten (Abbildung 1), die im Mittel 39,2 Jahre alt sind und eine Altersspannweite von 19 bis 80 Jahren aufweisen. Davon sind 46 Patienten weiblich und 54 männlich. Das Bildmaterial aller eingeschlossenen Patienten wurde im Zeitraum zwischen 01/2009 bis 02/2018 recherchiert. Die Patienten des Kollektivs erfüllen folgende Einschlusskriterien:

- Das HL wurden bei den Patienten des Kollektivs S3-leitliniengerecht anhand kontrastmittelverstärkter CT diagnostiziert und anschließend mittels standardisierter Therapie behandelt.
- Die CT- oder PET/CT-Untersuchung vor und unter Therapie hat *in domo* stattgefunden, oder wurde extern unter denselben Bedingungen erstellt.
- Vor und während der Therapie muss das Lymphknotenareal ausreichend groß sein, um die Messung mittels Texturanalyse durchführen zu können.

Zu Beginn wurden, wie aus Abbildung 1 ersichtlich, 30 Patienten von ursprünglich 130 Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Davon wurde bei 8 Patienten im weiteren Verlauf keine CT oder PET/CT-Untersuchung *in domo* durchgeführt (kein kompletter Datensatz). Des Weiteren wurden 11 Patienten nicht S3-leitliniengerecht therapiert (keine Standardtherapie) und 11 Patienten brachten bildgebendes Material von Extern mit, welches nicht unter denselben Bedingungen oder mittels derselben Geräte erhoben wurde.



**Abbildung 1 Studienpopulation**

Modifizierte Darstellung aus Reinert et al., (2020).

Außerdem wurde bei einem Teil der Patienten (n=33), bei welchen eine 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde, zusätzlich eine retrospektive Auswertung im Zeitraum zwischen 01/2009 und 01/2018 gemacht. Die einzelnen HL-Stadien wurden mittels der Ann-Arbor-Klassifikationen beschrieben.



## 2.2 CT-Auswertungsprotokoll

Die CT-Aufnahmen wurden mittels 128 slice MDCT-Scanner (SOMATOM Definition AS+, SOMATOM Definition Flash oder SOMATOM Biograph 128 PET/CT Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) durchgeführt. Die Untersuchung fand in Rückenlage statt.

Das Untersuchungsprotokoll beinhaltet eine Intravenöse Applikation von 120ml ionisiertem und iodiertem Kontrastmittel (370mg/ml Iopromid [Ultravist, Bayer Vital, Leverkusen, Germany]). Die Injektion wurde mit einer Geschwindigkeit von 2,5ml/s appliziert. Anschließend wurde mit 50ml NaCl in derselben Geschwindigkeit nachgespült. Die Kontrastmittelapplikation wurde über eine Zweikopf-Pumpapplikator (Stellant, Medtron, Saarbruecken, Germany) gesteuert.

Die Thorax- und Halsaufnahmen wurden 30s, die Abdominal- und Beckenaufnahmen 70s nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels gemacht. Zu den Scanparameter zählen die 0,6mm Einblendung (Schichtkollimation), die 0,5s Wechselzeit und die 0,6mm Abstufungen. Die Bilder wurden jeweils mit 120kV im Hals-, Thorax- und Abdominalbereich generiert. Die Röhrenstromstärke wurde auf 180mA für den Hals-, 100mA für den Brust- und 200-250mA für den Abdominalbereich eingestellt.

### 2.3 18F-FDG-PET/CT Bilddaten

Alle Patienten durften vier Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen und trinken. Der Blutzuckerwert wurde gemessen und durfte vor der Injektion von 18F-2-Desoxy-Fluor-Glukose (18F-FDG) nicht über 140mg/l liegen. Die Patienten erhielten 3MBq/kg Körpergewicht 18F-FDG intravenös und wurden 60 Minuten nach der Injektion des Tracers untersucht. Bei dem Untersuchungsgerät handelt es sich um einen integrierten PET/CT-Scanner (Biograph 16 Siemens Medical Solutions). Dieser besteht aus einem ultraschnellen CT-Scanner mit einem 16-reihigen Multischichtdetektorsystem sowie einem PET/CT-Scanner, welcher mit einem Vollring-Lutetium- Oxyorthosilicate System (LSO) und einer Kristallgröße von 4x4mm<sup>2</sup> ausgestattet ist. Die Messdaten wurden für 6 bis 8 Lagepositionen, von der Schädelbasis bis zum Oberschenkel, erhoben. Jede Körperregion wurden für drei Minuten gescannt, was bei einem Ganzkörper PET/CT-Untersuchung zu einer Gesamtuntersuchungszeit von 18-24 Minuten führt. Die CT-Bilder wurden genutzt, um die Abschwächung in der PET/CT-Bildgebung zu korrigieren. Die PET/CT-Bilder wurden mittels eines sich wiederholenden Algorithmus rekonstruiert.

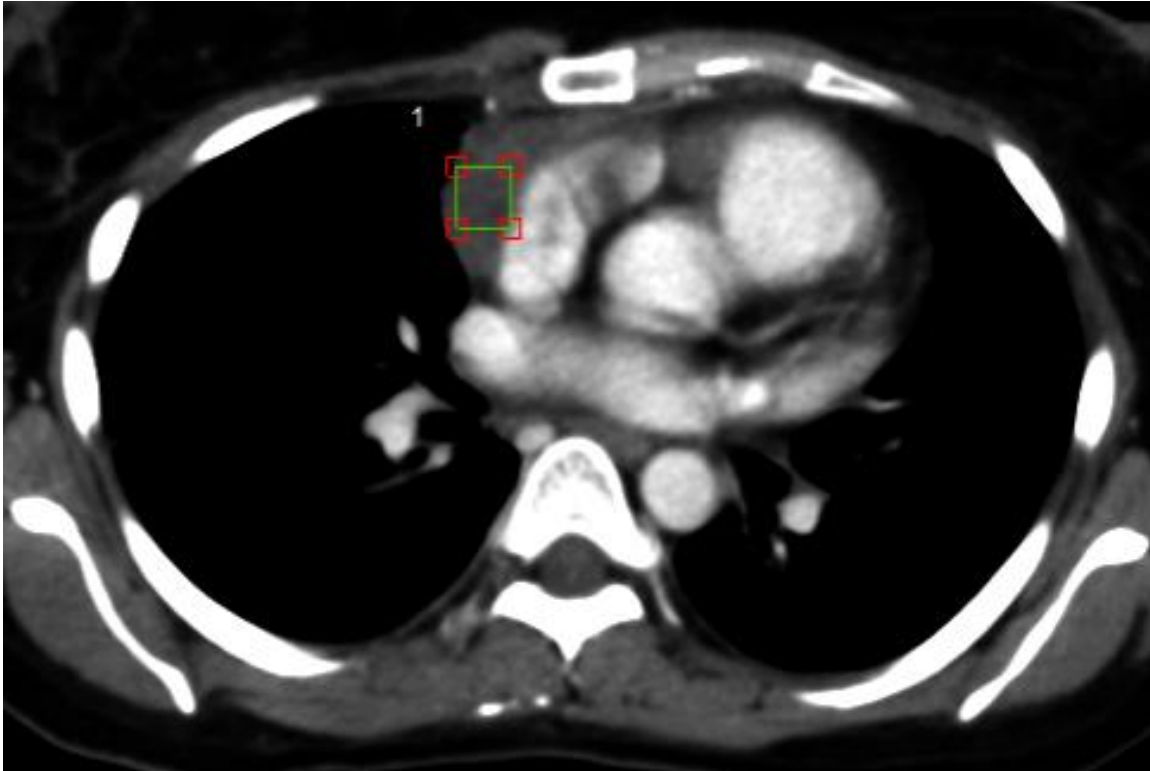
## 2.4 Messmethode CT-Texturanalyse und Texturparameter

Für die Datenerhebung mittels CT-Texturanalyse (CTTA) wurde die Prototypsoftware (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) genutzt. Die Schichtdicke der Bildausschnitte betrug 1mm. Mit Hilfe der Software ist es möglich in den vorliegenden CT-Bildern möglichst große befallenen Lymphknoten mediastinal oder cervical aufzusuchen und eine dreidimensionale Markierung in das betroffene Areal einzuzeichnen. Dieser Bildausschnitt wird beispielhaft in Abbildung 2 vor Therapie und Abbildung 3 unter Therapie beim selben Patienten dargestellt. Jedem einzelnen Voxel dieses Volumenausschnitts wird anschließend ein Texturwert zugeordnet, was als Berechnungsgrundlage für jeden Texturparameter dient. Auf diese Weise entsteht daraus ein Texturbild. Bei dem verwendeten Programm kommen zusätzlich Bildfilter zum Einsatz, um gezielt Charakteristika, wie unterschiedliche Größe und Intensitätsabweichungen, zu selektieren.



### **Abbildung 2: Markierter Lymphomherd zum Ausgangs-Staging**

Manuell eingezeichnetes Feld (grünes Quadrat) in einen mediastinalen Lymphomherd mittels Texturanalysesoftware vor Beginn der Therapie aus Reinert et al., (2020).



### Abbildung 3: Markierter Lymphomherd zum Zwischen-Staging

Manuell eingezeichnetes Feld (grünes Quadrat) in einen mediastinalen Lymphomherd unter Therapie aus Reinert et al., (2020)

Wie im Paper von Lubner et al., (2017) erläutert untergliedern sich die einzelnen Texturparameter die folgenden drei Unterparameter: *Mean*, *Entropy* und *Uniformity*. Diese werden durch das Programm automatisch berechnet. *Mean* ist in diesem Zusammenhang der berechnete Mittelwert der einzelnen Voxel-Texturwerte. *Entropy* ist ein Maß für den Unregelmäßigkeit des Parameters. *Uniformity* ist ein Maß dafür, wie homogen die Graustufenwerte der einzelnen Voxel des jeweiligen Bildausschnitts sind. Je höher der *Uniformity*-Wert, desto höher die Homogenität des Bildausschnitts.

Zusätzlich kommt ein Laplace-Gauß-Filter zum Einsatz. Dieser hat eine gewisse Bandbreite, in der er filtert. Hierbei werden drei Filtertypen unterschieden: *Fine*- (stärkster Filter), *Medium*- (mittelgradiger Filter) und *Coarse*-Filter (grober Filter).

Tabelle 5 und 6 zeigen beispielhaft eine Messung der *Heterogeneity* beim selben Patienten im Ausgangs-Staging (Tabelle 5) und im Zwischen-Staging (Tabelle 6) und belegen, wie sich die Werte für *Mean*, *Entropy* und *Uniformity* in den einzelnen Filtertypen verhalten.

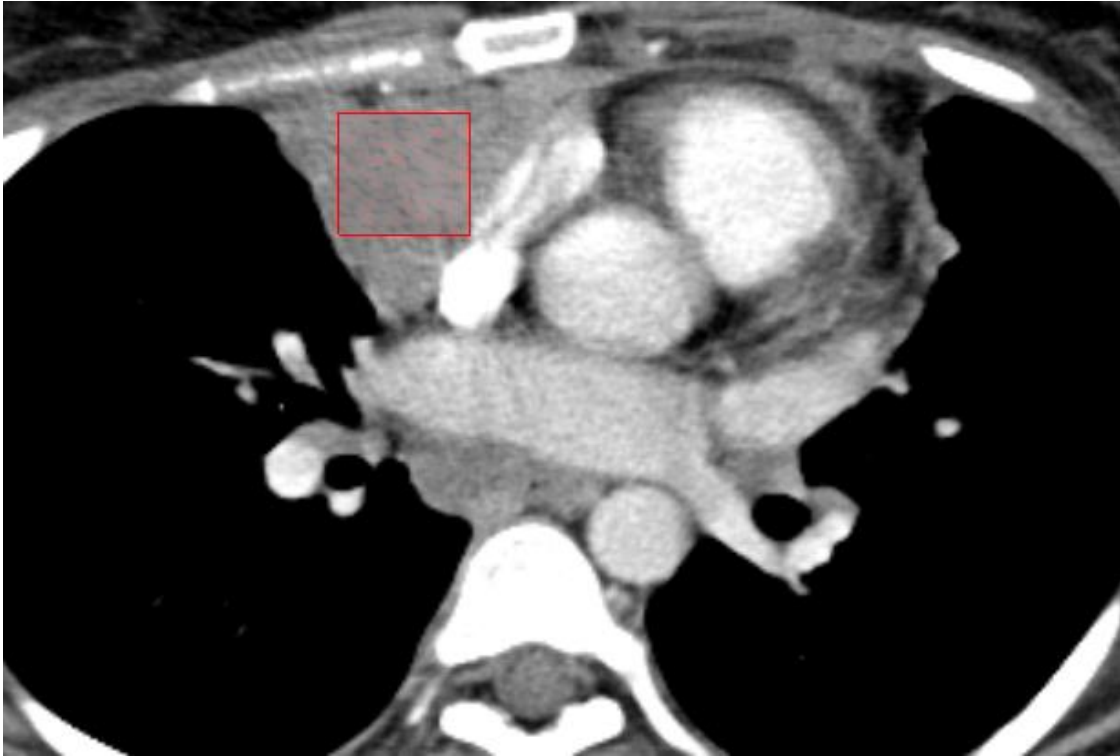
**Tabelle 5: Unterschiedliche Filtersettings im Ausgangs-Staging am Beispiel der *Heterogeneity*.**

<b>Filtertyp</b>	<b>Mean</b>	<b>Entropy</b>	<b>Uniformity</b>
<b>Fine</b>	0,030	7,169	0,008
<b>Medium</b>	0,013	7,079	0,009
<b>Coarse</b>	0,016	7,481	0,006

