

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**Radiomische Features der Milz
zur Charakterisierung maligner Lymphomerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Sophie Enke

aus
Augsburg

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Kunz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ralf Schmidmaier Prof. Dr. Martin Dreyling
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter	PD Dr. Dominik Nörenberg PD Dr. Thomas Huber
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung	06.07.2023

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Einteilung der Lymphome	1
1.1.1. Hodgkin-Lymphome.....	2
1.1.2. Non-Hodgkin-Lymphome	5
1.2. Bildgebung von Lymphomerkrankungen	8
1.2.1. Staging vor Therapiebeginn (Baseline-Bildgebung)	8
1.2.2. Therapieansprechen in Follow-Up-Bildgebung.....	11
1.3. Neue Methoden in der Bildanalyse.....	12
1.3.1. Radiomics	12
1.3.2. Durchführung radiomischer Studien	14
1.4. Zielsetzung	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	16
2.1.1. Einschlusskriterien	16
2.1.2. Datenerhebung	17
2.1.3. Finales Kollektiv zur Feature-Analyse.....	19
2.1.4. Gruppierung der Chemotherapie-Schemata.....	20
2.2. CT-Scanner und Staging-Protokoll.....	20
2.3. Bildbefundung.....	21
2.3.1. Radiologisches Staging in der Baseline.....	21
2.3.2. Beurteilung hinsichtlich des Therapieansprechens.....	22
2.4. Segmentierung der Milz.....	23
2.5. Segmentierung nodaler Lymphommanifestationen	24
2.6. Bildbeispiele.....	24
2.7. Bestimmung des CCD und Beurteilung der Milz.	30
2.8. Non-Lymphom Kohorte.....	30
2.9. Identifikation eines diagnostisch relevanten Feature Space	31
2.9.1. PyRadiomics	31
2.9.2. Feature-Analyse und Modellierung von Klassifikatoren.....	34
2.10. Statistische Analyse.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Deskription der Patientenkohorte	37
3.1.1. Patientencharakteristika.....	37
3.1.2. Deskription der Bilddaten.....	39
3.1.3. Deskription der Non-Lymphom-Kohorte	40

3.2. Vergleich radiomischer Features der Milz zur Differenzierung einer Lymphomerkrankung	40
3.2.1. Prädiktion eines Lymphoms anhand CCD und Volumen.....	40
3.2.2. Prädiktion eines Lymphoms anhand radiomischer Features	41
3.3. Vergleich radiomischer Features der Milz zur Subtypdifferenzierung	43
3.3.1. Vergleich des CCD in der Baseline-Bildgebung	43
3.3.2. Prädiktion des Subtyps anhand CCD und Volumen	44
3.3.3. Prädiktion des Subtyps mit radiomischen Features der Milz	44
3.3.4. Anhand radiomischer Features beteiligter Lymphknoten.....	48
3.4. Klinische und radiologische Prädiktoren des Therapieansprechens in FU1 .	49
3.5. Prädiktion des Therapieansprechens anhand radiomischer Features der Milz	52
4. Diskussion.....	53
4.1. Einordnung der Klassifikationsleistungen zur Erkennung von Lymphomerkrankungen	53
4.2. Einordnung der Klassifikationsleistungen zur Differenzierung von Lymphomsubtypen	54
4.3. Einordnung von Aussagen über das Therapieansprechen in FU1	56
4.4. Besonderheiten und Limitationen der Studie.....	59
4.4.1. Studiendesign	59
4.4.2. Patientencharakteristika.....	60
4.4.3. Bildakquisition und Segmentierung von Bilddaten.....	62
4.4.4. Technische Aspekte der Quantitativen Bildanalyse mit Radiomics	64
4.5. Potentielle Implikationen aus Studienergebnissen	65
4.6. Ausblick: Radiomics als Teil personalisierter Medizin	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	70
7. Abbildungsverzeichnis	88
8. Tabellenverzeichnis	89
9. Eidesstattliche Versicherung.....	90
10. Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Chemotherapieschema: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AUC	Area under the Curve
Abb	Abbildung
BEACOPP	Chemotherapieschema: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BL	Baseline-Bildgebung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCD	Kraniokaudaler Durchmesser
CeCT	Contrast-enhanced Computed Tomography
CR	Complete Response
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
ESMO	European Society for Medical Oncology
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FU1	Follow-Up-Bildgebung
GHSG	German Hodgkin Study Group
Hb	Hämoglobin
HL	Hodgkin-Lymphom
IBSI	Imaging Biomarker Standardization Initiative
IPI	International Prognostic Index
KIS	Klinisches Informationssystem
KUM	Klinikum der Universität München
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München

LoG	Logarithmisch
MCL	Mantelzell-Lymphom
MIPI	Mantlecell-Lymphoma International Prognostic Index
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PACS	Picture Archiving and Communication System
PANTHER	Patientenorientierte onkologische Therapieunterstützung
PD	Progressive Disease
PR	Partial Response
R-CHOEP	Chemotherapieschema: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin/Vincristin, Etoposid, Prednisolon
R-CHOP	Chemotherapieschema: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin/Vincristin, Prednisolon
R-DHAB	Chemotherapieschema: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of Interest
RTx	Bestrahlung
SAT	Segmentation Annotation Tool
SD	Stable Disease
Tab	Tabelle
VOI	Volume of Interest
WBC	White Blood Cell Count
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

In 91 von 172 Staaten sind Krebserkrankungen heute entweder die führende oder die zweithäufigste Todesursache bei Menschen unter 70 Jahren, was aus Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2015 hervorgeht [1]. Für 2,8 % aller neuen Krebserkrankungen weltweit sind Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) verantwortlich, die mit 250.000 Todesfällen im Jahr 2018 zu den 15 häufigsten letal endenden Krebserkrankungen zählen [1]. NHL sind Neoplasien des lymphatischen Systems, die maligne Lymphomerkrankungen genannt werden und in Hodgkin-Lymphome (HL) und NHL unterteilt werden. In Deutschland stehen NHL in der Häufigkeit an neunter Stelle [2,3]. HL machen dagegen 0,5 % aller Krebsneuerkrankungen der Gesamtbevölkerung in Deutschland aus; in der Population der 10- bis 35-Jährigen gehören sie jedoch zu den fünf häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland [4,5].

Mit über 50 verschiedenen Subtypen, die zytogenetische, molekulare, und (immuno-) histopathologische Unterschiede aufweisen, stellen maligne Lymphome aber gleichzeitig eine sehr heterogene Gruppe an Tumoren dar [6]. Sie umfassen eine Vielzahl von malignen Erkrankungen, die von entarteten Lymphozyten ausgehen. Häufig manifestieren sie sich in Organen des lymphatischen Systems, vor allem in den Lymphknoten (LK), dem Knochenmark und der Milz. Prinzipiell können sich Lymphome jedoch an nahezu allen Organsystemen manifestieren und auch im zentralen Nervensystem (ZNS) auftreten. In der Diagnostik, dem Staging, der Evaluation des Therapieansprechens sowie der Nachsorge bei Lymphomerkrankungen spielen die bildgebenden Verfahren der Radiologie eine große Rolle und sind fester Bestandteil in der interdisziplinären Behandlung.

1.1. Einteilung der Lymphome

Historisch geht der Begriff „Morbus Hodgkin“ auf Dr. Thomas Hodgkin zurück, der im Jahr 1832 eine Sammlung von Fällen veröffentlichte, die mit einer Schwellung von LK und einer Splenomegalie einhergingen. Hier beschrieb er detailliert eine Krankheit des lymphatischen Systems, die später seinen Namen erhielt [7]. Nach Entdeckung der für das HL charakteristischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen (durch Carl Sternberg und Dorothea Reed Anfang des 19. Jahrhunderts), konnte das HL als eigenständige Krankheitsentität des lymphatischen Systems von der Gruppe der NHL abgegrenzt

werden. Diese Aufteilung ist weiterhin gebräuchlich, jedoch sind heutzutage wesentlich mehr Subtypen bekannt, die durch die *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* von 2017 anhand histologischer und zytogenetischer Merkmale definiert werden [8].

1.1.1. Hodgkin-Lymphome

Pathophysiologie

Histopathologisch präsentiert sich das klassische HL durch die Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen. Diese bilden allerdings nur einen geringen Anteil des Tumors, ein Großteil wird durch reaktive Infiltrate des Immunsystems gebildet, wie T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten [9]. Anhand dieses Milieus werden die Subtypen des klassischen HL unterschieden, welches ca. 95 % der HL-Fälle ausmacht. In Abgrenzung dazu beschreibt die WHO das nodulär Lymphozyten-prädominante HL, welches vor allem in frühen Stadien einen anderen Therapieansatz erfordert [10].

Die vier Subtypen des klassischen HL werden histologisch bestimmt, ziehen aber meist keine therapeutische Konsequenz nach sich. Das nodulär-sklerosierende HL ist dabei die größte Subgruppe.

Klinisches Erscheinungsbild

Das HL präsentiert sich in ca. 70 % der Fälle als schmerzlose Lymphadenopathie, wobei die LK meist eine derbe oder gummiartige Konsistenz besitzen. Diese manifestiert sich wiederum in 70 % der Fälle zervikal, sowie in 60 % der Fälle mediastinal [10]. Andere LK-Stationen wie axilläre oder retroperitoneale LK sind seltener beteiligt. Eine extranodale Manifestation liegt in etwa 15 % der Fälle vor und betrifft dabei häufig die Leber, Lunge oder das Knochenmark [11]. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat begleitend eine B-Symptomatik. Dieser wird eine negativ prognostische Relevanz zugeschrieben und umfasst Fieber ab 38 °C, Nachtschweiß sowie Gewichtsverlust von mehr als 10 % des eigenen Körpergewichts in den letzten sechs Monaten. Zusätzlich kann es zu Leistungsminderung, Pruritus und LK-Schmerz nach Alkoholgenuß, dem sog. „Alkoholschmerz“ kommen.