**Tabelle 6: Unterschiedliche Filtersettings im Zwischen-Staging am Beispiel der *Heterogeneity***

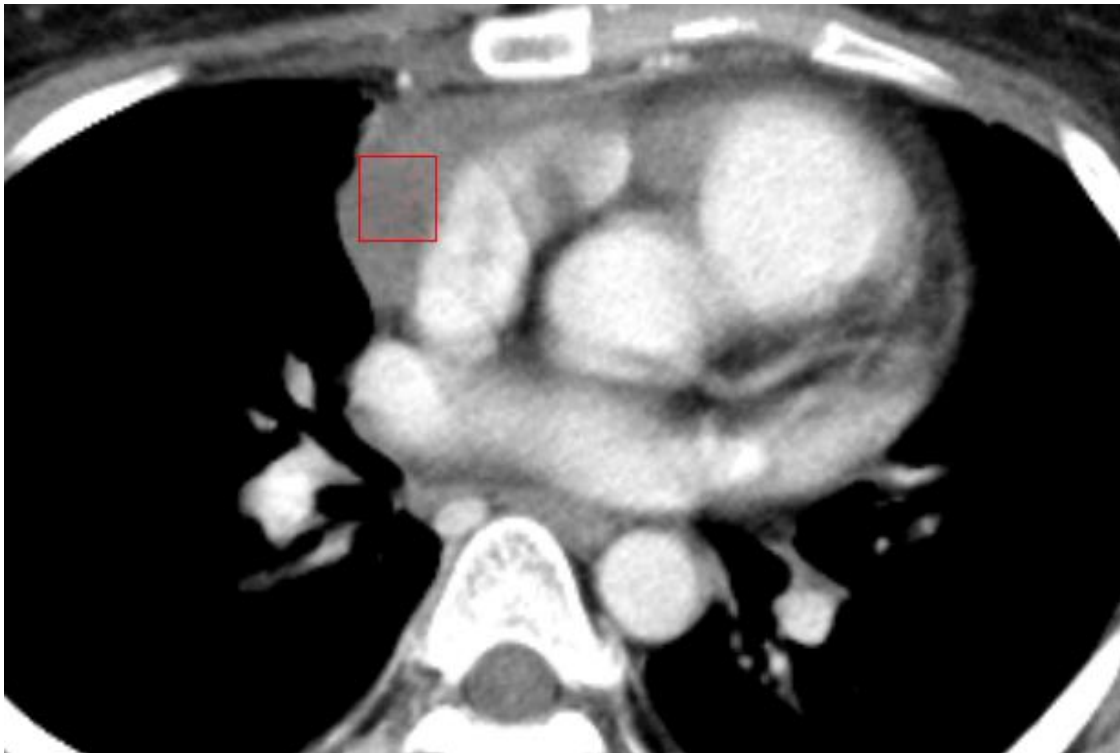
<b>Filtertyp</b>	<b>Mean</b>	<b>Entropy</b>	<b>Uniformity</b>
<b>Fine</b>	0,159	6,899	0,009
<b>Medium</b>	0,013	6,615	0,013
<b>Coarse</b>	0,028	6,845	0,011

Diese Filtertypen unterscheiden sich dahingehend, dass sie Rauschartefakte unterschiedlich stark herausfiltern. Dadurch können beispielsweise Messungen in der Nähe von arteriellen und venösen Gefäßen unterdrückt werden. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die Quantifizierung der Gewebetextur. Entsprechend zu jedem Texturwert wird grafisch für jeden bestimmten Parameter je nach dessen Ausprägung ein entsprechendes Bild kreiert. Die folgende Abbildung 4 zeigt zum Zeitpunkt des Ausgangs-Stagings, Abbildung 5 zum Zeitpunkt des Zwischen-Stagings graphisch am Beispiel des Texturparameters *Intensity*, das Verteilungsmuster der einzelnen Bildpunkte im *Fine*-Filter.



**Abbildung 4: Ausprägung der *Intensity* im Ausgangs-Staging**

Graphische Darstellung der *Intensity* im *Fine-Filter* in Form roter Bildpunkte zum Zeitpunkt des Ausgangs-Staging aus Reinert et al., (2020).



**Abbildung 5: Ausprägung der *Intensity* im Zwischen-Staging**

Graphische Darstellung der Ausprägung am Beispiel der *Intensity* im *Fine-Filter* in Form roter Bildpunkte aus Reinert et al., (2020).

Die Ergebnisse und der daraus resultierenden Berechnungen beziehen sich im Folgenden immer auf den *Fine*-Filter.

Die Berechnung beruht auf den gemessenen dreidimensionalen Voxeln und ihrer Umgebung. Die Ergebnisse der Berechnung werden als Voxel Texturwert für jeden Parameter und den entsprechenden Filtertyp auf dem Computer abgespeichert (siehe Tabelle 5 und 6). Das Prozedere wird für jeden Voxel des Würfels wiederholt. Die einzelnen Texturparameter, wie beispielsweise *Heterogeneity*, *Entropy (co-occurrence matrix)* werden durch eine spezifische Berechnung der Statistik-Software generiert. Innerhalb der Parameter unterscheidet man:

- Texturparameter erster statistischer Ordnung, wie *Heterogeneity*, *Intensity*, *Average*, *Deviation* und *Skewness*,
- Texturparameter zweiter statistischer Ordnung, wie *Entropy co-occurrence matrix*, sowie
- Texturparameter höherer Ordnung, wie *Contrast neighborhood* und *grey-tone difference matrix (NGTDM)*.

Texturparameter erster Ordnung beschreiben die Verteilung und die Häufigkeit der Graustufenintensitäten einzelner Voxel eines Histogramms. Dabei wird unter anderem die Hauptintensität (*Mean Intensity*) der Voxel mit der zugehörigen Standardabweichung (*Standard Deviation*), sowie der Mittelwert (*Mean*) bestimmt. Des Weiteren wird ein Schwellenwert und die *Entropy* (= ein Maß für die Unordnung der Bildpunkte) berechnet. Zusätzlich werden Werte für die Asymmetrie (*Skewness*) ermittelt, welche beschreiben, ob die meisten Bildpunkte einen Wert über, unter oder gleich Null haben (Schiefe der Gaußschen Kurve nach links oder rechts). Ein weiterer Wert ist die Spitzheit bzw. Flachheit (*Kurtosis*), welche beschreibt, ob die Werte in der gaußschen Verteilung eher hoch sind (spitze Kurve) oder eher niedrig (flache Kurve) sind. Bei dieser Histogrammanalyse wird die Lage, sowie die räumliche Beziehung der Grauwerte der Voxel nicht berücksichtigt (Lubner et al., 2017).

Texturparameter zweiter Ordnung berücksichtigen die räumliche Beziehung von Pixeln/Voxeln und können auf einer *Graylevel-Co-Occurrence-Matrix (GLCM)*, (Haralick et al., 1973), basieren. Die *GLCM*-Funktionen charakterisieren die Textur eines Bildes. Hierbei wird berechnet, wie oft Voxelpaare mit bestimmten Werten in einem Bildausschnitt auftreten und ob sie in einer bestimmten räumlichen Beziehung zueinanderstehen. Daraus wird eine *GLCM* erstellt und anschließend die Parameter in einer statistischen Berechnung aus dieser Matrix extrahieren (Nanni et al., 2013). Zu Parametern zweiter Ordnung zählen unter anderem die *Entropie of Co-Occurrence-Matrix*, *Energy*, *Homogeneity*, *Dissimilarity* und *Correlation*, wobei nur *Entropy (COM)* bei uns zur Anwendung kommt.

In Tabelle 7 sind die einzelnen Parameter, die in dieser Arbeit berechnet wurden, zusammengestellt.

**Tabelle 7 Beschreibung der Texturparameter erster, zweiter und höherer Ordnung modifiziert nach Reinert et al., (2020).**

---

**Texturparameter erster Ordnung:**

---

<b>Texturparameter:</b>	<b>Beschreibung des Parameters:</b>
<i>Heterogeneity</i>	Beschreibt die Verteilung der Graustufen der Voxel. Durch den Laplace-Gauß-Filters können umgebende Strukturen abgegrenzt werden.
<i>Intensity</i>	Entspricht dem Voxel-Wert des korrespondierenden Bild-Voxels (Texturintensität)
<i>Average</i>	Geräuschunabhängige Voxel-Intensität
<i>Deviation</i>	Korrelation mit der lokalen Spannweite der Bild-Voxel-Werten
<i>Skewness</i>	Asymmetrie/Schiefe der Grauton-Werten in der Umgebung

---

**Texturparameter zweiter Ordnung:**

---

<i>Entropy of Co-Occurrence matrix (COM)</i>	Beschreibt den Informationsgehalt für das gemeinsame Auftreten von zwei benachbarten Grauwerten (bzw. Der Informationswert für eine zufällige Intensitätsverteilung zweier benachbarter Voxel)
--	--

---



---

**Texturparameter höherer Ordnung:**

---

**Number Nonuniformity (NGLDM)** Berechnet sich aus dem Quotienten des Quadrats der Summe der benachbarten graustufenabhängigen Rasterpunkte und der Summe aller Rasterpunkte

---

**Entropy (NGLDM)** Berücksichtigt benachbarte graustufenabhängige Rasterpunkte als Variablen mit einer zugrundeliegenden Verteilung. Beispielsweise haben Bilder mit einer bestimmten Regelmäßigkeit einen niedrigen Informationsgehalt an graustufenabhängigen Rasterpunkten.

---

**Contrast (NGLDM)** Beschreibt die Korrelation der Unterschiede zwischen benachbarten Voxel und mittels Verteilung einzelner Voxel die Korrelation der gesamten benachbarten Voxel bezogen auf einen bestimmten aktuellen Voxel. Der Texturwert für diesen betrachteten Voxel wird berechnet anhand folgender Formel:

Texturwert (aktueller Voxel) = Verteilung (benachbarter Voxel) x Differenz (Grauwert des Nachbarvoxels–Grauwert des betrachteten Voxels)

---

## 2.5 18F-FDG-PET/CT Bildanalyse

Die PET/CT-Bilder werden routinemäßig von zwei erfahrenen Radiologen beurteilt. Die Beurteilung erfolgt auf Grundlage der etablierten Deauville-Klassifikation und der entsprechenden Diagnosekriterien. In unserem Patientenkollektiv von insgesamt 100 Patienten erhielten folgende Patienten zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten eine 18F-FDG-PET/CT Bildanalyse:

- Ausgangs-Staging: 33 Patienten
- Zwischen-Staging: 64 Patienten
- Abschluss-Staging: 53 Patienten, diese wurden zudem zur vergleichenden Kontrastmittelverstärkten CT herangezogen und statistisch separat analysiert.
- Folgeuntersuchung ein Jahr nach Abschluss-Staging: 72 Patienten *in domo*. 14 dieser 72 Patienten bekamen eine 18F-FDG-PET/CT. Bei 58 Patienten wurde eine CT-Untersuchung zum Screening durchgeführt.

In der Regel erfolgte ein Zwischen-Staging nach 2-4 Zyklen Chemotherapie, das Abschluss-Staging nach Beendigung der stadienabhängigen S3-leitliniengerechten Therapie.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung wurde mit der SPSS-Version 25 (IBM Corporation, Armonk, North Castle, NY) gemacht.

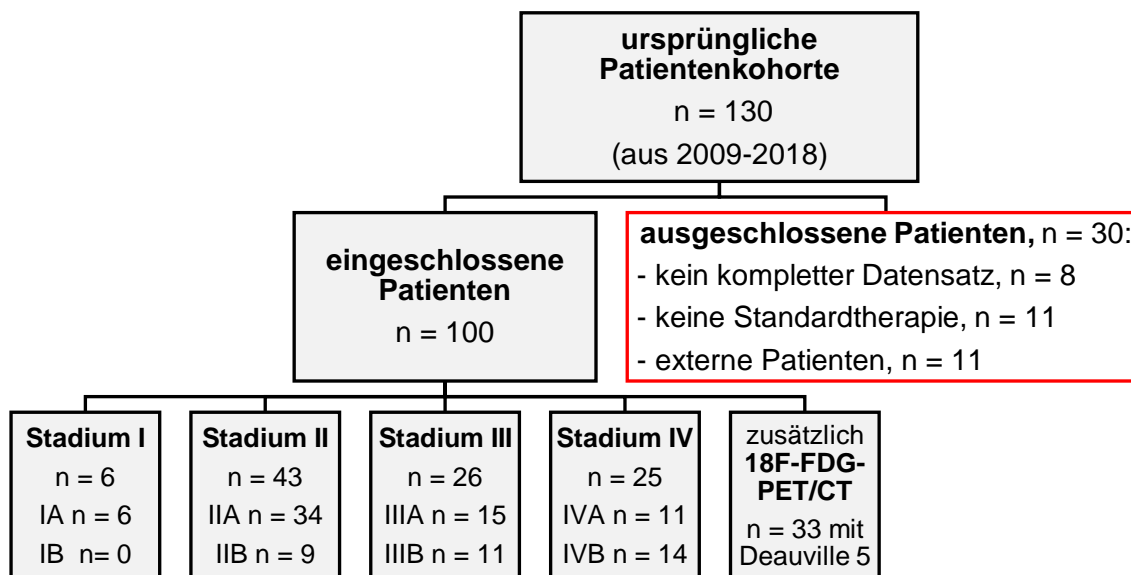
Alle Intensitätsparameter wurden mittels Kolmogorow-Smirnov-Lilliefors-Tests auf Normalverteilung geprüft. Zudem konnten durch diesen Test Zufallsfehler ausgeschlossen werden. Anschließend wurden die Mittelwerte und deren dazugehörigen Standardabweichung berechnet.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test fand bei unabhängigen Stichproben, wie unserer Anwendung, um das Ausgangs-Staging mit dem Zwischen-Staging zu vergleichen. Anschließend erfolgte die Testung auf Signifikanz durch den Posthoc-Test Bonferroni, da dieser bei dem vorhandenen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Gruppengrößen geeignet ist. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurde als signifikant erachtet. Zudem wurden die Sensitivität, die Spezifität und die *Area Under the Curve (AUC)* mit der dazugehörigen *Receiver-Operating-Characteristic- (ROC)* Kurve ermittelt. Die *ROC*-Kurve wurde generiert, indem Sensitivität und Spezifität an bestimmten *Cut-off*-Werten berechnet wurden. Die Auswahl des optimalen *Cut-Off*-Werts wurde manuell in der *ROC* bestimmt, indem der Punkt mit dem kleinsten Abstand zur Ecke links oben im Diagramm gemessen wurde. Dort besitzen Sensitivität und Spezifität jeweils den Wert 1. Die Konfidenzintervalle wurden mittels *Bootstrapping*-Methode bestimmt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und der durchgeführten Therapien

Insgesamt umfasst die Studie ein Patientenkollektiv von 100 Patienten (Abbildung 6). Patienten, die nicht mit dieser Methode messbar waren, wurden nicht ins Patientenkollektiv eingeschlossen. Gründe dafür, dass keine Messungen möglich waren, sind unter anderem, dass im Zwischen-Staging unter Therapie kein Lymphknotengewebe mehr sichtbar war, oder der Patient extern weiterbehandelt wurde und somit keine Vergleichs-CT oder PET/CT mehr zur Verfügung stand. Alle 100 Patienten wurden mittels Texturanalyse zu zwei Zeitpunkten, im Ausgangs- und im Verlauf der Therapie zum Zeitpunkt des Zwischen- und Abschluss-Stagings analysiert. Die verwendeten CT- und PET/CT-Aufnahmen wurden im Zeitraum von 11/2009 bis 01/2018 gemacht.



**Abbildung 6: Studienpopulation unterteilt in die unterschiedlichen Ann Arbor-Stadien**

Abbildung modifiziert nach Reinert et al., (2020).

Zum Ausgangs-Staging vor Therapie hatten 49 von 100 Patienten einen lokalisierten Befund im Stadium I oder II nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Davon befanden sich n=6 Patienten im Stadium IA, n=34 im Stadium IIA und n=9 im Stadium IIB. Bei 51 von 100 Patienten wurde ein höheres disseminiertes Stadium zwischen III und IV diagnostiziert. Darunter hatten n=15 das Stadium IIIA, n=11 Stadium IIIB, n=11 Stadium IVA und n=14 Stadium IVB.

Es kamen mehrere Standardchemotherapieverfahren zur Anwendung. Dabei wurden 44 Patienten nach dem BEACOPP-Protokoll (Bleomycin, Etoposide, Adriamycine®, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisolone), 31 Patienten nach dem ABVD-Protokoll (Adriamycine®, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine), 7 nach dem BrECADD-Protokoll (Brentuximab Vedotin, Etoposide), 1 Patient nach dem BEAM-Protokoll (BiCNU®, Etoposide, Ara-C, Melphalan), sowie bei 15 Patienten mit einer Kombination aus BEACOPP und ABVD therapiert. Zusätzlich zur Chemotherapie wurden 27 Patienten mit *Involved Field* (IF) Radiotherapie, ein Patient mit Rituximab und ein Patient mit Nivolumab behandelt.

Nach 2-4 Zyklen Chemotherapie wurde bei den Patienten jeweils das Zwischen-Staging und nach 4-8 Zyklen das Abschluss-Staging durchgeführt.

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Therapieschema in Abhängigkeit vom Tumorstadium der einzelnen Patienten nach Ann-Arbor.

**Tabelle 8 Zuordnung der HL-Patienten zum Therapieschema, abhängig vom Stadium des jeweiligen Patienten**

	<b>Stadien</b>	<b>Therapie- Schemata</b>
<b>Frühe (limitierte) Stadien</b>	I A–II B ohne RF	n=31 ABVD
<b>Intermediäre Stadien</b>	I A–II A mit RF II B mit RF (erhöhter BSG u./o. ≥ 3 LK-Areale)	n=15 BEACOPP + ABVD
<b>Fortgeschrittene Stadien</b>	II B mit RF (E-Befall u./o. großer Mediastinaltumor) – III-IV	n=44 BEACOPP n=7 BrECADD n=1 BAEM n=2 Rituximab/Nivolumab
<b>Zusätzlich Radiotherapie</b>	Alle Stadien	n=27

### **3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung**

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich erhielten 33 der 100 Patienten zusätzlich eine PET/CT. Diesen 33 Patienten wurde vor Beginn der Therapie ein Risikowert von 5 nach der Deauville-Klassifikation zugeordnet. Zum Zeitpunkt des Zwischen-Stagings wurde bei 51 von 64 PET/CT-Patienten unter Therapie eine partielle Remission (PR) des Tumors auf ein Niveau von 4 nach der Deauville-Klassifikation verzeichnet. Bei 13 von 64 Patienten wurde sogar eine Remission der Tumormasse auf einen Deauville-Wert von  $\leq 3$  erreicht, was einer kompletten Remission (KR) entspricht. Beim Abschluss-Staging hatten, 39 von 53 Patienten einen Wert  $\leq 3$  nach Deauville, während bei 14 von 53 Patienten immer noch ein Wert von 4 nach Deauville bestimmt wurde.

In den Verlaufsuntersuchungen (Rezidivkontrolle) bis zu einem Jahr nach erfolgreichem Abschluss-Staging, hatten 3 von 14 Patienten, die eine PET/CT *in domo* erhalten haben, ein frühes Lymphomrezidiv mit einem Wert von 5 nach der Deauville Klassifikation. 2 der 14 Patienten hatten ein Lymphomrezidiv mit einem Wert von 4 nach der Deauville Klassifikation. Die Patienten die eine CT (58 von 100) *in domo* oder eine externe CT (28 von 100) erhalten haben, hatten klinisch oder in der Bildgebung kein erkennbares Rezidiv. Nur einer der 3 Patienten mit einem Frührezidiv, hatte zum Zeitpunkt des Abschluss-Stagings noch perfundierte Lymphomareale in der CT-Untersuchung (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Anzahl der HL-Patienten zu den jeweiligen Stagingzeitpunkten und Einteilung nach der Deauville-Klassifikation**

Die Tabelle zeigt die Anzahl der HL-Patienten unterteilt nach CT- bzw. PET/CT-Untersuchungen zum Ausgangs-, Zwischen- und Abschluss-Staging, sowie der Rezidivkontrolle nach einem Jahr. Zusätzlich wird bei den HL-Patienten, die eine PET/CT bekommen haben nochmals anhand der Deauville-Klassifikation weiter untergliedert. Die Tabelle wurde nach Reinert et al., (2020) modifiziert.

	<b>Ausgangs-Staging</b>	<b>Zwischen-Staging</b>	<b>Abschluss-Staging</b>	<b>Rezidivkontrolle &lt; 1 Jahr</b>
<b>CT</b>	67	26	41	58
<b>PET/CT</b>	33	64	53	14
<b>Keine Bildgebung <i>in domo</i></b>	0	10	7	28
<b>Deauville =5</b>	33	0	0	3 (Frührezidiv)
<b>Deauville =4</b>	0	51	14	2
<b>Deauville ≤3</b>	0	13	39	9



### 3.3 Unterschiede der Texturparameter bei HL-Patienten zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging

Die CT-Texturparameter bei HL-Patienten zeigen signifikante Unterschiede zwischen Ausgangs- und Zwischen- Staging nach Anwendung des *Fine-Filters*. Diese sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Folgende Texturparameter erster Ordnung zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging:

Die *Entropy of Heterogeneity* weist mit einem gemittelten Texturparameterwert von  $7,0160 \pm 0,2718$  einen signifikanten Abfall zum Zwischen-Staging mit einem Wert von  $6,8994 \pm 0,3131$  ( $p=0,001$ ) auf. Zudem ist ein signifikanter Anstieg in der *Uniformity* ersichtlich (Ausgangs-Staging:  $0,0091 \pm 0,0018$ , Zwischen-Staging  $0,0100 \pm 0,0026$ ,  $p=0,001$ ). Beim *Mean of Intensity* lässt sich zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging ein signifikanter Abfall mit  $p < 0,001$  von  $67,8261 \pm 17,6469$  auf  $48,7431 \pm 15,8094$  beobachten. Ebenfalls einen signifikanten Abfall mit  $p < 0,001$  zeigt sich beim *Mean Average* (Ausgangs-Staging  $67,1579 \pm 16,3707$ , Zwischen-Staging  $48,7021 \pm 15,5182$ ). Auch die *Entropy of Average* lässt sich ein signifikanter Anstieg mit einem  $p$ -Wert von  $p < 0,001$  erkennen (Ausgangs-Staging  $3,9886 \pm 0,6730$ , Zwischen-Staging  $4,4605 \pm 0,7801$ ). Die *Uniformity of Average* hingegen zeigt einen signifikanten Abfall mit  $p=0,001$  von  $0,0820 \pm 0,0398$  im Ausgangs- auf  $0,0632 \pm 0,0394$  im Zwischen-Staging. Ein signifikanter Anstieg mit  $p=0,001$  ausgehend von  $13,6120 \pm 5,4213$  im Ausgangs- auf  $17,4393 \pm 9,2079$  im Zwischen-Staging lässt sich beim *Mean of Deviation* erkennen. Außerdem zeigt sich bei der *Entropy of Deviation* ein signifikanter Anstieg mit  $p < 0,001$  (Ausgangs-Staging:  $2,8754 \pm 0,8043$ , Zwischen-Staging  $3,6249 \pm 0,8877$ ). Hingegen zeigt die *Uniformity of Deviation* einen signifikanten Abfall von  $p < 0,001$  (Ausgangs-Staging:  $0,1868 \pm 0,0974$ , Zwischen-Staging:  $0,1199 \pm 0,0626$ ). Bei der *Skewness* sind zwei signifikante Werte zu verzeichnen.

Die *Entropy of Skewness* zeigt einen  $p$ -Wert von  $p < 0,001$  bei einem Abfall zwischen dem Ausgangs-Staging mit  $5,2115 \pm 0,5134$  und dem Zwischen-Staging mit  $4,8061 \pm 0,8638$ . Zuletzt ist bei der *Uniformity of Skewness* ein signifikanter Anstieg mit einem  $p$ -Wert von  $p = 0,005$  im Vergleich zwischen Ausgang- ( $0,0772 \pm 0,0536$ ) und Zwischen-Staging ( $0,1020 \pm 0,0813$ ) erkennbar.

Bei den Parametern zweiter Ordnung zeigen sich die folgenden Signifikanzen: Die *Entropy of Co-Occurrence-Matrix* zeigt in allen Werten eine Signifikanz. Darunter lässt sich zwischen *Mean*-Werten der *Entropy of Co-Occurrence-Matrix* (Ausgangs-Staging:  $0,3919 \pm 0,3878$ , Zwischen-Staging:  $0,2041 \pm 0,2718$ ) ein  $p$ -Wert von  $p < 0,001$  berechnen. Bei den *Entropy*-Werten zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Werte mit  $p < 0,001$  (Ausgangs-Staging:  $4,2508 \pm 2,5733$ , Zwischen-Staging:  $2,7961 \pm 2,4932$ ), sowie ein signifikanter Abfall mit  $p < 0,001$  (Ausgangs-Staging:  $0,2800 \pm 0,3584$ , Zwischen-Staging:  $0,5016 \pm 0,3878$ ) der *Uniformity*-Werte.

**Tabelle 10: Ausgangs- und Zwischen-Staging Ergebnisse bei Patienten mit HL (n=100)**

Tabelle mit signifikanten Unterschieden in den Texturparametern erster, zweiter und höherer Ordnung modifiziert nach Reinert et al. (2020).

n = 100 Patienten	Ausgangs-Staging			Zwischen-Staging			p-Werte (Vergleich Ausgangs- vs. Zwischen-Staging)		
	Mean ± SD	Entropy ± SD	Uniformity ± SD	Mean ± SD	Entropy ± SD	Uniformity ± SD	Mean	Entropy	Uniformity
<b>Fine Filter</b>									
<b>Heterogeneity</b>	0,01028 ± 0,4654	7,0160 ± 0,2718	0,0091 ± 0,0018	-0,2748 ± 1,1420	6,8994 ± 0,3131	0,0100 ± 0,0026	0,342	0,001*	0,001*
<b>Intensity</b>	67,8261 ± 17,6469	5,5229 ± 0,4211	0,0264 ± 0,0079	48,7431 ± 15,8094	5,6425 ± 0,3972	0,0244 ± 0,0067	<0,001*	0,054	0,109
<b>Average</b>	67,1579 ± 16,3707	3,9886 ± 0,6730	0,0820 ± 0,0398	48,7021 ± 15,5182	4,4605 ± 0,7801	0,0632 ± 0,0394	<0,001*	<0,001*	0,001*
<b>Deviation</b>	13,6120 ± 5,4213	2,8754 ± 0,8042	0,1868 ± 0,0974	17,4393 ± 9,2079	3,6249 ± 0,8877	0,1199 ± 0,0626	0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Skewness</b>	0,0003 ± 0,0132	5,2115 ± 0,5134	0,0772 ± 0,0536	-0,0034 ± 0,0232	4,8061 ± 0,8638	0,1020 ± 0,0813	0,361	<0,001*	0,005*
<b>Entropy (COM)</b>	0,3919 ± 0,3878	4,2508 ± 2,5733	0,2800 ± 0,3584	0,2041 ± 0,2718	2,7961 ± 2,4932	0,5016 ± 0,3878	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Difference Variance (COM)</b>	0,2194 ± 1,5496	3,0173 ± 1,7280	0,3069 ± 0,3436	0,1899 ± 1,6315	1,9403 ± 1,6315	0,5213 ± 0,3699	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Number-Non-Uniformity (NGLDM)</b>	0,8952 ± 0,1160	1,4893 ± 0,9988	0,5313 ± 0,2929	0,8865 ± 0,1482	1,4580 ± 1,1079	0,5976 ± 0,2873	0,855	0,800	0,176
<b>Contrast (NGTDM)</b>	10,9118 ± 12,5931	2,0503 ± 1,9617	0,5991 ± 0,3572	5,2098 ± 8,9073	1,1188 ± 1,5230	0,7886 ± 0,2755	<0,001*	<0,001*	<0,001*

\*Signifikanzen mit  $p \leq 0,05$

### 3.4 Unterschiede in CT-Texturparametern zwischen Patienten mit Komplettremission und Teilremission unter Therapie

Die CT-Texturparameter bei HL-Patienten zeigen signifikante Unterschiede zwischen Komplettremission und Teilremission im Zwischen-Staging nach Anwendung des *Fine-Filters*. Diese sind in der folgenden Tabelle 11 zusammengefasst.