Diagnostik und Staging

Diagnostischer Standard zur Sicherung eines HL ist die Exstirpation eines beteiligten LK oder eine Stanzbiopsie des befallenen Organs und eine histopathologische Bewertung.

Anschließend erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik, die insbesondere auf bildgebenden Verfahren beruht. Die Leitlinie zu HL empfiehlt dabei eine umfangreiche Diagnostik mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (Contrast-enhanced CT: CeCT) des Halses, Thorax und Abdomen, die auch gleichzeitig mit der Fluordesoxyglucose (FDG)-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden kann [10,12]. Die anatomische Stadieneinteilung (Staging) zur Risikoabschätzung des HL erfolgt u.a. nach der Cotswold-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation von 1989 [13]. Diese richtet sich dabei vor allem nach befallenen LK-Stationen und extranodalen Manifestationen. In der Lugano-Klassifikation von 2014 ist nur noch eine Unterteilung in *limited disease* und *advanced disease* vorgesehen. [14]. Die Klassifikation anhand der Cotswold-Modifikation nach Ann-Arbor und der Lugano-Klassifikation ist unter 2.3.12.3.1. genauer erläutert.

Neben der Stadieneinteilung anhand anatomischer Gesichtspunkte definierte die German Hodgkin Study Group (GHSG) für das HL weitere Risikofaktoren, die zur Einschätzung des Risikoprofils und der Therapieentscheidung herangezogen werden [12]:

- Großer Mediastinaltumor in der Bildgebung ($\geq \frac{1}{3}$ des thorakalen Querdurchmessers).
- Extranodaler Befall (Manifestation in jedem Gewebe außer in lymphatischen Organen. Als lymphatische Organe zählen: LK, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und Peyer-Plaques).
- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG): ≥ 50 mm/h bei Abwesenheit von B-Symptomatik, ≥ 30 mm/h, wenn eine B-Symptomatik vorhanden ist.
- Befall von ≥ 3 LK-Arealen. Diese entsprechen nicht den LK-Regionen der Ann-Arbor-Klassifikation und umfassen teilweise mehrere LK-Regionen.

Anhand dieser Risikofaktoren und der Stadien nach Ann-Arbor werden Risikogruppen gebildet. Die risiko-adaptierte Einteilung in frühe, intermediäre und fortgeschrittene Stadien der GHSG wird in der Tabelle (Tab.) 1 dargestellt. Anhand dieser Risikogruppen wird eine stadiengerechte Therapie eingeleitet.

Tab. 1: Einteilung des HL anhand des Risikoprofils (adaptiert nach GHSG [12])

Früh	Intermediär	Fortgeschritten
Stadium I und II nach Ann-Arbor ohne Risikofaktoren	Stadium I und IIA nach Ann-Arbor Stadium II B mit zusätzlichen Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte BSG • ≥ 3 Lymphknotenareale 	Stadium II B mit zusätzlichen Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • große mediastinale Masse • extranodale Manifestation Stadium III und IV nach Ann-Arbor

Therapie, Verlauf und Nachsorge

Generell verfolgt die Therapie des HL immer einen kurativen Ansatz. Bei einem großen Anteil der Erkrankten mit HL ist die First-Line-Therapie erfolgreich [15]. Diese besteht meist aus einer kombinierten Radio-Chemotherapie.

In frühen Stadien werden bevorzugt zwei Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) mit anschließender involved Field Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 20 Gy verwendet [16,17].

Die intermediären Stadien werden aus einer Kombination von vier Zyklen Polychemotherapie und anschließender lokaler Bestrahlung (RTx) behandelt [18,19]. Die verwendeten Chemotherapie (CTx) -Schemata für 18-60-Jährige beinhalten zwei Zyklen von BEACOPP eskaliert (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison), gefolgt von zwei Zyklen ABVD mit anschließender RTx mit einer Gesamtdosis von 30 Gy [18]. Bei älteren Patientinnen und Patienten (> 60 Jahre) oder Kontraindikationen gegen das BEACOPP-Schema sind vier Zyklen ABVD mit anschließender RTx empfohlen [19].

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HL bis zu 60 Jahren wird eine FDG-PET/CT-adaptierte CTx mit BEACOPP eskaliert empfohlen. Bei hinreichendem Ansprechen im PET/CT wird durch eine Deeskalation der CTx die Behandlungsintensität reduziert [20,21].

In den letzten Jahren zeichnete sich ab, dass immer weniger Erkrankte an einem HL versterben. Das relative 5-Jahres-Überleben lag in den Jahren 2015/2016 in Deutschland etwa bei 84 % bei Frauen und 86 % bei Männern [5].

1.1.2. Non-Hodgkin-Lymphome

In dieser Arbeit sollen vorrangig die häufigsten Subtypen des NHL, das Diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das Follikuläre Lymphom (FL) sowie das Mantelzell-Lymphom (MCL) behandelt werden. Daten zur Epidemiologie der verschiedenen Lymphomerkrankungen sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Epidemiologische Daten der NHL-Subtypen
(Daten wurden dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2015/16 entnommen [3].)

	DLBCL	FL	MCL
Inzidenz (pro 100 000 Einwohnern)	4	4	2
Anteil an NHL (in %)	30	30	5
Medianes Erkrankungsalter	71	66	71

Pathophysiologie

Ca. 85-90 % der NHL sind Subklone transformierter B-Lymphozyten, so auch DLBCL, FL und MCL. Sowohl für das FL als auch das MCL wurden distinkte Chromosomentranslokationen (FL: t(14;18)(q32;q31); MCL: t(11;14)(q13;q32)) beschrieben [8]. Das DLBCL hingegen umfasst eine Reihe hochmaligner, schnell wachsender Subtypen, für die verschiedene genetische Mutationen nachgewiesen werden [22].

Die verschiedenen Subtypen der NHL können gleich dem HL anhand histopathologischer Kriterien nach der *WHO-Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* eingeteilt und unterschieden werden [8]. Die NHL lassen sich auch klinisch unterteilen anhand des Malignitätsgrades in indolente (niedrig maligne) NHL, zu denen das FL gezählt wird, und in aggressive (hochmaligne) NHL wie dem DLBCL [22].

Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch imponieren NHL gemäß dem jeweiligen Subtyp, den beteiligten LK-Arealen und dem Auftreten einer B-Symptomatik sehr unterschiedlich. In knapp über der Hälfte der Fälle eines indolenten Lymphoms präsentiert sich das NHL als schmerzlose, progrediente Lymphadenopathie. Außerdem treten in jeweils einem Drittel der Fälle Leistungsschwäche oder Müdigkeit auf [23]. NHL können sich, gleich dem HL, in fast jedem extralymphatischem Gewebe manifestieren. Häufig ist dabei eine Spleno- sowie eine Hepatomegalie und eine Beteiligung des Knochenmarks.

Diagnostik und Staging

Diagnostischer Standard zur Sicherung eines NHL ist die Exstirpation eines beteiligten LK oder eine Stanzbiopsie extranodaler Manifestationen und eine histopathologische Bewertung. Die Einteilung in Stadien erfolgt ebenfalls gemäß der Cotswold-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation oder der Lugano-Klassifikation [13,14]. Hierzu sollte eine CeCT des Halses, Thorax und Abdomen erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit Lymphom-Subtypen, die eine hohe FDG-Aufnahme besitzen, wie das DLBCL, soll außerdem eine FDG-PET/CT durchgeführt werden [24].

Zur Einschätzung des individuellen Risikos des/der Erkrankten wurde 1993 der *International Prognostic Index* (IPI) für hochmaligne NHL eingeführt [25]. Dieser bedient sich auch des anatomischen Stagings nach Ann-Arbor. Während der IPI noch immer für das DLBCL herangezogen wird [26], wurde er für andere Entitäten modifiziert. Für Patientinnen und Patienten mit einem FL wurde der *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) mit diversen Erweiterungen entworfen, bei MCL kann der *Mantlecell-Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) verwendet werden [27–29]. Die gebräuchlichsten Indices sind Abbildung (Abb.) 1 zu entnehmen.

International Prognostic Index (IPI)	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI2)	Mantecell-Lymhoma International Prognostic Index (MIPI)
Age > 60 Stadium III/IV nach Ann-Arbor ECOG-Score \geq 2 Serum-LDH erhöht	Alter > 60 β 2-Mikroglobulin erhöht Hb <12 g/dL KM-Befall Längster LK-Durchmesser > 6cm	Alter > 60 Serum-LDH erhöht White Blood Cell Count (WBC) erhöht ECOG-Status \geq 2 (ki-67)

Abb. 1: Prognostische Scores der NHL-Subtypen
 Parameter der prognostischen Scores für hochmaligne NHL (IPI), FL (FLIPI2) und MCL (MIPI)
 (adaptiert nach einzelnen Scores [25,27–29])

Therapie, Verlauf und Nachsorge

Nach Diagnose eines DLBCL ist aufgrund seines aggressiven Wachstums ein schneller Therapiebeginn erforderlich. Je nach Stadium und Größe einzelner LK-Konglomerate besteht die First-Line Therapie aus sechs bis acht Zyklen des CTx-Schemas R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin/Vincristin, Prednisolon) [30]. Eine Erweiterung durch Etoposid (R-CHOEP) wird bei jungen Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose verwendet [31]. Ein LK-Bulk sowie Skelettmanifestationen sollten bestrahlt werden. Insgesamt gelingt es mit der First-Line-Therapie des DLBCL, ca. 60 % der Erkrankten in eine dauerhafte Remission zu bringen [30].

Der Therapieansatz des MCL wird nach Risikofaktoren und Alter gewählt. Die Standardtherapie für junge Patientinnen und Patienten (< 65 Jahre) eine dosisintensivierte CTx, R-DHAB (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation dar [32,33]. Bei älteren Patientinnen und Patienten wird ein weniger aggressiver Ansatz mittels R-CHOP oder R-Bendamustin verfolgt. Remissionsdauer und Gesamtüberleben bei MCL können durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie signifikant verlängert werden [34]. Bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit einem indolenten, klinischen Verlauf kann eine abwartende Haltung, die „Watch & Wait“-Strategie, eingenommen werden. Eine Überwachung des Erkrankten findet in engmaschigen Kontrollen statt; bei einem Progress des NHLs sollte aber eine Therapie eingeleitet werden.

Bei Patientinnen und Patienten mit FL wird in Stadium I und II nach Ann-Arbor ein kurativer Ansatz verfolgt. Der Therapieansatz ist eine RTx kombiniert mit Immuntherapie mit Rituximab [35,36]. Eine „Watch & Wait“-Strategie kann bei niedriger Tumorlast in höheren Stadien verfolgt werden, bei Indikationen zum Therapiebeginn bei progredienter Lymphomerkrankung wird eine Therapie mit R-Bendamustin oder R-CHOP eingeleitet [37,38]. Anschließend wird meist eine Remissionserhaltung für zwei Jahre mit Rituximab fortgeführt [39].

Alle Entitäten tragen das Risiko eines Rezidivs sowie therapie-assoziierte Langzeitkomplikationen. In der Nachsorge des FL sind in den ersten beiden Jahren nach Therapieende dreimonatige Kontrolluntersuchungen vorgesehen, um das prognostisch ungünstige Frührezidiv, welches als *Relapse of Disease* innerhalb von 24 Monaten ab Therapiebeginn definiert wird, möglichst zeitnah zu detektieren [40].

1.2. Bildgebung von Lymphomerkrankungen

Im Rahmen des Stagings, der Therapieplanung und der Quantifizierung des Therapie-Ansprechens spielen bildgebende Verfahren eine große Rolle. Die CT und die Hybridbildgebung mittels PET/CT sind dabei häufig genutzte bildgebende Verfahren im Rahmen der Lymphombildgebung.

Die Staging-Untersuchung aller Lymphomentitäten umfasst zumeist eine Bildgebung von Hals, Thorax und Abdomen mittels CT, wenn möglich einer CeCT oder einer kombinierten FDG-PET/CT.

Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) empfiehlt weiterhin eine CeCT in allen Entitäten, welche im klinischen Alltag meist vor oder gleichzeitig mit der FDG-PET/CT gefahren werden [12,41–43]. Die fusionierte FDG-PET/CT-Bildgebung wird international als Standard zum initialen Staging von malignen Lymphomen gesehen, die mit hohem FDG-Uptake wie dem HL und dem DLBCL einhergehen. Im Vergleich zum CeCT-Staging bewies das initiale PET/CT bei HL eine höhere Sensitivität, vor allem in der Abgrenzung extranodaler Befälle (73 % vs. 37 %) [44]. Das führt in ca. 34 % der Fälle zu einer Änderung der Stadieneinteilung nach Ann-Arbor [45]. Besonders hinsichtlich eines Knochenmarkbefalls werden der initialen PET/CT eine hohe Sensitivität und Spezifität bestätigt [46,47]. In Lymphom-Arten mit geringem oder variablem FDG-Up-take, zu welchem beispielsweise das FL und das MCL zählen, ist weiterhin das CeCT gebräuchlich, jedoch wird auch hier das PET/CT häufiger eingesetzt.

Während der PET/CT also vor allem in der Detektion extranodaler Läsionen große Bedeutung zukommt, liegt ein großer Vorteil der CeCT in einer bestmöglichen anatomischen Bewertung vorliegender Läsionen. Die CeCT lässt dabei nodale Größenmessungen exakter zu, bei besserem Kontrast zwischen beteiligten LK und umgebendem Weichteilgewebe als native CT-Verfahren [24]. Die ESMO empfiehlt deswegen in ihrer veröffentlichten DLBCL-Leitlinie ein CeCT vor Therapiestart. [42]. Weiterhin ist das CeCT im klinischen Alltag niedrighschwellig verfügbar, sodass eine Bildgebung kurzfristig stattfinden kann.

1.2.1. Staging vor Therapiebeginn (Baseline-Bildgebung)

Die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor erfolgt anhand einer Baseline-Bildgebung (BL), mittels CeCT Hals, Thorax und Abdomen umfasst. Das Staging basiert grundsätzlich auf der Ausbreitung nodaler Manifestationen und extranodaler Beteiligung. Eine nodale

Manifestation stellt sich in der CeCT als generell vergrößerter LK (> 1,5 cm) von homogener Dichte dar. Die Cotswold-Modifikation von 1981 nach Ann-Arbor ist auch heute noch internationaler Standard zur Stadieneinteilung [13]. Mit der Lugano-Klassifikation von 2014 wurde versucht, ein einheitliches, vereinfachtes Klassifikationssystem für Staging und Therapieansprechen zu schaffen, welches auch die PET/CT berücksichtigt [14].

Cotswold-Modifikation nach Ann-Arbor

Nach der Cotswold-Modifikation sind Stadium I bis III als Nodal Disease definiert. Stadium I beschreibt den Befall einer einzelnen LK-Region, Stadium II mehrere beteiligte LK-Regionen ipsilateral des Diaphragmas. In Stadium III sind LK-Regionen kontralateral des Diaphragmas beteiligt [48]. Sobald ein diffuser extranodaler Befall vorliegt, ist es nach der Ann-Arbor Klassifikation die Stufe IV. Nach der Ann-Arbor-Klassifikation wurden die LK-Regionen wie folgt definiert: Zervikal und Supraclaviculär, Infraclaviculär, Axillär, Mediastinal, Hilär, Paraaortal, Mesenterial, Iliakal, Inguinal und Femoral, Waldeyer'scher Rachenring [13]. Die Stadien der Cotswold-Modifikation nach Ann-Arbor werden in Tab. 3 erläutert.

Eine Beteiligung der Milz liegt in etwa 30-40 % der Fälle initial bei HL vor, bei NHL variiert die Milzbeteiligung je nach Subtyp zwischen 10-40 % [11,49,50]. Dies kann sich zum Beispiel als homogene Splenomegalie ohne fokale Läsionen, diffuse Infiltration mit miliaren Läsionen < 5 mm, multiple fokale Läsionen (1-10 cm) oder einer großen einzelnen Masse äußern [51–54]. Die Splenomegalie ist dabei häufig, weist aber nur eine Sensitivität von 38 % und eine Spezifität von 61 % für eine sichere Lymphommanifestation auf [55]. Der Milzbefall wird am besten durch ein FDG-PET/CT-Staging detektiert [50]. Ca. 30 % normal großer Milzen weisen eine Tumorfiltration auf, während eine Splenomegalie in malignen Lymphomen auch ohne einen tumorösen Befall auftreten kann [50,53,54,56,57]. Ein einfaches und einheitliches Kriterium zur quantitativen Beurteilung der Splenomegalie wurde in den folgenden Lugano-Kriterien von 2014 mit dem Kraniokaudalen Durchmesser (CCD) definiert.

Eine Beteiligung des Knochenmarks manifestiert sich meist durch fokale Läsionen oder in diffuser Beteiligung. Abdominelle Organmanifestationen äußern sich meist in Form von multiplen soliden Läsionen mit verstärkter Kontrastmittelaufnahme [58]. Auch ein diffuser Befall ist möglich, meist in Form einer Organomegalie mit variierender Kontrastmittelaufnahme [59]. Die größte nodale Masse wird bei malignen

Lymphomen dahingehend beurteilt, ob die Kriterien eines sogenannten Lymphom-bulks erfüllt sind. Bei HL ist ein Bulk definiert als eine solide Masse, die im größten Durchmesser > 10 cm misst [60]. Bei NHL zählt die Manifestation bereits ab 7,5 cm als „*Bulky Disease*“ [61,62].

Tab. 3: Stadieneinteilung von Lymphomerkrankungen
Nach der Cotswold-Modifikation des Ann-Arbor-Stagings (adaptiert nach Leitlinie HL [10]).

	Beschreibung
Stadium I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion <i>oder</i> Einzelner lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der ipsilateralen Seite des Zwerchfells <i>oder</i> lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der ipsilateralen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknotenregionen
Zusatz A	Abwesenheit von B-Symptomatik
Zusatz B	Anwesenheit von B-Symptomatik (siehe klinisches Erscheinungsbild)

Lugano-Klassifikation in der Baseline-Bildgebung

Die Lugano-Klassifikation versteht sich als Modifikation und Erweiterung der beschriebenen Cotswold-Modifikation nach Ann-Arbor. Erstmals wurde hier eine einheitliche Verwendung des FDG-PET/CTs und des CeCT in einem internationalen Staging-System bei Lymphomerkrankungen verankert. Dabei wird die bestehende Cotswold-Modifikation stark vereinfacht dargestellt, in *limited disease* und *advanced disease*. Die bisherigen Stadien I und II (ohne Bulk) nach Ann-Arbor werden als *limited disease* bezeichnet, während *advanced disease* die Stadien III und IV umfasst [14].

Eine Splenomegalie liegt nach Lugano-Kriterien vor, wenn die Milz im CCD ≥ 13 cm misst [14]. Der CCD wird im klinischen Alltag in der größten coronaren Ansicht der Milz

manuell gemessen. Der CCD steht dabei in Korrelation zu dem Gesamtvolumen der Milz, welches im klinischen Alltag jedoch aufwendig zu messen ist [63,64].