Es zeigt sich bei Patienten mit PR im Vergleich zu Patienten mit KR ein signifikanter Anstieg bei dem Parameter erster Ordnung *Mean Deviation* (PR:  $15,4049 \pm 7,8724$ , KR:  $28,3984 \pm 16,6904$ ,  $p=0,030$ ).

Bei den Parametern zweiter Ordnung weist die *Uniformity of Entropy of Co-Occurrence Matrix* einen signifikanten Abfall mit einem  $p$ -Wert von  $p=0,040$  bei einer PR von  $0,5796 \pm 0,3743$  und einer KR von  $0,2483 \pm 0,3985$  auf.

**Tabelle 11: Vergleich der Partiellen Remission mit der Kompletten Remission im Zwischen-Staging**

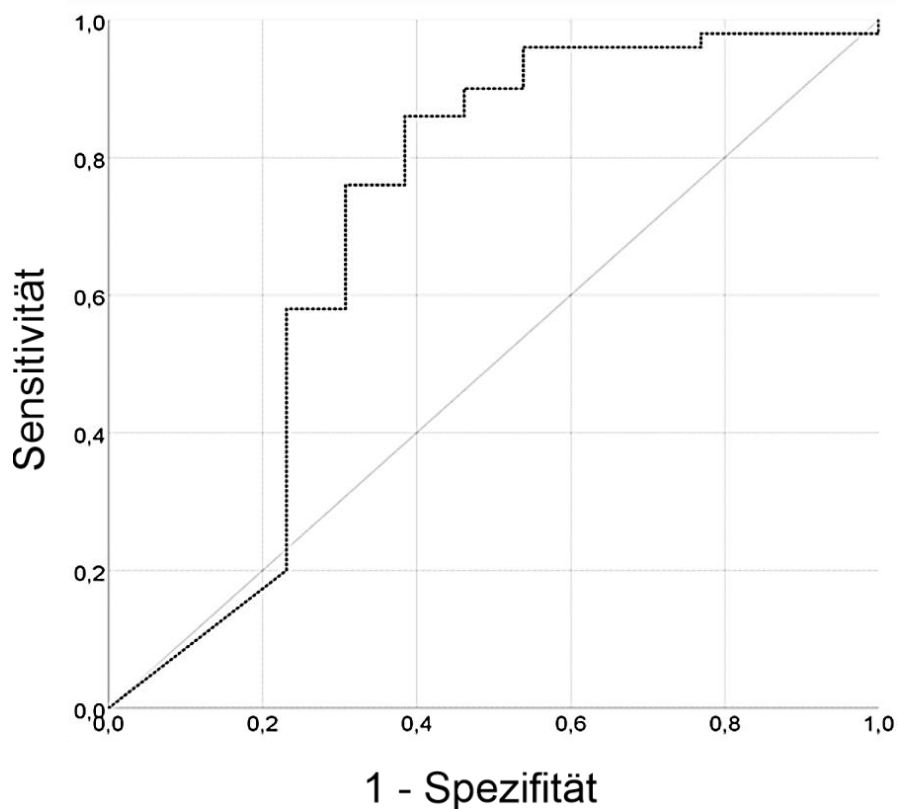
Tabelle wurde modifiziert nach Reinert et al., (2020).

n= 100 Patienten	Zwischen-Staging - Partielle Remission (Deauville = 4)			Zwischen-Staging - Komplette Remission (Deauville ≤ 3)			p-Wert (Vergleich Partielle vs. Komplette Remission)		
	Mean ± SD	Entropy ± SD	Uniformity ± SD	Mean ± SD	Entropy ± SD	Uniformity ± SD	Mean	Entropy	Uniformity
<b>Fine Filter</b>									
<b>Heterogeneity</b>	-0,2792 ± 1,0520	6,8780 ± 0,2772	0,0101 ± 0,002	-0,4291 ± 1,6434	6,6691 ± 0,4905	0,0121 ± 0,0050	0,773	0,734	0,696
<b>Intensity</b>	46,7164 ± 15,4115	5,5743 ± 0,3854	0,0256 ± 0,0061	54,3432 ± 15,0151	5,5170 ± 0,2865	0,0261 ± 0,0053	0,185	0,825	0,812
<b>Average</b>	46,5486 ± 14,8549	4,4064 ± 0,7137	0,0642 ± 0,0425	58,1528 ± 18,5461	4,4583 ± 1,0729	0,0660 ± 0,0407	0,131	0,879	0,959
<b>Deviation</b>	15,4049 ± 7,8724	3,4407 ± 0,8620	0,1347 ± 0,070	28,3984 ± 16,6904	4,2295 ± 1,2321	0,0838 ± 0,0518	0,012*	0,089	0,045*
<b>Skewness</b>	-0,0032 ± 0,0280	4,9361 ± 0,8539	0,0949 ± 0,0846	0,0055 ± 0,0085	4,7355 ± 0,7195	0,0972 ± 0,0491	0,270	0,159	0,203
<b>Entropy (COM)</b>	0,1374 ± 0,2138	2,1800 ± 2,1925	0,5796 ± 0,3743	0,4418 ± 0,3385	4,7451 ± 2,6845	0,2483 ± 0,3985	0,038*	0,022*	0,020*
<b>Difference Variance (COM)</b>	0,3385 ± 2,2851	1,5586 ± 1,5008	0,5918 ± 0,3589	0,0512 ± 0,0424	3,0359 ± 1,8760	0,3000 ± 0,3711	0,085	0,052	0,044*
<b>Number-Non-uniformity (NGLDM)</b>	0,9278 ± 0,1243	1,1834 ± 1,0064	0,6640 ± 0,2733	0,7907 ± 0,2042	2,1126 ± 1,5330	0,4790 ± 0,3594	0,037*	0,089	0,131
<b>Contrast (NGTDM)</b>	2,6028 ± 4,4649	0,7048 ± 1,0862	0,8593 ± 0,2181	8,3400 ± 13,1536	1,5140 ± 2,0483	0,7170 ± 0,3473	0,330	0,384	0,365

Angewandt wurde der Mann-Whitney-U-Test. Die p-Werte wurden nach Durchführung einer Bonferroni-Korrektur berechnet.

NGLDM = neighboring gray-level dependence matrix, NGTDM = neighborhood gray-tone difference matrix, \* Signifikanzen mit  $p \leq 0,05$

Mittels ROC-Kurve, wie in Abbildung 7 dargestellt, kann man die diagnostische Qualität der Texturparameter veranschaulichen. Hier wurde die Kurve für *Uniformity of Entropy (COM)* berechnet, um den Vorhersagewert dieses Parameters beurteilen zu können. Berechnet wurde 0,25 als signifikanter *Cut-Off*-Wert, um zwischen HL-Patienten mit KR und PR zu unterscheiden. Die Sensitivität liegt hier bei 76%, die Spezifität bei 69%. Die *AUC* liegt bei einem Wert von 0,71, bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,51 und 0,91.



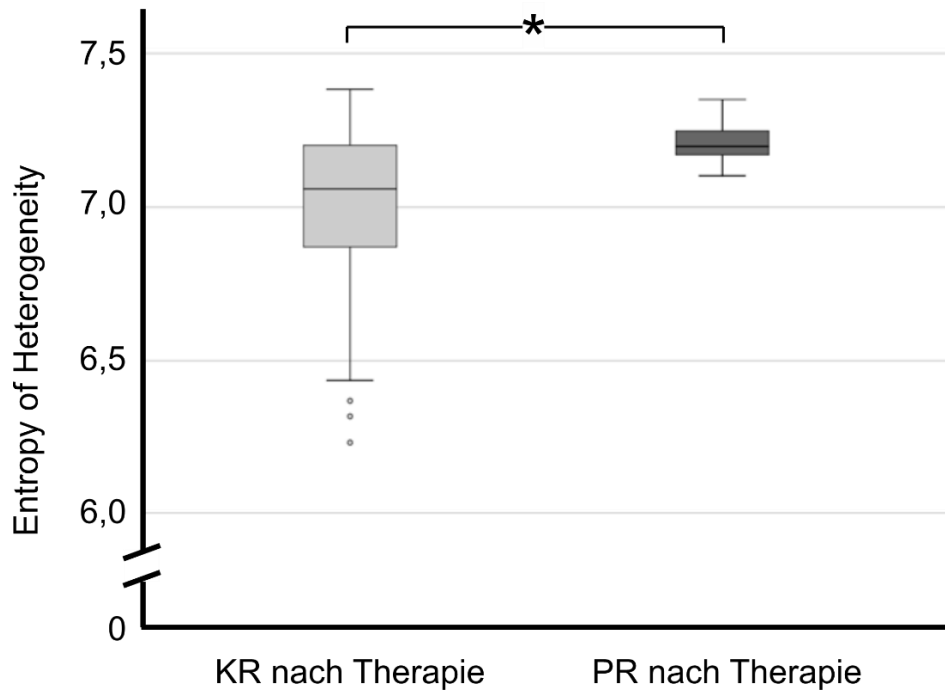
**Abbildung 7: ROC-Kurve der *Uniformity of Entropy (COM)***

ROC-Kurve zur Abschätzung des *Cut-Off*-Wertes beim Texturparameter zweiter Ordnung: *Uniformity of Entropy (COM)* und zur Unterscheidung zwischen Patienten mit HL mit KR (Deauville-Klassifikation  $\leq 3$ ,  $n=13$ ) und derer mit PR (Deauville-Klassifikation  $=4$ ,  $n=51$ ) aus Reinert et al., (2020).

### 3.5 CT-Texturparameteranalyse zwischen Ausgangs- und Zwischen-Staging bei Patienten mit KR und PR zum Zeitpunkt des Therapieendes

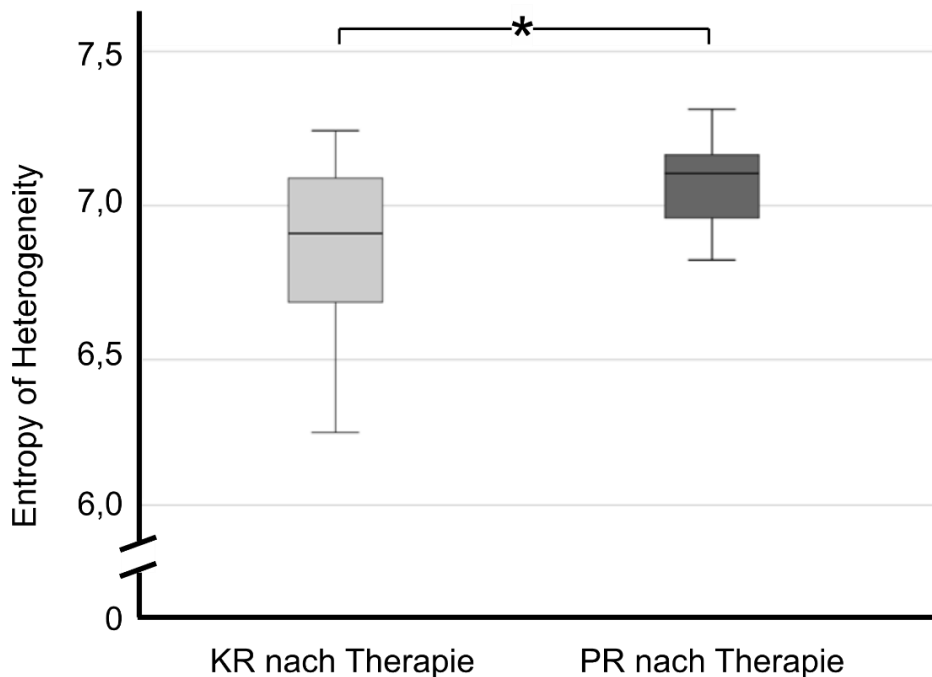
Von 53 Patienten, die zum Abschluss-Staging eine 18F-FDG-PET/CT erhalten haben, haben 46 das Staging *in domo* erhalten. Außerdem haben diese 46 Patienten ein Staging zum Ausgangs- und Zwischen-Staging *in domo* erhalten. Hierbei ergab sich, bei 34 von 46 Patienten (73,9%) zum Zeitpunkt des Abschluss-Staging ein Deauville-Wert von  $\leq 3$  (=KR). Im Gegensatz dazu konnte bei 12 von 46 Patienten (26,1%) keine Änderung des Deauville-Werts=4 festgestellt werden, was einer PR entspricht.

Bei der Analyse der CT-Texturparameter, wie aus den *Box-Blot* (Abbildung 8 und 9) ersichtlich, zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Parameter erster Ordnung: *Entropy of Heterogeneity*. Dieser ist signifikant höher in der PR-Patientengruppe im Vergleich zur KR-Patientengruppe, sowohl im Ausgangs-Staging ( $p < 0,01$ , Abbildung 8), als auch im Zwischen-Staging ( $p < 0,05$ , Abbildung 9).