1.2.2. Therapieansprechen in Follow-Up-Bildgebung

Sowohl in HL als auch in NHL wird eine Kontrolle des Therapieansprechens nach ca. zwei bis drei Zyklen CTx mittels bildgebender Verfahren vorgenommen (Follow-Up-Bildgebung: FU1). Ebenso ist ein Kontroll-Staging nach Abschluss der Therapie vorgesehen. Dieses sollte in kurzem zeitlichen Abstand (ca. vier Wochen) zum Therapieende erfolgen.

Mit der Lugano-Klassifikation von 2014 wurde auch ein bestehendes Klassifikationssystem zur Beurteilung des Therapieansprechens überarbeitet [14]. Das Therapieansprechen wird anhand bildmorphologischer und PET-Kriterien klassifiziert nach: a) *Complete Response* (CR), b) *Partial Response* (PR), c) *Stable Disease* (SD), und d) *Progressive Disease* (PD).

Response-Kriterien nach Cheson et al.

Die Kriterien zur Quantifizierung des Therapieansprechens nach Cheson et al. (2007) stellten eine Erweiterung der erstmals 1999 durch die *International Working Group* einheitlich definierten Response-Kriterien für NHL dar, die später auch für HL übernommen wurden [65,66]. Cheson et al. bediente sich in diesen Kriterien auch des FDG-PET/CTs in FDG-sensiblen Lymphomen. In HL und DLBCL wurde diese Untersuchung zur BL und Abschluss-Bildgebung empfohlen [66,67]. CR wurde hier definiert als Abwesenheit aller Hinweise auf die Erkrankung, PR beschreibt einen Rückgang der messbaren Erkrankung bei keinen neuen Manifestationen und PD beinhaltet jedwede neue Läsion oder eine Zunahme von $\geq 50\%$ vorher beteiligter Manifestationen. Wenn weder CR, PR oder PD erreicht werden konnte, so wurde das Therapieansprechen als SD klassifiziert. Eine genaue Beschreibung der Response Kriterien nach Cheson et al. erfolgt unter Punkt 2.3.2.

Response-Kriterien nach Lugano

Mit den Lugano-Kriterien von 2014 wurde auch die radiologische Bewertung des Therapieansprechens erneuert [14]. Zur Vereinfachung werden bis zu sechs nodale oder extranodale Manifestationen in der BL ausgewählt und fortlaufend in allen weiteren Bildgebungen als *Measured Disease* geführt. Die Läsionen werden so ausgewählt, dass möglichst die gesamte Tumormasse des Erkrankten repräsentativ dargestellt wird.

Verschiedene Regionen des Körpers sollten dabei abgebildet werden, mediastinale und retroperitoneale Manifestationen sollten immer erfasst sein. Andere Manifestationen werden als *Nonmeasured Disease* im Verlauf weiterverfolgt. Das Hauptaugenmerk richtet sich bei diesen auf eine offensichtliche, nicht gemessene Größenveränderung. Eine genaue Beschreibung der Response Kriterien nach Lugano erfolgt unter Punkt 2.3.2.

1.3. Neue Methoden in der Bildanalyse

Die medizinische Bildgebung wurde lange rein visuell interpretiert. Mit der Annahme, dass Bilder große Datenmengen sind, die über rein visuelle Information hinausgehen, änderte sich auch die Radiologie. Schon in den 1960er Jahren gab es die ersten Versuche, computer-gestützte, quantitative Bildanalysen an radiologischen Bilddaten durchzuführen [68–70]. Die Entwicklung des Prozesses der Computer-Aided-Diagnosis, in dem der Radiologe im Diagnoseprozess Unterstützung durch computer-gestützte Programme erhält, fand schnell Einzug in den radiologischen Alltag. Diese Systeme waren so entworfen, dass sie in Detektion und Diagnose einer Erkrankung unterstützen und einen einfachen Output produzieren (z.B. Anwesenheit einer Läsion Ja/Nein). Die ersten Erfolge in der Computer-Aided-Diagnosis-Forschung waren in der Brustkrebs-Bildgebung [71,72].

Heute verfügbares High-Throughput-Computing ermöglicht es, eine Vielzahl an quantitativen Parametern, sogenannten Features, in kurzer Zeit aus Schnittbildgebung zu extrahieren und so große Datenmengen zu produzieren. Im letzten Jahrzehnt entwickelte sich daraus der Begriff „Radiomics“, der auch als Erweiterung des Computer-Aided-Diagnosis Prozesses gesehen werden kann, aber einige signifikante Unterschiede aufweist.

1.3.1. Radiomics

Die Grundidee hinter diesem Begriff ist die Annahme, dass in biomedizinischen Bilddaten Informationen enthalten sind, die zugrundeliegende pathophysiologische und biologische Aspekte berücksichtigen. Durch Radiomics-Forschung soll diese Beziehung zwischen Bildfeatures und der Pathophysiologie einer Erkrankung durch quantitative Bildanalysen sichtbar gemacht werden. Radiomics beschreibt dabei den Prozess der Konvertierung von digitalen Standard-of-Care-Bildern in hoch-

dimensionale Datenmengen, anhand derer eine Auswertung vorgenommen werden kann.

Die zentrale Hypothese der radiomischen Forschung ist dabei, dass große Datenmengen an quantitativen, Voxel-basierten Features sensitiver mit verschiedenen klinischen Endpunkten assoziiert werden können als die bisher genutzten radiologischen semantischen Informationen.

Radiomics in der Tumorforschung

Häufige Klassifikationsaufgaben umfassen in der Tumorbildgebung beispielsweise eine Differenzierung zwischen malignem und benignem Geschehen und der Abgrenzung zu Differentialdiagnosen, genetischen Expressionsmustern und Subtypen oder dem Tumorstadium. Eine potentielle Stärke von Radiomics wird auch in der Beurteilung der intratumoralen Heterogenität in phänotypischen und genomischen Eigenschaften gesehen [73–75]. In dieser genomischen Heterogenität innerhalb eines Tumors und zwischen Metastasen des Primärtumors wird ein wichtiger Faktor für eine zunehmende Therapieresistenz oder gar ein Therapieversagen gesehen [76].

Hinsichtlich klinischer Endpunkte können mittels radiomischer Features Prädiktionen unternommen werden. Aerts et al. konnte anhand zweier komplett unabhängiger Kohorten von Patientinnen und Patienten mit Lungentumoren verschiedener Institutionen eine Prädiktion des Outcomes anhand radiomischer Features treffen [77]. Die verwendete radiomische Signatur wurde zusammengestellt aus den stärksten Features von vier verschiedenen Feature-Klassen: Größe, Form, Textur und Wavelets [77].

Radiomics in malignen Lymphomerkrankungen

In den letzten Jahren wurden viele Studien veröffentlicht, die Korrelationen zwischen quantitativen Bildparametern und diagnostischer Klassifikation, Prädiktion von Outcome und Prognose von verschiedenen Tumorentitäten verwendeten [77–81], nur einige konzentrierten sich dabei auf die Analyse maligner Lymphome [82–85]. So lassen sich anhand radiomischer Features ZNS-Lymphome von anderen Tumoren wie z.B. Glioblastomen unterscheiden [86,87], eine Differenzierung von Lymphom-Subtypen durchführen [88,89] sowie Prädiktionen hinsichtlich des Patienten-Outcome treffen [90–93]. Die beste Prädiktion des progressionsfreien Überlebens konnte hier vorgenommen werden, in dem radiomische, klinische und laborchemische Parameter mit den radiomischen Features zusammen betrachtet wurden [94].

1.3.2. Durchführung radiomischer Studien

Die Extraktion von quantitativen Tumoreigenschaften, sogenannten Features, spielt im radiomischen Prozess eine essenzielle Rolle. Gillies et al. beschreiben sechs Schritte im Radiomics-Prozess [95]:

- I. Sammlung radiologischer Bilddaten
- II. Identifizierung von *Volumes of Interest (VOI)*, *Regions of Interest (ROI)*
- III. Segmentierung dieser Strukturen (VOI, ROI)
- IV. Extraktion geeigneter Features von Segmentierungen
- V. Erschaffung einer übersichtlichen, durchsuchbaren Datenbasis
- VI. Gezielte Durchsuchung der Daten für die Entwicklung eines *Classifier Models*

Die Segmentierung ausgewählter Strukturen kann dabei manuell oder (semi-) automatisch erfolgen. Im anschließenden zentralen Feature-Extraktionsprozess werden mittels Bildanalyse-Software die hoch-dimensionalen quantitativen Feature-Daten, mit denen Attribute der ROIs/VOIs beschrieben werden können, berechnet. Unterteilen kann man die Features zum einen in semantische Features, welche die Eigenschaften beschreiben, die der Radiologe im normalen Befundungsprozess auch beschreiben würde (z.B. Größe, Form, Lage). Da diesen Parametern meist eine prognostische Relevanz nachgewiesen wurde, können Sie auch im radiomischen Prozess mittels Computer-Assistenz ermittelt werden. Zum anderen werden agnostische Features erhoben, deren quantitative Beschreibung mathematisch erhoben werden muss. Diese können anhand der Komplexität ihrer Berechnung unterschieden werden. *First Order-Statistical Outputs* werden meist anhand von Histogramm-Methoden berechnet und umschreiben eine grundlegende Statistik wie zum Beispiel Mean, Median etc [95]. Die *Second-Order Statistics* werden oft auch als Textur-Features beschrieben. Sie berechnen die statistischen Beziehungen zwischen Voxeln mit gleichen oder verschiedenen Kontrastwerten, wodurch beispielsweise intratumorale Heterogenität beschrieben werden kann [95–97]. Die *Higher-Order* statistischen Methoden verwenden verschiedene Filter, um sich wiederholende Muster im Bild zu detektieren. Dies können beispielsweise „Wavelet“-Filter oder Laplace-Transformationen sein [95].

Die gezielte Auswertung großer Datenmengen nach Mustern zur Entwicklung eines Classifier Models oder eines prädiktiven Models kann mittels verschiedener Methoden

erfolgen. Für einen Klassifikator muss die große Anzahl zuvor extrahierter Features auf einige wenige, aber relevante, reduziert werden. Oft genutzt werden hierfür statistische Methoden, Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz [95]. Der statistische Ansatz verfolgt dabei eine Hypothesen-getriebene Auswertung der Feature-Daten, während die anderen Methoden die Features zunächst nicht gewichten. Der Klassifikator mit ausgewählten Features wird anschließend an einem Testdatensatz trainiert, meist wird hierzu die Cross-Validation Methode verwendet, welche den Datensatz in k kleinere Datensätze unterteilt, welche dann gegeneinander validiert werden. Die Evaluation des Klassifikators erfolgt anhand eines im besten Fall unabhängigen Datensatzes. Hierfür wird gemeinhin die *Receiver operating characteristic* (ROC) -Kurve mit der *Area under the Curve* (AUC) berechnet.

1.4. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob anhand radiomischer Features, insbesondere radiomischer Features der Milz, eine bildbasierte Erkennung und Charakterisierung maligner Lymphome sowie eine Beurteilung des Therapieansprechens aus einer (semi-) automatischen Gesamtorgansegmentierung der Milz und nodaler Manifestationen möglich ist.

Im Detail sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Lassen sich anhand radiomischer Features der Milz sowie einzelner Features wie dem CCD und dem Volumen der Milz Patientinnen und Patienten mit einer Lymphomerkrankung erkennen?
2. Ist eine Differenzierung von Lymphomentitäten anhand von einzelnen Features, Formfeatures und anderer radiomischer Features der Milz und beteiligter LK radiologisch möglich?
3. Besteht eine Korrelation zwischen radiomischen Features der Milz oder radiologischer und klinischer Parameter mit dem Therapieansprechen in der FU1-Untersuchung?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese Arbeit wurde im Rahmen eines Teilprojekts des gemeinsamen Forschungsprojekts „PANTHER –Patientenorientierte onkologische Therapieunterstützung“ des Klinikums der Universität München (KUM), Siemens Healthcare AG, Fraunhofer-Institut für Digitale Medizin MEVIS, sowie der Mevis Breastcare GmbH & Co. KG erarbeitet, welches durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wurde (Projektnummer: FKZ 13GW0163B).

Im Rahmen dieses Projektes wurde eine retrospektive, monozentrische Studie am KUM (Campus Großhadern) durchgeführt. Die Studie orientierte sich an den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (2013) und wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) genehmigt (Antragsnummer: 502-16 sowie 17-421). Ein Teil der Ergebnisse wurde im *peer-reviewed open-access Journal Cancers* (Basel, Schweiz) in 2022 veröffentlicht [98].

2.1.1. Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser Studie wurden in einer longitudinalen Sammlung retrospektiv Daten von 385 Patientinnen und Patienten erfasst, die in dem Zeitraum von März 2010 bis März 2018 im Rahmen ihrer Lymphom-Erkrankung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, KUM, behandelt wurden.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten:

- mit der histologisch gesicherten Diagnose einer Lymphomerkkrankung vom Typ klassisches HL, DLBCL, MCL oder FL.
- bei denen eine initiale Staging-Bildgebung (BL) vorlag, die nicht früher als 6 Wochen vor dem Start der First-Line-CTx aufgenommen wurde.
- die bei Erstdiagnose älter als 18 Jahre waren.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten,

- die bereits in der Vergangenheit an einer Tumorerkrankung erkrankt waren oder ein Rezidiv der Lymphomerkrankung erfuhrten.
- bei denen sich die Lymphomerkrankung primär im ZNS (primäres ZNS-Lymphom) manifestierte.
- bei denen die initiale BL nicht vorlag.

2.1.2. Datenerhebung

Die Bilddaten von 385 Patientinnen und Patienten wurden anonym aus dem *Picture Archiving and Communication System* (PACS) der Klinik und Poliklinik für Radiologie, KUM, retrospektiv exportiert. Befundinformationen und klinische Daten wurden aus dem elektronischen klinischen Informationssystem (KIS) des Klinikums retrospektiv entnommen. Die BL umfasst dabei eine CeCT von Hals, Thorax und Abdomen. Lag eine FU1 im Rahmen der CTx-Behandlung vor, wurde das erste Staging nach Therapiebeginn, FU1, anonym exportiert.

Die begleitenden klinischen Daten wurden parallel zu den Bilddaten anonym aus dem KIS extrahiert und der identischen Studien-ID zugeordnet. Eine genaue Auflistung aller erhobenen Daten zu den Untersuchungszeitpunkten ist in Abb. 2 dargestellt. Neben den radiologischen Befunden wurden Arztbriefe, Protokolle des Tumorboards, histopathologische Befunde von Biopsien und Laboruntersuchungen herangezogen, um die Informationen zusammen zu tragen. Die Datensammlung klinischer und radiologischer Parameter fand in Tabellenform mit dem Programm Excel 2013 (Microsoft Corp.) statt.

Sofern die klinischen Parameter zur Verfügung standen, wurden sie zum Zeitpunkt der BL erhoben. Sie besitzen einen prognostischen Eigenwert in der Lymphombehandlung und sind Teil des IPI oder der Subgruppen-spezifischen Scores in Form des FLIPI, MIPI und dem International Prognostic Score für das HL vor [27,29,99,100]. Die Scores werden in Punkt 1.1.2., Diagnostik und Staging, näher erläutert.

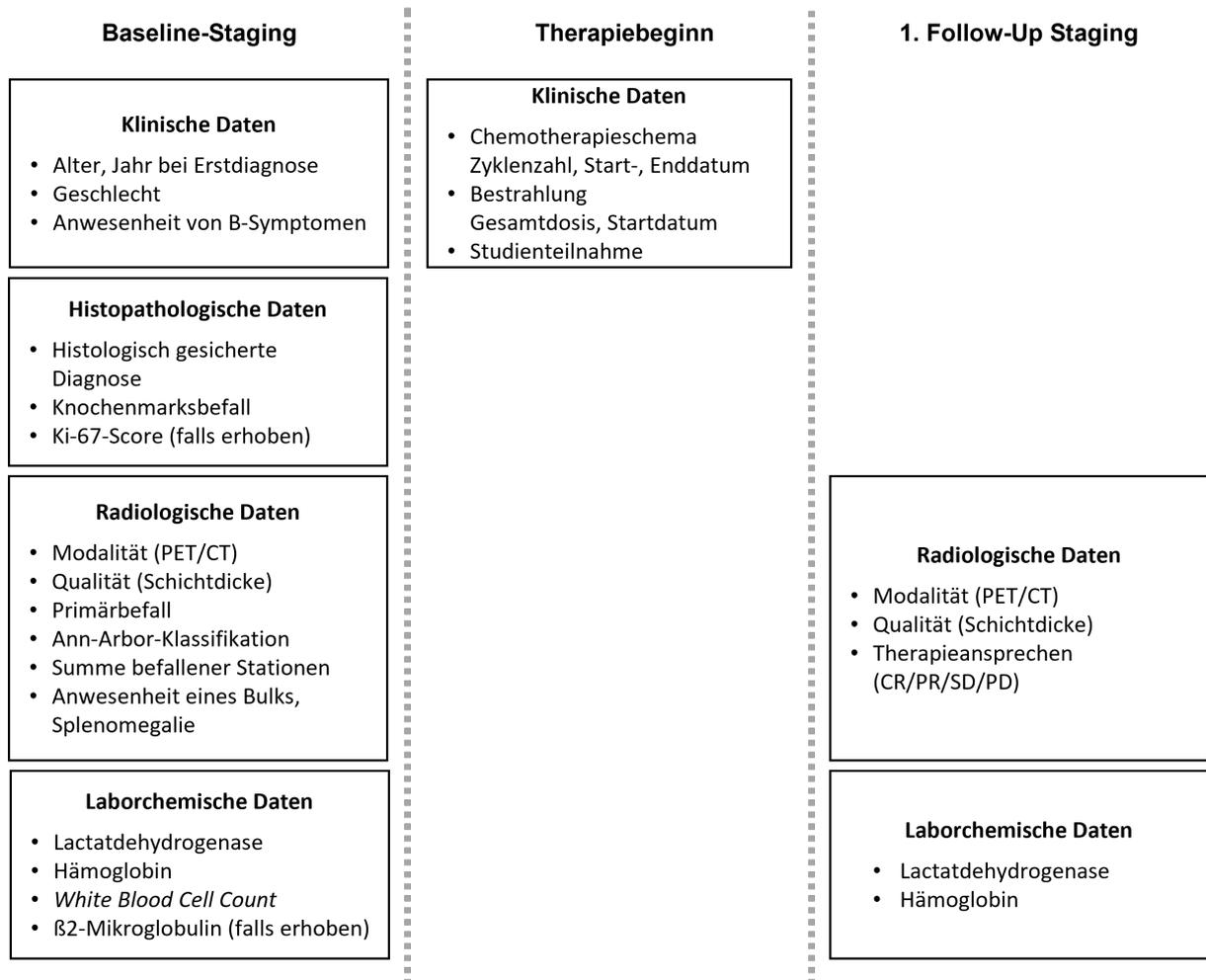


Abb. 2: Erhobene Daten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten

Als negative, prognostische Faktoren werden meist Stadium nach Ann-Arbor sowie das Alter des Erkrankten bei Erstdiagnose genannt. Eine fortgeschrittene Erkrankung, also eine höhere Klassifikation nach Ann-Arbor, geht sowohl in Patientinnen und Patienten mit HL als auch in NHL mit einem Gesamtüberleben einher [26,27,29]. Dem Vorliegen einer B-Symptomatik kommt vor allem in der Prognose eines HL eine Bedeutung zu [14].