**Abbildung 8: Box-Blot der *Entropy of Heterogeneity* zum Ausgangs-Staging**

Der *Box-Blot* zeigt retrospektiv die *Entropy of Heterogeneity* zum Zeitpunkt des Ausgangs-Stagings zwischen der KR- und PR-Patientengruppe nach Therapie, \* signifikanter Unterschied mit  $p \leq 0,05$ , modifiziert nach Reinert et al., (2020)

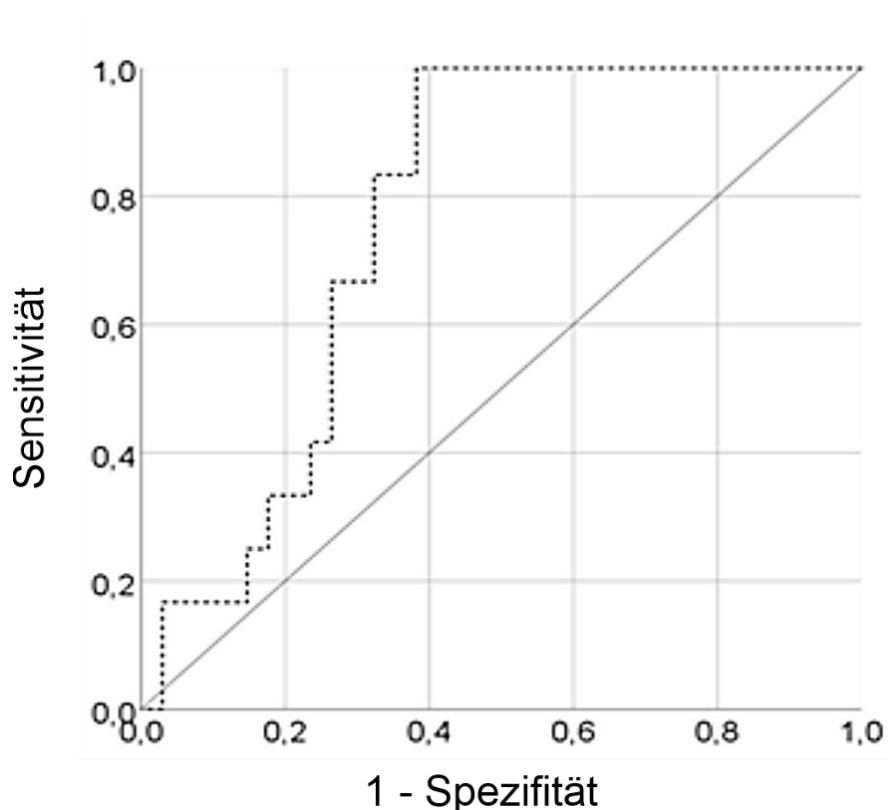


**Abbildung 9: Box-Blot der *Entropy of Heterogeneity* zum Zwischen-Staging**

Der *Box-Blot* zeigt retrospektiv die *Entropy of Heterogeneity* zum Zeitpunkt des Zwischen-Stagings zwischen der KR- und PR- Patientengruppe nach Therapie, \* signifikanter Unterschied mit  $p \leq 0,05$ , modifiziert nach Reinert et al., (2020).

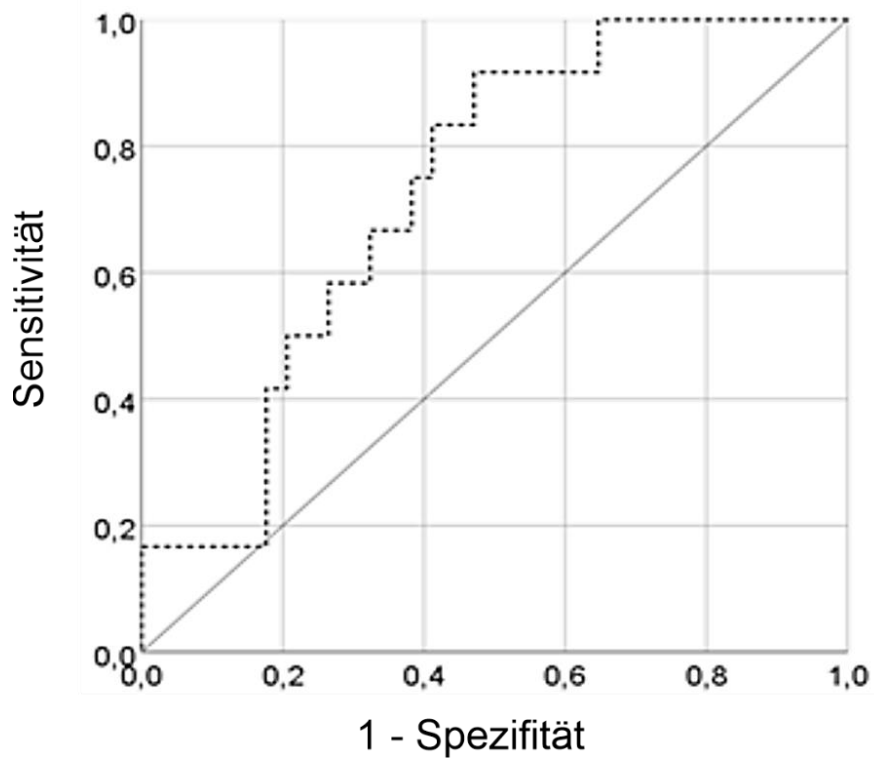


In den folgenden Abbildungen 10 und 11 sind die ROC-Kurven zum Texturparameter *Uniformity of Entropy (COM)* zum Zeitpunkt des Ausgangs- und Zwischen-Staging dargestellt. Für das Ausgangs-Staging wurde 7,17 als signifikanter *Cut-Off-Wert* ( $p=0,007$ ) berechnet, um zwischen HL-Patienten mit KR und PR zu unterscheiden. Die Sensitivität liegt hier bei 83%, die Spezifität bei 68%. Die *AUC* liegt bei einem Wert von 0,77, bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,63 und 0,90. Im Gegensatz dazu wurde für das Zwischen-Staging ein signifikanter *Cut-Off-Wert* von 6,96 bestimmt ( $p=0,019$ ), um zwischen HL-Patienten mit KR und PR zu unterscheiden. Die Sensitivität liegt hier bei 75%, die Spezifität bei 62%. Die *AUC* liegt bei einem Wert von 0,73 bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,58 und 0,88.



**Abbildung 10: ROC-Kurve der *Entropy of Heterogeneity* zum Ausgangs-Staging**

ROC-Kurve zum Ausgangs-Staging, Parameter erster Ordnung *Entropy of Heterogeneity* bei Patienten mit KR (39/ 53, 73,6%, Deauville score  $\leq 3$ ) im Vergleich zu Patienten mit PR (14/53, 28,4%, Deauville score =4) am Ende der Therapie modifiziert nach Reinert et al., (2020).



**Abbildung 11: ROC-Kurve der *Entropy of Heterogeneity* zum Zwischen-Staging**

ROC-Kurve zum Zwischen-Staging, Parameter erster Ordnung *Entropy of Heterogeneity* bei Patienten mit KR (39/ 53, 73,6%, Deauville score  $\leq 3$ ) im Vergleich zu Patienten mit PR (14/53, 28,4%, Deauville score =4) am Ende der Therapie modifiziert nach Reinert et al., (2020).

### **3.6 Unterschiede der CT-Texturparameter zwischen den histologischen Subtypen des HL**

Im Patientenkollektiv mit insgesamt 100 Patienten mit pathologisch gesichertem HL wurde bei:

- 67 Patienten ein Nodular Sklerosierender Typ,
- 8 Patienten ein Lymphozytenreichen Typ und
- 17 Patienten ein Mischtyp

diagnostiziert. Es gab keine Patienten mit HL vom Lymphozytenarmen Typ.

In der CT-Texturparameteranalyse konnte bei den vorhandenen Subtypen keinen signifikanten Unterschied feststellen werden ( $p=0,1$ ).

## 4 Diskussion

Texturanalyse spielt eine immer größer werdende Rolle, unter anderem bei Diagnostik, Therapieerfolgskontrolle und prognostischem Langzeitüberleben verschiedener Krebserkrankungen. Mittels CTTA lässt sich die Heterogenität eines malignen Tumors darstellen (Antunes et al., 2022).

Diese Methodik wurde in der hier vorliegenden Studie (Reinert et al., 2020) zur Beurteilung des Therapieansprechens, sowie des Outcomes im Patientenkollektiv mit HL herangezogen.

Zahlreiche Studien zu unterschiedlichen Tumorentitäten und deren Therapieansprechen wurden bisher veröffentlicht und mittels Texturanalyse bestimmt. Im Review Lubner et al., (2017) wurden bereits 2017 auf einige wichtige Studien zu diesem Thema eingegangen. Mittlerweile umfasst das Gebiet einige hundert Publikationen. Die meisten Studien beschäftigten sich mit CTTA oder Texturanalyse bei 18F-FDG-PET/CT. Aber auch im Bereich der MRT-Bildgebung wird Texturanalyse immer populärer.

### 4.1 Veränderungen der einzelnen CTTA-Parameter im Patientenkollektiv mit HL im Vergleich vor und nach standardisierter Therapie

Ein Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob sich bei Patienten mit HL signifikante Veränderungen der Texturanalyse-Parameter (TAP) im Vergleich vor und nach einer standardisierten Therapie ergeben. Dabei hat sich gezeigt, dass Texturanalyse bei Patienten mit HL das Potenzial für zukünftige Therapieentscheidungen und Prognosen bezüglich des Therapieerfolges hat. Die meisten TAP erster, zweiter und höherer Ordnung zeigten hierbei unter Therapie signifikante Veränderungen.

Bei Parametern erster Ordnung kam es bei der *Entropy of Heterogeneity* zu einem signifikanten Abfall und gleichzeitig bei der *Uniformity of Heterogeneity*

zu einem signifikanten Anstieg der TAP. *Entropy*, ein Wert, der für die Unregelmäßigkeit des Parameters *Heterogeneity* steht, sinkt, wenn der Tumor auf die Therapie anspricht. Dies wurde beispielsweise in der Studie von Khurshid et al., (2018), bei der es um Untersuchung des Therapieansprechens beim Prostatakarzinom mittels Texturanalyse geht, belegt. Dagegen verhält sich die *Uniformity of Heterogeneity*, als Wert für die Homogenität der Graustufenwerte der einzelnen Voxel, bei Therapieansprechen genau gegensätzlich und es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Werte. Diese Veränderung ließ sich in der selben Studie von Khurshid et al. (2018) bestätigen. Diese beiden Parameter wurden auch in anderen Studien bereits als Vorhersagewert für ein Therapieansprechen gewertet. Goh et al. (2011) beispielsweise kamen in ihrer Studie zu CTTA bei metastasierten Nierenzellkarzinomen unter Therapie mit 2 Zyklen TKIs (Thyrosin-Kinase-Inhibitoren) zum Ergebnis, dass ein Abfall der *Entropy of Heterogeneity* und ein Anstieg der *Uniformity of Heterogeneity* mit einem Ansprechen des Nierenzellkarzinoms auf die Therapie mit TKIs einhergeht. Des Weiteren wurde in derselben Arbeit postuliert, dass die *Uniformity of Heterogeneity* als signifikanter und unabhängiger Marker für das rezidivfreie Überleben beim Nierenzellkarzinom genutzt werden könne (Goh et al., 2011).

Auch Yip et al. (2014) konnten in ihrer Studie und ihrer Anschlussstudie ein Jahr später (Yip et al., 2015) zum Ösophaguskarzinom, in welcher 36 Patienten vor der Resektion des Tumors mittels CTx und RTx behandelt wurden, zeigen, dass ein Anstieg der *Entropy of Heterogeneity* und ein Abfall der *Uniformity of Heterogeneity* mit einer längeren Überlebenszeit einhergingen. Bessere Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens konnten erzielt werden, indem zusätzlich die Ösophaguswandstärke gemessen wurde (Yip et al., 2015).

Zudem publizierte Rao et al. (2016) in ihrer Untersuchung zum kolorektalen Karzinom mit Lebermetastasen, dass sich die *Entropy of Heterogeneity* und die *Uniformity of Heterogeneity* als bessere Prognosefaktoren dazu eignen, zwischen guten und schlechten Respondern unter Standard CTx zu unterscheiden, als die routinemäßig bestimmten *RECIST-(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; (dt.: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren))* Kriterien. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie von Ravanelli et al. (2019) bei einem Patientenkollektiv desselben Krankheitsbilds erzielt werden. Die Unterteilung erfolgte in zwei Gruppen. Die Testgruppe erhielt dabei zusätzlich zur Standard-CTx (FOLFOX/FOLFIRI) eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab, wohingegen die Kontrollgruppe mittels Standard-CTx behandelt wurde. Die mit Bevacizumab behandelte Testgruppe zeigte ein besseres Therapieansprechen und ein besseres progressionsfreies Überleben, was sich in einem signifikanten Abfall der *Entropy of Heterogeneity* und einem Anstieg der *Uniformity of Heterogeneity* darstellt.

Das Review von Bashir et al. (2016) beschäftigt sich mit der Heterogenität in Bezug auf Lungenkrebs. Es wurde unter anderem gezeigt, dass eine Veränderung der Heterogenität mit dem Outcome der Patienten korreliert. Heterogenere Tumoren seien demnach aggressiver und würden mit einem schlechteren Outcome einhergehen. Außerdem nehme die Tumorerheterogenität unter Therapie ab, was sich auch in unserer Studie zeigt.