Für laborchemische Parameter, wie die Lactatdehydrogenase (LDH), White Blood Cell Count (WBC) und Hämoglobinwert (Hb) wurden in Scores Grenzwerte definiert. Ein Wert außerhalb bestehender Normbereiche kann in der Prognose maligner Erkrankungen eine prognostische Rolle einnehmen. LDH ist dabei ein unspezifischer Marker für Zelluntergang; weshalb dieser Wert unter systemischer CTx ansteigen kann. Die klinischen Parameter LDH, Hb und WBC wurden auch in dieser Studie erhoben. Zur Kontrolle des Verlaufs wurden Hb und LDH auch zum Zeitpunkt des FU1 eingeschlossen.

Der Tumormarker β 2-Mikroglobulin dagegen ist vor allem von prognostischer Relevanz für das FL [28]. Ein Indikator für die Wachstumsgeschwindigkeit eines Lymphoms, der Ki-67-Index, wenn dieser im Rahmen der Erst-diagnostik erhoben wurde, wurde ebenfalls aufgenommen. Diesem Wert wird eine hohe prognostische Relevanz in NHL beigemessen [101]. Er wird an Biopsien von nodalen Manifestationen manuell durch Pathologen bestimmt und lag nicht bei allen Patientinnen und Patienten vor.

2.1.3. Finales Kollektiv zur Feature-Analyse

Insgesamt stand die initiale Staging-Bildgebung (BL) von 385 Patientinnen und Patienten zur Verfügung, davon hatten 354 eine FU1. Final wurden 326 Patientinnen und Patienten in der Milzsegmentierung eingeschlossen (siehe Abb. 3).

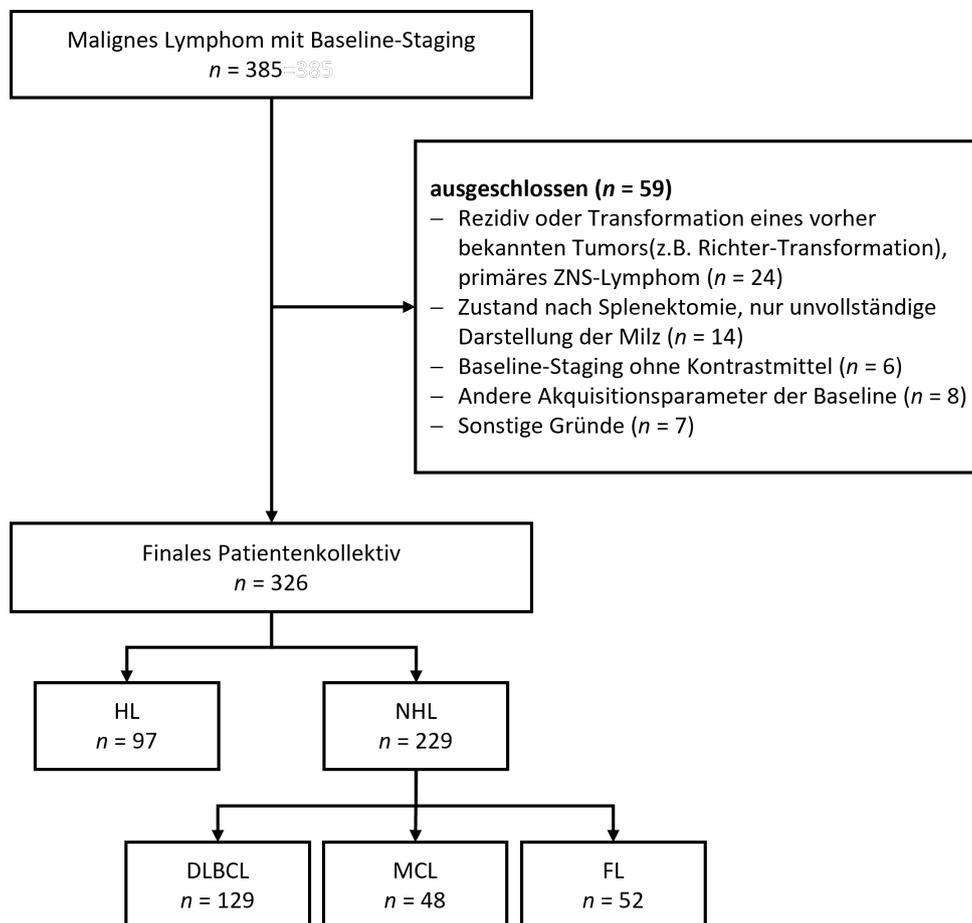


Abb. 3: Veranschaulichung des Einschlussprozesses in das finale Patientenkollektiv Darstellung der Ausschlussgründe im Verlauf (adaptiert nach [98]).

2.1.4. Gruppierung der Chemotherapie-Schemata

Weiterhin wurden Daten über die Therapie der Lymphomkrankung erhoben, wie das CTx-Schema, die Anzahl der Zyklen, Start und Ende der CTx-Therapie sowie Informationen über eine RTx, die Gesamt-Bestrahlungsdosis und Start der RTx. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten war Teil verschiedener Therapie-Studien, was dichotom dokumentiert wurde, ggf. wurde der Studienname dokumentiert. Rituximab ist als monoklonaler, chimärer CD20-Antikörper seit Jahren fest in der Therapie von NHL etabliert [102–105], weswegen eine Aufteilung anhand Rituximab-enthaltende Therapien vs. andere (CTx ohne Rituximab) stattfand, wie in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4: Dichotome Einteilung der CTx-Schemata.

Rituximab-enthaltende CTx	Andere
<ul style="list-style-type: none"> - R-CHOP - R-CHOEP - R-mini-CHOP - R-CHOP + R-DHAP - HD-MTX + R-CHOP - Ibrutinib + R-CHOP/R-DHAP - R-MTX + Cytarabin - R-Chlip - R-MCP - R-HAD - R-DHAB - R-HDM - R-GemOx - R-Benda+Temsirolimus - R-HAD + Bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> - CHOEP - M-CHOEP - CHOP/DHAB - BERT - CHLIP - OEPA - PEB - B-ALL - BEACOPP+ABVD - ABVD - AVD - BEACOPP - BRECAPP - BRECADD - Lenalidomid - Obinutuzumab/Ibrutinib - Ibrutinib - Bendamustin
<i>n</i> = 186	<i>n</i> = 100

2.2. CT-Scanner und Staging-Protokoll

Gemäß der aktuellen Leitlinien soll standardmäßig ein diagnostisches, initiales CT des Halses, des Thorax, und des Abdomens inklusive Becken mit intravenösem Kontrastmittel durchgeführt werden [10]. Die Bilddaten wurden in portalvenöser Phase akquiriert.

Ein Großteil der Staging-Aufnahmen wurde auf klinikinternen CT-Geräten, der SOMATOM Flash (Siemens Healthineers, Erlangen) sowie der SOMATOM Definition Flash (Siemens Healthineers, Erlangen) erzeugt. Um die Bilddatenlage eines großen,

universitären Zentrums für Lymphombehandlung besser abzubilden, wurden möglichst viele Bilddatensätze von verschiedenen Scannertypen eingeschlossen. Im klinischen Alltag präsentieren sich die Patientinnen und Patienten häufig entweder mit extern durchgeführten Staging-Aufnahmen oder erhalten diese im Rahmen eines stationären Aufenthalts vor Ort. Die finale Kohorte bestand aus Bilddaten von 27 verschiedenen CT-Scannern von vier Firmen.

Die Lagerung erfolgte in Rückenlage auf dem Scan-Tisch des Geräts, die Hände wurden für die Dauer der Untersuchung über dem Kopf platziert. Für die CeCT-Untersuchungen wurde das Kontrastmittel (Ultravist) gewichtsadaptiert appliziert. Die Bildakquisition erfolgte in kraniokaudaler Scan-Richtung, Aufnahmen des Thorax wurden nach 30 s akquiriert, die Aufnahmen des Abdomens nach 70 s. Die Bilddaten wurden im Weichteil-Kernel (I30f, B30f, Br36) rekonstruiert. Die Schichtdicke variierte zwischen 0.5 und 5 mm.

2.3. Bildbefundung

Die radiologischen Berichte wurden dem radiologischen Informationssystem retrospektiv entnommen, ebenso wie essenzielle Zusatzinformationen; die Zeitpunkte der Bildgebungen, sowie die Qualität der CT-Daten, was durch die minimale Schichtdicke quantifiziert wurde. Die Befundung fand anhand der Klassifikationen, die unter Punkt 1.2. näher erläutert werden, statt, um eine möglichst objektive, internationale Charakterisierung zu ermöglichen.

2.3.1. Radiologisches Staging in der Baseline

Das radiologische Staging in der BL wurde bis 2014 anhand der Cotswold-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation durchgeführt. Auch wenn diese durch die vereinfachte Lugano-Klassifikation abgelöst wurde, die die Stadien nach Ann-Arbor vereinfachte, wurde im Rahmen multipler klinischer Studien auch nach der Einführung meist das Stadium nach der Cotswold-Modifikation bestimmt und ist weiterhin diagnostischer Standard in der aktuellen Leitlinie für das HL [10]. Ein weiterer negativer Risikofaktor in der BL der Lymphome ist der Bulk oder Bulky Disease [60]. Das Vorliegen eines Bulks wurde ebenfalls den radiologischen Berichten, zusammen mit dem Stadium nach Ann-Arbor und der Anzahl beteiligter LK-Areale und extranodaler Organ-Manifestationen entnommen.