Ein weiterer Parameter, der in unserer Studie von Reinert et al. (2020) signifikante Veränderungen zeigt, ist die *Mean Intensity*. Bei diesem Parameter lässt sich bei Patienten mit HL unter Therapie ein signifikanter Abfall beobachten. Mit dem Therapieansprechen nimmt die Tumormasse und mit dem Zelluntergang auch die Invasivität ab. Ein Hinweis, der für diese Annahme spricht, gibt die Studie von Su et al., (2021), in der es um den texturanalytischen Vergleich zwischen nodal-metastasierten und nicht-nodal-metastasierten papillären Schilddrüsenkarzinomen geht. In die Studie wurden 27 Patienten mit metastasiertem und 32 Patienten mit nicht-metastasiertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen und deren zervikale Lymphknoten retrospektiv anhand von CTTA in der arteriellen und venösen Phase analysiert.

Hierbei zeigt sich unter anderem, dass ein weniger invasives Karzinom (=weniger Tumormasse) mit einer geringeren *Intensity* in der arteriellen Phase einhergeht, (Su et al., 2021).

Unsere Daten geben einen Hinweis darauf, dass die Therapie gut anspricht, wenn die *Entropy of Skewness* sinkt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studie von Ahn et. al (2015), die in ihrer Studie mit 98 Patienten zum nicht-resektablen NSCLC (*Non-small-cell lung carcinoma* (dt.: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)) zeigten, dass eine höhere *Skewness* und eine höhere *Gray-level Intensity* mit einer geringeren Dreijahres-Überlebensrate einher geht (Ahn et al., 2015).

In unserer Studie zeigte sich zudem, dass die TAP zweiter Ordnung, wie *Mean* und *Entropy of Entropy (COM)*, vom Ausgangs- zum Zwischen-Staging signifikant abfielen. Die *Uniformity of Entropy (COM)* hingegen verzeichnete zu den gleichen Stagingzeitpunkten einen Anstieg. Diese Veränderungen verhalten sich äquivalent zu den Texturparametern erster Ordnung. Auch die Texturparameter höherer Ordnung, wie NGLDM verhalten sich nach demselben Muster. Dieser Trend spricht dafür, dass mit zunehmendem Therapieansprechen eine Umwandlung in nekrotisches Gewebe zu- und somit die Heterogeneity des Gewebes abnimmt (Antunes et al., 2022). Generell zeigt sich allerdings, dass Texturparameter erster Ordnung bisher besser verstanden sind, als Parameter höherer Ordnung und aus diesem Grund bei TAP höherer Ordnung die Vergleichbarkeit fehlt (Patel et al., 2019).

HL-Patienten zeigen durchschnittlich ein sehr gutes Therapieansprechen und haben eine gute Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von >95% im fortgeschrittenen Stadium (Alter <60 Jahre) (Brockelmann et al., 2018), was sich ebenfalls in unserer Studie mit sehr vielen signifikanten Veränderungen der Texturparameter widerspiegelt. Dies untermauert die Anwendung der CTTA-Parameter bei HL-Patienten.

#### 4.2 Vergleich der HL-Patienten mit KR und PR in der 18F-FDG-PET/CT und Klassifizierung nach den Lugano-Kriterien

Vergleicht man die HL-Patienten die im Zwischen-Staging eine 18F-FDG-PET/CT erhalten und eine KR erreicht haben mit denjenigen, die nur eine PR erreichten, sieht man signifikante Unterschiede im Therapieansprechen. Bei dieser Patientengruppe hatten von 64 Patienten, die eine 18F-FDG-PET/CT erhalten haben, 51 einen PR (mit einem Deauville Score von 4), 13 Patienten hatten eine KR (mit einem Deauville Score von 3).

Der Parameter zweiter Ordnung *Uniformity of Entropy (COM)* zeigte einen signifikanten Abfall zwischen Patienten mit PR und denjenigen mit KR. In einer Studie von Kim et al. (2021) wurden beim Tonsillenkarzinom ähnliche Signifikanzen beim *Entropy*-Wert festgestellt. In der Studie wurden 84 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der *Tonsilla palatina* eingeschlossen, die Texturparameter im Tumorgewebe, mit dem einer unauffälligen Tonsille verglichen und mit einer 18F-FDG-PET/CT korreliert. Es zeigte sich unter anderem, dass die *Entropy* im Tumorgewebe signifikant höher ist als im gesunden Gewebe (Kim et al., 2021). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch bei unseren Patienten mit KR die *Uniformity of Entropy (COM)* signifikant niedriger ist als bei PR (=mehr Tumorgewebe), da hier keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind und das Gewebe dem gesunden Gewebe ähnlicher ist.

Nach Chickolore et al. (2013) ist TA in 18F-FDG-PET/CT-Bildern zu einem verlässlichen Werkzeug geworden, um die Heterogenität der Tumore zu bestimmen. Allerdings gibt es bei PET/CT-Untersuchungen das Risiko, dass falsch positive Messungen entstehen, vor allem, wenn das Tumorgewebe noch unbekannt ist. Die Beurteilung wird erschwert, wenn der Untersucher nicht einschätzen kann, ob das Gewebe mit 18-F-FDG-Aufnahme zum Tumor gehört, oder ob es sich gesundes Gewebe handelt. Dies zeigt die Grenzen der PET/CT auf und könnte der Grund sein, warum es in der Vergleichsgruppe von Patienten mit KR und PR zu uneinheitlichen, wenigen signifikanten Ergebnissen gekommen ist (Castellucci et al., 2005).



### 4.3 Unterschiede des Therapieansprechens der einzelnen Subtypen mit einhergehenden Veränderungen der TAP

Untersucht man die einzelnen Subtypen: nodulär-sklerosierender Typ, Mischtyp, lymphozytenreicher Typ und lymphozytenarmer Typ, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei der Veränderung TAP in Bezug auf das Therapieansprechen. Unsere Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Ganeshan et al., (2017) überein, in der HL- und Non-HL-Patienten mittels CTTA untersucht wurden, um prognostische Parameter zum progressionsfreien Überleben ergänzend zur 18F-FDG-PET/CT zu finden. Der Vergleich wurde zwischen den Werten des Ausgangs-Staging der einzelnen Tumortypen gezogen. Hierbei konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen HL und Non-HL gefunden werden (Ganeshan et al., 2017).

Eine Studie von Zhang et al. (2019) kam bei der Untersuchung von Subtypen des Nierenzellkarzinoms zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Hierbei wurden 100 Patienten mit nicht-klarzelligem Karzinom und 27 Patienten mit klarzelligem Karzinom eingeschlossen. Bei nicht-klarzelligen Karzinomen zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei der *Mean Intensity*, *Standard Deviation*, *Entropy*, sowie ein signifikant höherer Wert der *Kurtosis* im Vergleich zum klarzelligen Karzinom. Durch verschiedene Berechnungen, wie der *AUC* oder der *Mean of positive Pixel* konnte mit einer Genauigkeit von 87% zwischen den Subtypen differenziert werden (Zhang et al., 2019). Dieses Beispiel zeigt, dass es bei manchen Krebsarten möglich sein kann, durch CTTA die Subtypen eines Tumors zu identifizieren.

#### **4.4 Vergleichbarkeit und klinische Anwendbarkeit der Texturanalyse in der Medizin**

Die klinische Anwendung der Radiomik wird durch Herausforderungen wie die fehlende Standardisierung der Bilderfassung und -analyse behindert. Eine große Herausforderung besteht darin, beispielsweise durch eine einheitliche Texturanalyse-Software die Messungen und Nachbearbeitungen zu standardisieren, bevor es zu einer flächendeckenden Anwendung kommen kann (Mirestean et al., 2019).

Wie im Review Scalco and Rizzo (2017) bereits erörtert, sind wichtige Einschränkungen der Texturanalyse mit dem Studiendesign verbunden. Retrospektive Studien, die häufig als Grundlage genommen werden, weisen eine Schwachstelle bei der Datenerfassung und -verwaltung auf. Dies kann sich negativ auf die Reproduzierbarkeit und Robustheit der Ergebnisse auswirken (Yip and Aerts, 2016). Aus diesem Grund wird empfohlen ein strenges Studiendesign mit prospektiver Analyse zu planen, welches genau protokolliert, auf welche Weise eine standardisierte Datenerfassung und -verwaltung, sowie eine einheitliche Bilderfassung und -rekonstruktion durchzuführen ist (Scalco and Rizzo, 2017). Anschließend empfiehlt Scalco and Rizzo, (2017) eine Modellvalidierung vorzunehmen.

Außerdem sollten Anzahl an bildbasierten Merkmalen, als auch die Stichprobengröße im Vorfeld festgelegt werde. Oft ist die Anzahl der Merkmale größer als die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, wodurch die Falsch-Positiv-Rate steigt, was bereits in den beiden Studien von Yip and Aerts, (2016) und Chalkidou et al., 2015), diskutiert wurde. Wichtig wäre weiterhin die Anzahl der Merkmale zu reduzieren und einen Klassifikator oder ein Vorhersagemodell zu erstellen, um das Risiko einer Überanpassung der Analyse zu vermeiden (Scalco and Rizzo, 2017).

Darüber hinaus kann die Untersuchung mehrerer Merkmale an demselben Datensatz zu einer erheblichen Fehlerwahrscheinlichkeit und damit zur Erzeugung falscher Ergebnisse führen. Wichtig wäre es für jedes Merkmal einen *Cut-Off-Wert* festzulegen (Chalkidou et al., 2015).

Eine geeignete Methode, um die Anzahl der Merkmale zu reduzieren, ist das Bootstrapping, was auch in unserer Studie zur Anwendung kam. Außerdem sollten die Merkmale, die in einer Patientenpopulation gefunden werden, anhand einer externen Patientenkohorte als Goldstandard validiert werden. Somit könnte gezeigt werden, dass die erhobenen Daten vergleichbar sind. In den Studien von Huang et al. (2016) und Leijenaar et al. (2015) wird von hohen Übereinstimmungen berichtet, wenn Merkmale einer Population auf eine ausgewählte Population in anderen Instituten übertragen wurden. Diese Übertragung hat auch bei unserer Studie nicht stattgefunden und lässt sich somit als Kritikpunkt anführen.

Ein weiteres Problem ist, dass jeder Anwender einer Texturanalyse-Software Einfluss auf die gemessenen Daten nimmt, indem er einen möglichst genauen Quader einzeichnet, der möglichst viel Tumormasse umschließt. Um dieses Problem zu minimieren, gibt es mittlerweile eine Reihe von Softwareprogrammen, welche ein genaueres Einzeichnen der einzelnen Tumore ermöglicht. So können die Silhouetten der Tumore eines CT-Bildes manuell genau nachgefahren werden. Dadurch wird das Volumen und die daraus berechneten Texturparameter genauer, im Vergleich zu einer Quader, bei dem Tumormasse an den Rändern abgeschnitten werden, was beispielhaft in den Studien von Creasy et al. (2019), Scalco and Rizzo (2017) und Rizzo et al. (2018) dargestellt ist.

Bei der CTTA gab es zu Beginn einige Bedenken, dass durch gemessene Rauschartefakte, die zugrundeliegende biologische Heterogenität überdeckt werden könnte (Mirestean et al., 2019). Studien haben jedoch gezeigt, dass die Texturanalyse bei der CT möglich ist, indem die Auswirkungen des Rauschens durch Bildfilterung reduziert wurde (Ganeshan et al., 2007, Ganeshan et al., 2009).

Andere Studien haben gezeigt, dass einige, aber nicht alle Texturmerkmale, die auf ungefilterte oder gefilterte Bilder angewendet werden, eine hohe Übereinstimmung zwischen den Beobachtern aufweisen (Smith et al., 2015).

Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren gibt es weitere Einschränkungen, wie zum Beispiel metallische Strahlungs-Artefakte in CT-Bildern (Leijenaar et al., 2015) die Spitzenspannung und den Strom der CT-Röntgenröhre (Fave et al., 2015), die ebenfalls die quantitative Bewertung von Radiomerkmalen beeinträchtigen können.

Abschließend lässt sich feststellen, dass es jedoch eine Reihe von Unbekannten, Herausforderungen und Einschränkungen im Zusammenhang mit der CTTA gibt, die weiteren Untersuchungen erfordern, bevor dieses potenziell wertvolle Instrument für die allgemeine Anwendung bereit ist (Traverso et al., 2018).

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Hypothese zu überprüfen, ob CTTA für die Beurteilung des Therapieansprechens von HL-Patienten geeignet ist. Des Weiteren soll erörtert werden, ob sich Unterschiede beim Therapieansprechen der einzelnen Subtypen des HLs ergeben.

**Methoden:** Eingeschlossen in die Studie wurden 100 HL-Patienten bei welchen CTTA zum Ausgang- sowie zum Zwischen-Staging durchgeführt wurde. Durch manuelles Einzeichnen von Ausschnitten mittels der Texturanalysesoftware in das in der CT-Bildgebung dargestellten Lymphomgewebe, wurden die einzelnen Texturparameter erster, zweiter und höherer Ordnung generiert.

**Ergebnisse:** Zum Zeitpunkt des Zwischen-Stagings (nach wenigen Zyklen Chemotherapie) zeigten die Parameter erster Ordnung eine signifikante Veränderung. Dabei zeigte beispielsweise die *Entropy of Heterogeneity* mit  $p=0,01$  einen signifikanten Abfall, die *Deviation* mit  $p<0,001$  dagegen einen signifikanten Anstieg. Die Texturparameter zweiter und höherer Ordnung wie zum Beispiel *Entropy (COM)* zeigte mit  $p<0,001$  einen signifikanten Abfall. Diese Veränderungen lassen sich mit dem Ansprechen der HL auf die jeweilige Therapie begründen.

Des Weiteren wurde bei einem Teil der Patienten zusätzlich eine 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt und die Ergebnisse von PR und KR miteinander verglichen. Bei Patienten, die am Ende der Behandlung eine KR erreichten, war der Wert für die *Entropy of Heterogeneity* mit  $p<0,05$  im Vergleich von Ausgangs-Staging zum Zwischen-Staging signifikant niedriger als bei Patienten, die nur eine PR erreichten.

Ein weiteres Ziel war es Unterschiede der Parameter zwischen den einzelnen Subtypen des HL zu finden. Es zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz, sodass diese Hypothese nicht bestätigt werden konnte.

**Schlussfolgerung:** Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich die CT-Texturparameter bei HL-Patienten mit dem Ansprechen auf die leitliniengerechte Therapie signifikant verändern und sich daher als diagnostisches Instrument für eine genauere Beurteilung des Ansprechens bei HL eignen. Sie könnte zukünftig eine wichtige Rolle bei der individuellen non-invasiven Diagnostik und Therapieplanung des HLs spielen.

## 6 Literaturverzeichnis

- AHN, S. Y., PARK, C. M., PARK, S. J., KIM, H. J., SONG, C., LEE, S. M., MCADAMS, H. P. & GOO, J. M. 2015. Prognostic value of computed tomography texture features in non-small cell lung cancers treated with definitive concomitant chemoradiotherapy. *Invest Radiol*, 50, 719-25.
- ANDRÉ, M. P. E., GIRINSKY, T., FEDERICO, M., REMAN, O., FORTPIED, C., GOTTI, M., CASASNOVAS, O., BRICE, P., VAN DER MAAZEN, R., RE, A., EDELINE, V., FERMÉ, C., VAN IMHOFF, G., MERLI, F., BOUABDALLAH, R., SEBBAN, C., SPECHT, L., STAMATOULLAS, A., DELARUE, R., FIACCADORI, V., BELLEI, M., RAVELOARIVAHY, T., VERSARI, A., HUTCHINGS, M., MEIGNAN, M. & RAEMAEKERS, J. 2017. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*, 35, 1786-1794.
- ANTUNES, J., ISMAIL, M., HOSSAIN, I., WANG, Z., PRASANNA, P., MADABUSHI, A., TIWARI, P. & VISWANATH, S. 2022. RADlomic Spatial TexturAl descripTor (RADISTAT): Quantifying spatial organization of imaging heterogeneity associated with tumor response to treatment. *IEEE J Biomed Health Inform*, Pp.
- BARRINGTON, S. F., MIKHAEEL, N. G., KOSTAKOGLU, L., MEIGNAN, M., HUTCHINGS, M., MÜELLER, S. P., SCHWARTZ, L. H., ZUCCA, E., FISHER, R. I., TROTMAN, J., HOEKSTRA, O. S., HICKS, R. J., O'DOHERTY, M. J., HUSTINX, R., BIGGI, A. & CHESON, B. D. 2014. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*, 32, 3048-58.
- BARRINGTON, S. F., QIAN, W., SOMER, E. J., FRANCESCHETTO, A., BAGNI, B., BRUN, E., ALMQUIST, H., LOFT, A., HØJGAARD, L., FEDERICO, M., GALLAMINI, A., SMITH, P., JOHNSON, P., RADFORD, J. & O'DOHERTY, M. J. 2010. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 1824-33.
- BASHIR, U., SIDDIQUE, M. M., MCLEAN, E., GOH, V. & COOK, G. J. 2016. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol*, 207, 534-43.
- BEDNARUK-MŁYŃSKI, E., PIENKOWSKA, J., SKÓRZAK, A., MAŁKOWSKI, B., KULIKOWSKI, W., SUBOCZ, E., DZIETCZENIA, J., ZALEWSKA, M., LEŚNIEWSKI-KMAK, K., ZAUCHA, R., WRÓBEL, T. & ZAUCHA, J. M. 2015. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 56, 377-82.
- BEHRINGER, K., GOERGEN, H., HITZ, F., ZIJLSTRA, J. M., GREIL, R., MARKOVA, J., SASSE, S., FUCHS, M., TOPP, M. S., SOEKLER, M., MATHAS, S., MEISSNER, J., WILHELM, M., KOCH, P., LINDEMANN, H. W., SCHALK, E., SEMRAU, R., KRIZ, J., VIELER, T., BENTZ, M., LANGE, E., MAHLBERG, R., HASSLER, A., VOGELHUBER, M., HAHN, D., MEZGER, J., KRAUSE, S. W., SKOETZ, N., BÖLL, B., VON TRESCKOW, B., DIEHL, V., HALLEK, M., BORCHMANN, P., STEIN, H.,

- EICH, H. & ENGERT, A. 2015. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 385, 1418-27.
- BLANK, O., VON TRESCROW, B., MONSEF, I., SPECHT, L., ENGERT, A. & SKOETZ, N. 2017. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd007110.
- BORCHMANN, P., GOERGEN, H., KOBE, C., LOHRI, A., GREIL, R., EICHENAUER, D. A., ZIJLSTRA, J. M., MARKOVA, J., MEISSNER, J., FEURING-BUSKE, M., HÜTTMANN, A., DIERLAMM, J., SOEKLER, M., BECK, H. J., WILLENBACHER, W., LUDWIG, W. D., PABST, T., TOPP, M. S., HITZ, F., BENTZ, M., KELLER, U. B., KÜHNHARDT, D., OSTERMANN, H., SCHMITZ, N., HERTENSTEIN, B., AULITZKY, W., MASCHMEYER, G., VIELER, T., EICH, H., BAUES, C., STEIN, H., FUCHS, M., KUHNERT, G., DIEHL, V., DIETLEIN, M. & ENGERT, A. 2017. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*, 390, 2790-2802.
- BORCHMANN, P., HAVERKAMP, H., DIEHL, V., CERNY, T., MARKOVA, J., HO, A. D., EICH, H. T., MUELLER-HERMELINK, H. K., KANZ, L., GREIL, R., RANK, A., PAULUS, U., SMARDOVA, L., HUBER, C., DÖRKEN, B., NERL, C., KRAUSE, S. W., MUELLER, R. P., FUCHS, M. & ENGERT, A. 2011. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*, 29, 4234-42.
- BORCHMANN, P., SCHNELL, R. & ENGERT, A. 2005. Immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl*, 159-65.
- BRINCKER, H. & BENTZEN, S. M. 1994. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*, 30, 227-30.
- BROCKELMANN, P. J., EICHENAUER, D. A., JAKOB, T., FOLLMANN, M., ENGERT, A. & SKOETZ, N. 2018. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 535-540.
- BUCZKOWSKI, S., KYRIACOS, S., NEKKA, F. & CARTILIER, L. 1998. The modified box-counting method: Analysis of some characteristic parameters. *Pattern Recognit.*, 31, 411-418.
- CASTELLUCCI, P., NANNI, C., FARSAD, M., ALINARI, L., ZINZANI, P., STEFONI, V., BATTISTA, G., VALENTINI, D., PETTINATO, C., MARENGO, M., BOSCHI, S., CANINI, R., BACCARANI, M., MONETTI, N., FRANCHI, R., RAMPIN, L., FANTI, S. & RUBELLO, D. 2005. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun*, 26, 689-94.



- CHALKIDOU, A., O'DOHERTY, M. J. & MARSDEN, P. K. 2015. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One*, 10, e0124165.
- CHESON, B. D., FISHER, R. I., BARRINGTON, S. F., CAVALLI, F., SCHWARTZ, L. H., ZUCCA, E. & LISTER, T. A. 2014. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 32, 3059-68.
- CHICKLORE, S., GOH, V., SIDDIQUE, M., ROY, A., MARSDEN, P. K. & COOK, G. J. 2013. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 133-40.
- CHIU, B. C. & HOU, N. 2015. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*, 165, 1-25.
- CONNORS, J. M., COZEN, W., STEIDL, C., CARBONE, A., HOPPE, R. T., FLECHTNER, H. H. & BARTLETT, N. L. 2020. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 61.
- CREASY, J. M., MIDYA, A., CHAKRABORTY, J., ADAMS, L. B., GOMES, C., GONEN, M., SEASTEDT, K. P., SUTTON, E. J., CERCEK, A., KEMENY, N. E., SHIA, J., BALACHANDRAN, V. P., KINGHAM, T. P., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., JARNAGIN, W. R., D'ANGELICA, M. I., DO, R. K. G. & SIMPSON, A. L. 2019. Quantitative imaging features of pretreatment CT predict volumetric response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur Radiol*, 29, 458-467.
- DAVNALL, F., YIP, C. S., LJUNGQVIST, G., SELMI, M., NG, F., SANGHERA, B., GANESHAN, B., MILES, K. A., COOK, G. J. & GOH, V. 2012. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 3, 573-89.
- EICH, H. T., DIEHL, V., GÖRGEN, H., PABST, T., MARKOVA, J., DEBUS, J., HO, A., DÖRKEN, B., RANK, A., GROSU, A. L., WIEGEL, T., KARSTENS, J. H., GREIL, R., WILLICH, N., SCHMIDBERGER, H., DÖHNER, H., BORCHMANN, P., MÜLLER-HERMELINK, H. K., MÜLLER, R. P. & ENGERT, A. 2010. 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*, 28, 4199-206.
- EICHENAUER, D. A., PLÜTSCHOW, A., KREISSL, S., SÖKLER, M., HELLMUTH, J. C., MEISSNER, J., MATHAS, S., TOPP, M. S., BEHRINGER, K., KLAPPER, W., KUHNERT, G., DIETLEIN, M., KOBE, C., FUCHS, M., DIEHL, V., ENGERT, A. & BORCHMANN, P. 2017. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*, 18, 1680-1687.
- ENGERT, A., FRANKLIN, J., EICH, H. T., BRILLANT, C., SEHLEN, S., CARTONI, C., HERRMANN, R., PFREUNDSCHUH, M., SIEBER, M., TESCH, H., FRANKE, A., KOCH, P., DE WIT, M., PAULUS, U., HASENCLEVER, D., LOEFFLER, M., MÜLLER, R. P., MÜLLER-HERMELINK, H. K., DÜHMKE, E. & DIEHL, V. 2007. Two cycles of

- doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*, 25, 3495-502.
- ENGERT, A., HAVERKAMP, H., KOBE, C., MARKOVA, J., RENNER, C., HO, A., ZIJLSTRA, J., KRÁL, Z., FUCHS, M., HALLEK, M., KANZ, L., DÖHNER, H., DÖRKEN, B., ENGEL, N., TOPP, M., KLUTMANN, S., AMTHAUER, H., BOCKISCH, A., KLUGE, R., KRATOCHWIL, C., SCHOBER, O., GREIL, R., ANDREESEN, R., KNEBA, M., PFREUNDSCHUH, M., STEIN, H., EICH, H. T., MÜLLER, R. P., DIETLEIN, M., BORCHMANN, P. & DIEHL, V. 2012. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 379, 1791-9.
- ENGERT, A., PLÜTSCHOW, A., EICH, H. T., LOHRI, A., DÖRKEN, B., BORCHMANN, P., BERGER, B., GREIL, R., WILLBORN, K. C., WILHELM, M., DEBUS, J., EBLE, M. J., SÖKLER, M., HO, A., RANK, A., GANSER, A., TRÜMPER, L., BOKEMEYER, C., KIRCHNER, H., SCHUBERT, J., KRÁL, Z., FUCHS, M., MÜLLER-HERMELINK, H. K., MÜLLER, R. P. & DIEHL, V. 2010. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 363, 640-52.
- FAVE, X., COOK, M., FREDERICK, A., ZHANG, L., YANG, J., FRIED, D., STINGO, F. & COURT, L. 2015. Preliminary investigation into sources of uncertainty in quantitative imaging features. *Comput Med Imaging Graph*, 44, 54-61.
- FOLLOWS, G. A., ARDESHNA, K. M., BARRINGTON, S. F., CULLIGAN, D. J., HOSKIN, P. J., LINCH, D., SADULLAH, S., WILLIAMS, M. V., WIMPERIS, J. Z. & HAEMATOLOGY, T. B. C. F. S. I. 2014. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, 166, 34-49.
- GANESHAN, B. & MILES, K. A. 2013. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging*, 13, 140-9.
- GANESHAN, B., MILES, K. A., BABIKIR, S., SHORTMAN, R., AFAQ, A., ARDESHNA, K. M., GROVES, A. M. & KAYANI, I. 2017. CT-based texture analysis potentially provides prognostic information complementary to interim fdg-pet for patients with hodgkin's and aggressive non-hodgkin's lymphomas. *Eur Radiol*, 27, 1012-1020.
- GANESHAN, B., MILES, K. A., YOUNG, R. C. & CHATWIN, C. R. 2007. In search of biologic correlates for liver texture on portal-phase CT. *Acad Radiol*, 14, 1058-68.
- GANESHAN, B., MILES, K. A., YOUNG, R. C. & CHATWIN, C. R. 2009. Texture analysis in non-contrast enhanced CT: impact of malignancy on texture in apparently disease-free areas of the liver. *Eur J Radiol*, 70, 101-10.
- GANESHAN, B., PANAYIOTOU, E., BURNAND, K., DIZDAREVIC, S. & MILES, K. 2012. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma

- assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 22, 796-802.
- GHSB 2022. Das Hodgkin Lymphom. 2008-2022 ed.: Prof. Dr. Andreas Engert.
- GOH, V., GANESHAN, B., NATHAN, P., JUTTLA, J. K., VINAYAN, A. & MILES, K. A. 2011. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*, 261, 165-71.
- GOLDIN, L. R., PFEIFFER, R. M., GRIDLEY, G., GAIL, M. H., LI, X., MELLEMKJAER, L., OLSEN, J. H., HEMMINKI, K. & LINET, M. S. 2004. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*, 100, 1902-8.
- HANSMANN, M. L. & WILLENBROCK, K. 2002. [WHO classification of Hodgkin's lymphoma and its molecular pathological relevance]. *Pathologe*, 23, 207-18.
- HARALICK, R. M., SHANMUGAM, K. & DINSTEN, I. 1973. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. SMC, 610-621.
- HEROLD, G. 2021. *Innere Medizin*, De Gruyter.
- HUANG, Y. Q., LIANG, C. H., HE, L., TIAN, J., LIANG, C. S., CHEN, X., MA, Z. L. & LIU, Z. Y. 2016. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 34, 2157-64.
- HUTCHINGS, M., LOFT, A., HANSEN, M., PEDERSEN, L. M., BUHL, T., JURLANDER, J., BUUS, S., KEIDING, S., D'AMORE, F., BOESEN, A. M., BERTHELSEN, A. K. & SPECHT, L. 2006. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*, 107, 52-9.
- HUTCHINGS, M., MIKHAEEL, N. G., FIELDS, P. A., NUNAN, T. & TIMOTHY, A. R. 2005. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*, 16, 1160-8.
- KHURSHID, Z., AHMADZADEHFAR, H., GAERTNER, F. C., PAPP, L., ZSÓTER, N., ESSLER, M. & BUNDSCHUH, R. A. 2018. Role of textural heterogeneity parameters in patient selection for <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy via response prediction. *Oncotarget*, 9, 33312-33321.
- KIM, T. Y., LEE, J. Y., LEE, Y. J., PARK, D. W., TAE, K. & CHOI, Y. Y. 2021. CT texture analysis of tonsil cancer: Discrimination from normal palatine tonsils. *PLoS One*, 16, e0255835.
- LEIJENAAR, R. T., CARVALHO, S., HOEBERS, F. J., AERTS, H. J., VAN ELMPT, W. J., HUANG, S. H., CHAN, B., WALDRON, J. N., O'SULLIVAN, B. & LAMBIN, P. 2015. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol*, 54, 1423-9.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K. & AWMF) 2020. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten.
- LITVIN, A. A., BURKIN, D. A., KROPINOV, A. A. & PARAMZIN, F. N. 2021. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*, 13, 97-104.

- LUBNER, M. G., SMITH, A. D., SANDRASEGARAN, K., SAHANI, D. V. & PICKHARDT, P. J. 2017. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*, 37, 1483-1503.
- MEDEIROS, L. J. & GREINER, T. C. 1995. Hodgkin's disease. *Cancer*, 75, 357-69.
- MIRESTEAN, C. C., PAGUTE, O., BUZEA, C., IANCU, R. I. & IANCU, D. T. 2019. Radiomic Machine Learning and Texture Analysis - New Horizons for Head and Neck Oncology. *Maedica (Bucur)*, 14, 126-130.
- MOKRY, T., FLECHSIG, P., DIETRICH, S. & WEBER, T. F. 2020. [Diagnostic imaging of malignant lymphomas]. *Radiologe*, 60, 445-458.
- MÜNCHEN, T. 2021. ICD-10 C81: Hodgkin-Lymphom - Inzidenz und Mortalität.
- MURRAY, P. G. & YOUNG, L. S. 2019. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 134, 591-596.
- NANNI, L., BRAHNAM, S., GHIDONI, S., MENEGATTI, E. & BARRIER, T. 2013. Different approaches for extracting information from the co-occurrence matrix. *PLoS One*, 8, e83554.
- NAYAK, S. R., MISHRA, J. & JENA, P. M. 2017. Fractal analysis of image sets using differential box counting techniques. *Int. j. inf. tecnol.*
- NG, F., GANESHAN, B., KOZARSKI, R., MILES, K. A. & GOH, V. 2013a. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*, 266, 177-84.
- NG, F., KOZARSKI, R., GANESHAN, B. & GOH, V. 2013b. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol*, 82, 342-8.
- PARK, S. O., SEO, J. B., KIM, N., LEE, Y. K., LEE, J. & KIM, D. S. 2011. Comparison of usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia: quantification of disease severity and discrimination between two diseases on HRCT using a texture-based automated system. *Korean J Radiol*, 12, 297-307.
- PATEL, N., HENRY, A. & SCARSBROOK, A. 2019. The value of MR textural analysis in prostate cancer. *Clin Radiol*, 74, 876-885.
- RAMOS, C. A., GROVER, N. S., BEAVEN, A. W., LULLA, P. D., WU, M. F., IVANOVA, A., WANG, T., SHEA, T. C., ROONEY, C. M., DITTUS, C., PARK, S. I., GEE, A. P., ELDRIDGE, P. W., MCKAY, K. L., MEHTA, B., CHENG, C. J., BUCHANAN, F. B., GRILLEY, B. J., MORRISON, K., BRENNER, M. K., SERODY, J. S., DOTTI, G., HESLOP, H. E. & SAVOLDO, B. 2020. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*, 38, 3794-3804.
- RAO, S. X., LAMBREGTS, D. M., SCHNERR, R. S., BECKERS, R. C., MAAS, M., ALBARELLO, F., RIEDL, R. G., DEJONG, C. H., MARTENS, M. H., HEIJNEN, L. A., BACKES, W. H., BEETS, G. L., ZENG, M. S. & BEETS-TAN, R. G. 2016. CT texture analysis in colorectal liver metastases: A better way than size and volume measurements to assess response to chemotherapy? *United European Gastroenterol J*, 4, 257-63.

- RAVANELLI, M., AGAZZI, G. M., TONONCELLI, E., ROCA, E., CABASSA, P., BAIOCCHI, G., BERRUTI, A., MAROLDI, R. & FARINA, D. 2019. Texture features of colorectal liver metastases on pretreatment contrast-enhanced CT may predict response and prognosis in patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy: a pilot study including comparison with standard chemotherapy. *Radiol Med*, 124, 877-886.
- REINERT, C. P., WANEK, L., BOSMULLER, H., FEDERMANN, B., FRITZ, J., SOKLER, M. & HORGER, M. 2020. Computed tomography texture analysis for assessment of chemotherapy response of Hodgkin lymphoma. *Medicine (Baltimore)*, 99, e19146.
- RIZZO, S., BOTTA, F., RAIMONDI, S., ORIGGI, D., FANCIULLO, C., MORGANTI, A. G. & BELLOMI, M. 2018. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*, 2, 36.
- SASSE, S., KLIMM, B., GÖRGEN, H., FUCHS, M., HEYDEN-HONERKAMP, A., LOHRI, A., KOCH, O., WILHELM, M., TRENN, G., FINKE, J., MÜLLER, R. P., DIEHL, V., EICH, H. T., BORCHMANN, P. & ENGERT, A. 2012. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 23, 2953-2959.
- SCALCO, E. & RIZZO, G. 2017. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol*, 90, 20160642.
- SENN, H.-J. 2001. Morbus Hodgkin. *Checkliste Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- SIMPSON, A. L., ADAMS, L. B., ALLEN, P. J., D'ANGELICA, M. I., DEMATTEO, R. P., FONG, Y., KINGHAM, T. P., LEUNG, U., MIGA, M. I., PARADA, E. P., JARNAGIN, W. R. & DO, R. K. 2015. Texture analysis of preoperative CT images for prediction of postoperative hepatic insufficiency: a preliminary study. *J Am Coll Surg*, 220, 339-46.
- SKOETZ, N., WILL, A., MONSEF, I., BRILLANT, C., ENGERT, A. & VON TRESCROW, B. 2017. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd007941.
- SMITH, A. D., GRAY, M. R., DEL CAMPO, S. M., SHLAPAK, D., GANESHAN, B., ZHANG, X. & CARSON, W. E., 3RD 2015. Predicting Overall Survival in Patients With Metastatic Melanoma on Antiangiogenic Therapy and RECIST Stable Disease on Initial Posttherapy Images Using CT Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 205, W283-93.
- SPECHT, L., GRAY, R. G., CLARKE, M. J. & PETO, R. 1998. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 16, 830-43.
- SPECHT, L., YAHALOM, J., ILLIDGE, T., BERTHELSEN, A. K., CONSTINE, L. S., EICH, H. T., GIRINSKY, T., HOPPE, R. T., MAUCH, P., MIKHAEEL, N. G. & NG, A. 2014. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89, 854-62.

- SU, G. Y., XU, X. Q., ZHOU, Y., ZHANG, H., SI, Y., SHEN, M. P. & WU, F. Y. 2021. Texture analysis of dual-phase contrast-enhanced CT in the diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Acta Radiol*, 62, 890-896.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2020. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *ACS Journals*.
- TANG, X. 1998. Texture information in run-length matrices. *IEEE Trans Image Process*, 7, 1602-9.
- TRAVERSO, A., WEE, L., DEKKER, A. & GILLIES, R. 2018. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 102, 1143-1158.
- VON TRECKOW, B., PLÜTSCHOW, A., FUCHS, M., KLIMM, B., MARKOVA, J., LOHRI, A., KRAL, Z., GREIL, R., TOPP, M. S., MEISSNER, J., ZIJLSTRA, J. M., SOEKLER, M., STEIN, H., EICH, H. T., MUELLER, R. P., DIEHL, V., BORCHMANN, P. & ENGERT, A. 2012. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*, 30, 907-13.
- WÖCKEL, W. 1980. [Morphological classification and problems of lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease) (author's transl)]. *Arch Geschwulstforsch*, 50, 25-35.
- YIP, C., DAVNALL, F., KOZARSKI, R., LANDAU, D. B., COOK, G. J., ROSS, P., MASON, R. & GOH, V. 2015. Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 28, 172-9.
- YIP, C., LANDAU, D., KOZARSKI, R., GANESHAN, B., THOMAS, R., MICHAELIDOU, A. & GOH, V. 2014. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*, 270, 141-8.
- YIP, S. S. & AERTS, H. J. 2016. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*, 61, R150-66.
- ZHANG, G. M., SHI, B., XUE, H. D., GANESHAN, B., SUN, H. & JIN, Z. Y. 2019. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate subtypes of renal cell carcinoma? *Clin Radiol*, 74, 287-294.

## 7 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Rye-Klassifikation von 1996 ergänzt durch die WHO von 1999 3

**Tabelle 2:** Ann- Arbor- Klassifikation 4

**Tabelle 3:** Deauville-Klassifikation 6

**Tabelle 4:** S3- leitliniengerechte Standardtherapie 8

**Tabelle 5:** Unterschiedliche Filtersettings im Ausgangs-Staging am Beispiel der *Heterogeneity*. 23

**Tabelle 6:** Unterschiedliche Filtersettings im Zwischen-Staging am Beispiel der *Heterogeneity* 23

**Tabelle 7:** Beschreibung der Texturparameter erster, zweiter und höherer Ordnung modifiziert nach Reinert et al., (2020). 26

**Tabelle 8:** Zuordnung der HL-Patienten zum Therapieschema, abhängig vom Stadium des jeweiligen Patienten 32

**Tabelle 9:** Anzahl der HL-Patienten zu den jeweiligen Stagingzeitpunkten und Einteilung nach der Deauville-Klassifikation 34

**Tabelle 10:** Ausgangs- und Zwischen-Staging Ergebnisse bei Patienten mit HL (n=100) 37

**Tabelle 11:** Vergleich der Partiellen Remission mit der Kompletten Remission im Zwischen-Staging 39

## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Studienpopulation 18
- Abbildung 2:** Markierter Lymphomherd zum Ausgangs-Staging 21
- Abbildung 3:** Markierter Lymphomherd zum Zwischen-Staging 22
- Abbildung 4:** Ausprägung der *Intensity* im Ausgangs-Staging 24
- Abbildung 5:** Ausprägung der *Intensity* im Zwischen-Staging 24
- Abbildung 6:** Studienpopulation unterteilt in die unterschiedlichen Ann-Arbor-Stadien 30
- Abbildung 7:** ROC-Kurve der *Uniformity of Entropy (COM)* 40
- Abbildung 8:** *Box-Blot* der *Entropy of Heterogeneity* zum Ausgangs-Staging 42
- Abbildung 9:** *Box-Blot* der *Entropy of Heterogeneity* zum Zwischen-Staging 42
- Abbildung 10:** ROC-Kurve der *Entropy of Heterogeneity* zum Ausgangs-Staging 43
- Abbildung 11:** ROC-Kurve der *Entropy of Heterogeneity* zum Zwischen-Staging 44



## **9 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius S. Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius S. Horger, Leitender Oberarzt der Medizinische Klinik und PD Dr. med. Christian P. Reinert, Facharzt Radiologie.

Sämtliche Messungen wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. med. Christian P. Reinert und Prof. Dr. med. Marius S. Horger von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. med. Christian P. Reinert durch mich und durch PD Dr. med. Christian P. Reinert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marius S. Horger und PD Dr. med. Christian Reinert verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.12.2022

## 10 Veröffentlichung

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten, wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Reinert, C.P., Wanek, L., Bösmüller, H., Federmann, B., Fritz, J., Sokler, M. & Horger, M. Computed tomography texture analysis for assessment of chemotherapy response of Hodgkin lymphoma. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99, 7

## **11 Danksagung**

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Horger und meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Reinert für die Unterstützung während der Datenerhebung und -auswertung, sowie bei der Erstellung der Dissertation bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Nikolaou, dass ich bei ihm in der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie die Möglichkeit hatte, meine Dissertation durchzuführen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Melanie Scharr und Reinhard Kölmel bedanken, dass sie mir wertvolle Tipps zur Erstellung meiner Dissertationsschrift gegeben haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann und meiner Familie bedanken, dass sie mich in den letzten Jahren auf dem Weg durch das Medizinstudium und während meiner Dissertation zu jeder Zeit unterstützt haben.