2.3.2. Beurteilung hinsichtlich des Therapieansprechens

Die Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Cheson et al. (2007) stellen eine Erweiterung der erstmals 1999 durch die International Working Group einheitlich definierten Response-Kriterien für NHL dar, die später auch für HL übernommen wurden [65,66]. Die Einteilung anhand des CT-Bildes in die Kategorien CR, PR, SD, PD gemäß der Kriterien nach Cheson et al. (2007) und ab 2014 anhand der Lugano-Kriterien wurde den vorliegenden radiologischen Befundberichten entnommen oder gegebenenfalls anhand der Kriterien beurteilt [13,14].

Tab. 5: Radiologische Beurteilung des Therapieansprechens adaptiert nach den Kriterien von Cheson et al. (2007) und nach der Lugano Klassifikation (2014) [13,14]. LDi = längster Durchmesser einer Manifestation

	Cheson et al.	Lugano Klassifikation
CR	- Kein radiologischer Hinweis auf Lymphom: Rückbildung zu normaler Größe im CT	- Kein radiologischer Hinweis auf Lymphom - Zielläsionen (LK) $\leq 1,5$ cm im LDi
PR	- Rückbildung um ≥ 50 % der Summe der Produkte beider Durchmesser einer Manifestation in bis zu 6 der größten nodalen Läsionen; - keine Größenzunahme anderer LK	- Mehrere Zielläsionen: Abnahme um ≥ 50 % in der Summe der Produkte aus den biplanaren, perpendicularen DM von bis zu 6 nodalen und extranodalen Läsionen. - Bei einer Zielläsion: Abnahme um ≥ 50 % im Produkt aus den perpendicularen DM
SD	- Weder CR/PR noch PD - Keine Größenveränderungen in bekannten Läsionen (< 50 % in SPD)	- Abnahme < 50 % in der Summe der Produkte aus den biplanaren, perpendicularen DM von bis zu 6 LK und extranodalen Läsionen - keine Kriterien eines PD treffen zu
PD	- Auftreten neuer Läsionen ($\geq 1,5$ cm in einer Achse) - Zunahme um ≥ 50 % im längsten DM eines vorbekannten LK (≥ 1 cm in kurzer Achse)	Einer der folgenden Punkte für PD: - Neue/zugenommene Lymphadenopathie; eines einzelnen pathologischen LK: LDi $> 1,5$ cm, Zunahme des Produkts der perpendicularen DM um ≥ 50 % ausgehend von der kleinsten dokumentierten Messung und eine Zunahme von LDi oder der Summe der perpendicularen DM zur kleinsten dokumentierten Messung (in Läsionen ≤ 2 cm: $\geq 0,5$ cm; In Läsionen > 2 cm: > 1 cm.) - Volumenzunahme der Milz: <i>Bei Splenomegalie in BL:</i> Zunahme um > 50 % <i>Ø Splenomegalie in BL:</i> Zunahme um ≥ 2 cm <i>Neue oder rezidivierende Splenomegalie</i> - Neue oder vergrößerte, bisher nicht gemessene Läsionen - Wiederauftretende, vorher verschwundene Läsionen

2.4. Segmentierung der Milz

Für die spätere Feature-Analyse mussten die vorliegenden Bilddaten segmentiert werden. Alle Segmentierungen, die in diesem Projekt erstellt wurden, wurden mit dem PANTHER Segmentation Annotation Tool (SAT), Version 1.4.0 – alpha von Fraunhofer MEVIS durchgeführt. Das SAT wurde individuell für das Projekt angepasst auf Basis von MeVisLab (MeVis Medical Solutions, Bremen, Germany; Fraunhofer MEVIS, Bremen, Germany).

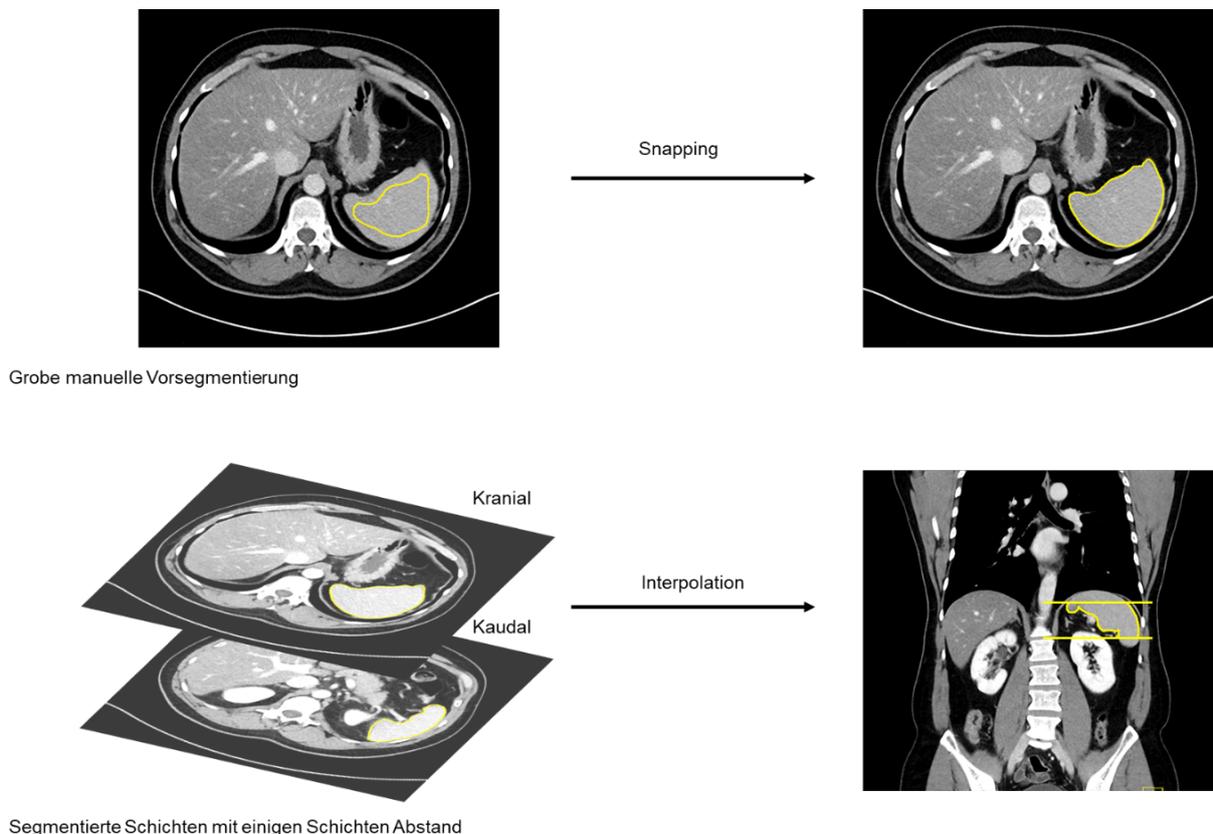
Teil des Gesamtprojektes war es, eine (semi-) automatische Milzsegmentierung zu entwickeln. Der auf Deep Learning basierende Algorithmus eines U-Nets [106] wurde zusammen mit dem Projektpartner Fraunhofer MEVIS entwickelt. Die manuelle Segmentierung der Milz bildete die Grundlage für weitere Analysen.

Die Segmentierung der Milz fand in der portalvenösen Phase statt. Für das Training eines 3D Neural Networks zur Gesamtorgan-Segmentierung wurden 190 Milzen manuell segmentiert. Unter anderem wurden auch mehrfache Segmentierungen vorgenommen, um den Einfluss von Inter- und Intra-Rater-Unterschieden zu minimieren. Aus den angefertigten manuellen Segmentierungen wurden 2D-Klassifikatoren für die drei Raumrichtungen axial, coronar und sagittal erzeugt, die dann durch Verrechnung eine 3D-Segmentierung der Milz erzeugen konnten.

Für die manuelle Segmentierung standen im SAT zwei Algorithmen zur Verfügung: Eine grobe manuelle Vorsegmentierung konnte mithilfe des Snapping-Tools auf die Organgrenzen der Milz erweitert werden. Durch die Benutzung des Interpolation-Tools wurden zwei Ebenen mit einigen Schichten Abstand segmentiert und das Tool zeichnete die wahrscheinlichste Segmentierung in den vorher übersprungenen Ebenen ein. Das 3D Neural Network wurde anhand der manuellen Segmentierung mittels Deep Learning trainiert und anschließend auf den verbleibenden Bilddaten angewandt. Alle Segmentierungen wurden aufmerksam überprüft und die Konturen an einzelnen Stellen korrigiert, falls es notwendig war.

Durch erneutes Training des U-Nets und die Evaluation an einer Non-Lymphom-Kohorte (siehe 2.8.) wurde die Segmentierung der Milz etabliert. Dieses segmentierte in einem letzten Schritt erneut die Milz aller eingeschlossenen 326 Patientinnen und Patienten in allen Untersuchungen (BL und FU1), um eine einheitliche Segmentierung zu

gewährleisten. Alle Segmentierungen wurden abschließend überprüft und in Einzelfällen lokal adaptiert.



Grobe manuelle Vorsegmentierung

Abb. 4: Erläuterung der im SAT verwendeten Segmentiermechanismen.

2.5. Segmentierung nodaler Lymphommanifestationen

Weiterhin fand eine Segmentierung nodaler Lymphommanifestationen in allen Patientinnen und Patienten mit nodaler Beteiligung statt. Bei zum Teil mehreren beteiligten LK-Stationen und komplexen Bulk-Manifestationen wurde eine ROI innerhalb der größten nodalen Manifestation definiert und manuell segmentiert.

2.6. Bildbeispiele

Abb. 5-8 stellen die Milz repräsentativer Patienten der Non-Lymphom Kohorte und der Lymphom-Entitäten dar, deren radiomische Features dem Median der Kohorte am nächsten sind. Abb. 9 zeigt einen exemplarischen Patienten mit Splenomegalie zum Zeitpunkt der BL, sowie zum Zeitpunkt FU1.

72-jähriger Patient mit HL.

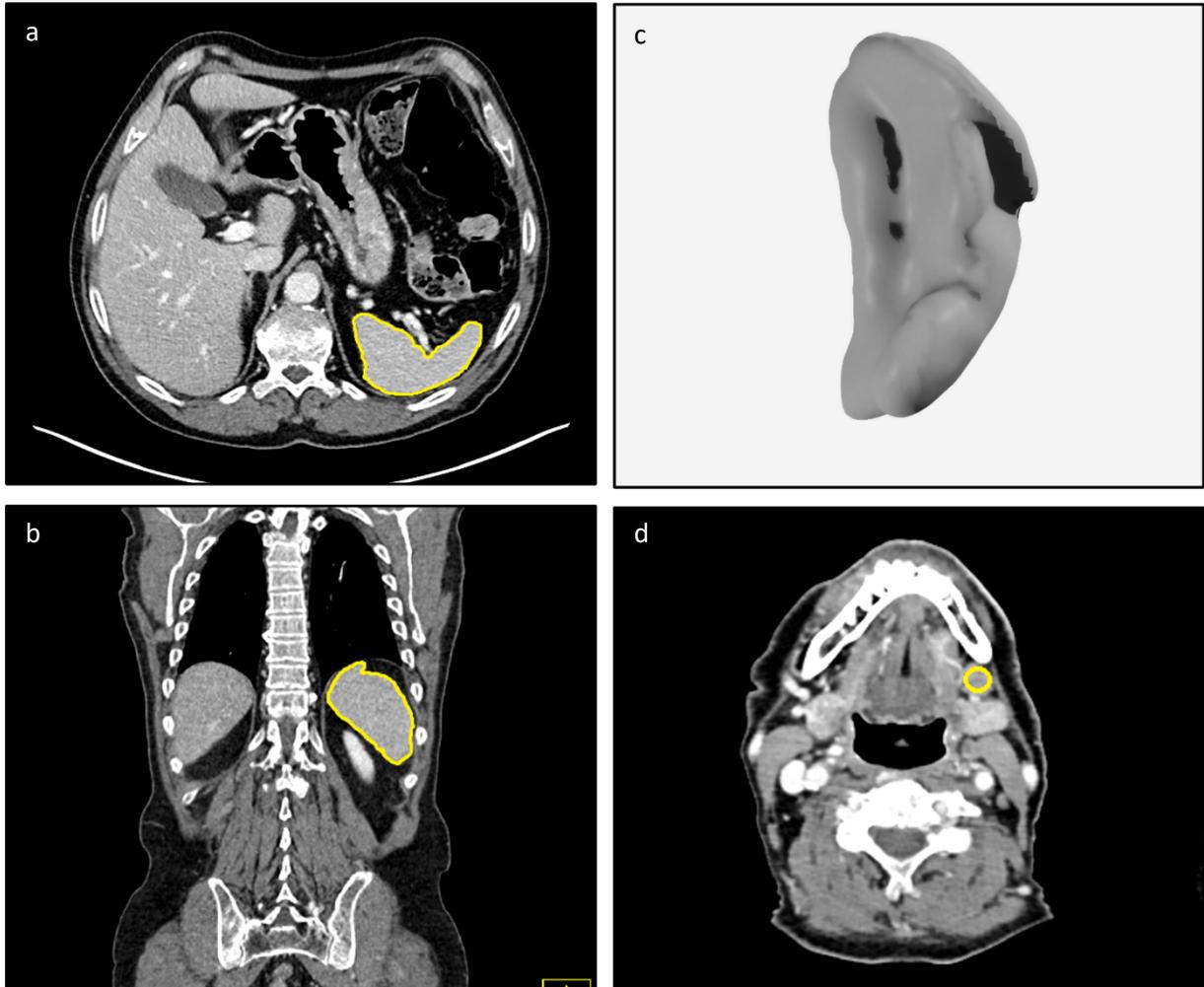


Abb. 5 (a-d): 72-jähriger Patient mit HL

Bei Erstdiagnose stellte sich der 72-jährige Patient mit einem Primärbefall der LK-Station links zervikal vor. Diagnose eines HL mit EBV-Assoziation. Ann-Arbor-Stadium I A bei einer beteiligten LK-Station, kein Auftreten von B-Symptomatik, kein extranodaler Befall. Darstellung der segmentierten Milz in axialer (a) und coronarer Schicht (b) sowie ein 3D-Abb. der Milz (c). Darstellung einer ROI eines repräsentativen LK in axialer Schicht submandibulär (d).

40-jähriger Patient mit DLBCL

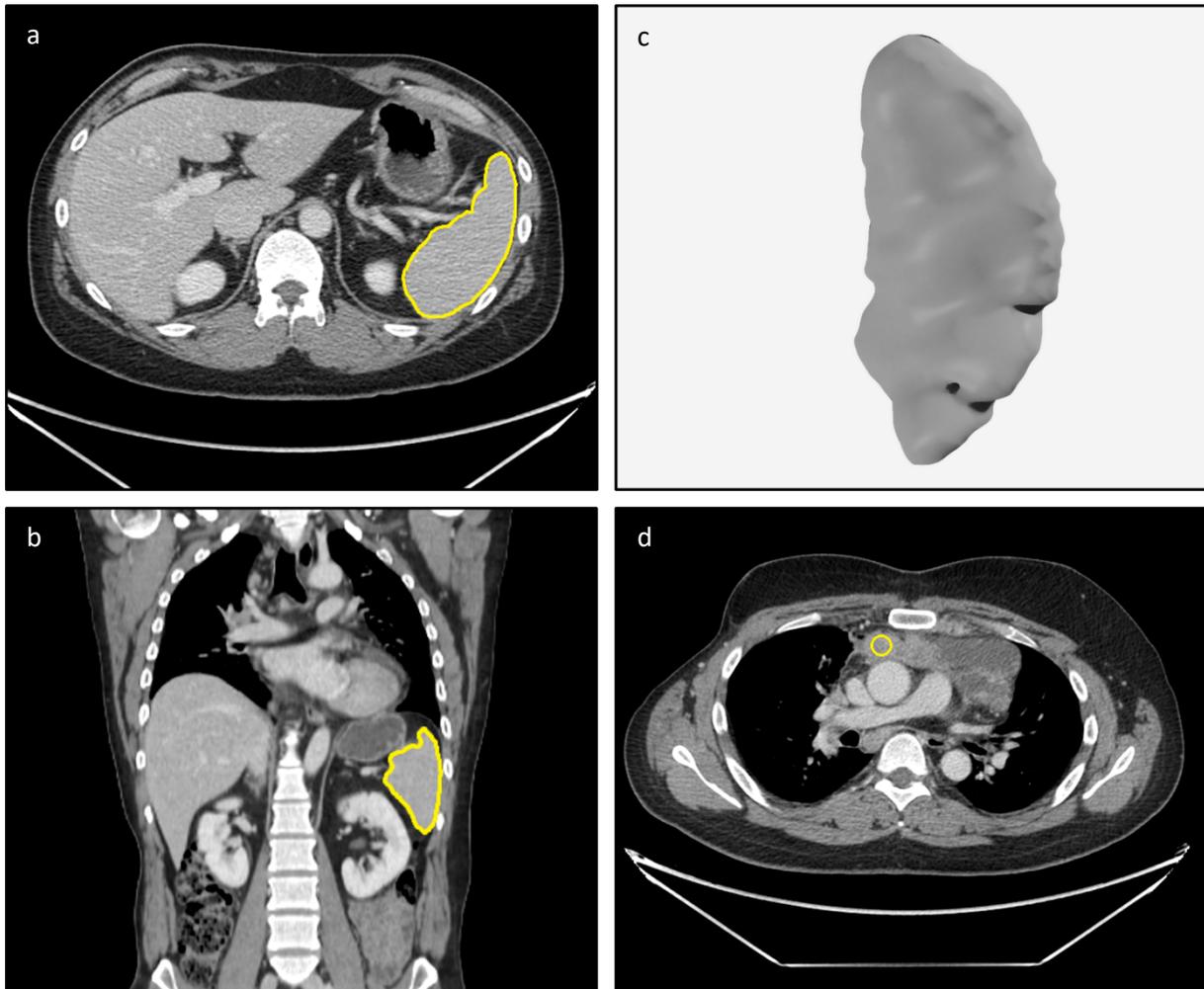


Abb. 6 (a-d): 40-jähriger Patient mit DLBCL

Bei Erstdiagnose stellte sich der 40-jährige Patient mit B-Symptomatik und drei beteiligten LK-Stationen oberhalb des Diaphragmas vor. Diagnose eines DLBCL, Ann-Arbor-Stadium IIB. Darstellung der segmentierten Milz in axialer (a) und coronarer Schicht (b) sowie ein 3D-Abb. der Milz (c). Darstellung einer ROI eines repräsentativen LK in axialer Schicht im vorderen Mediastinum (d).

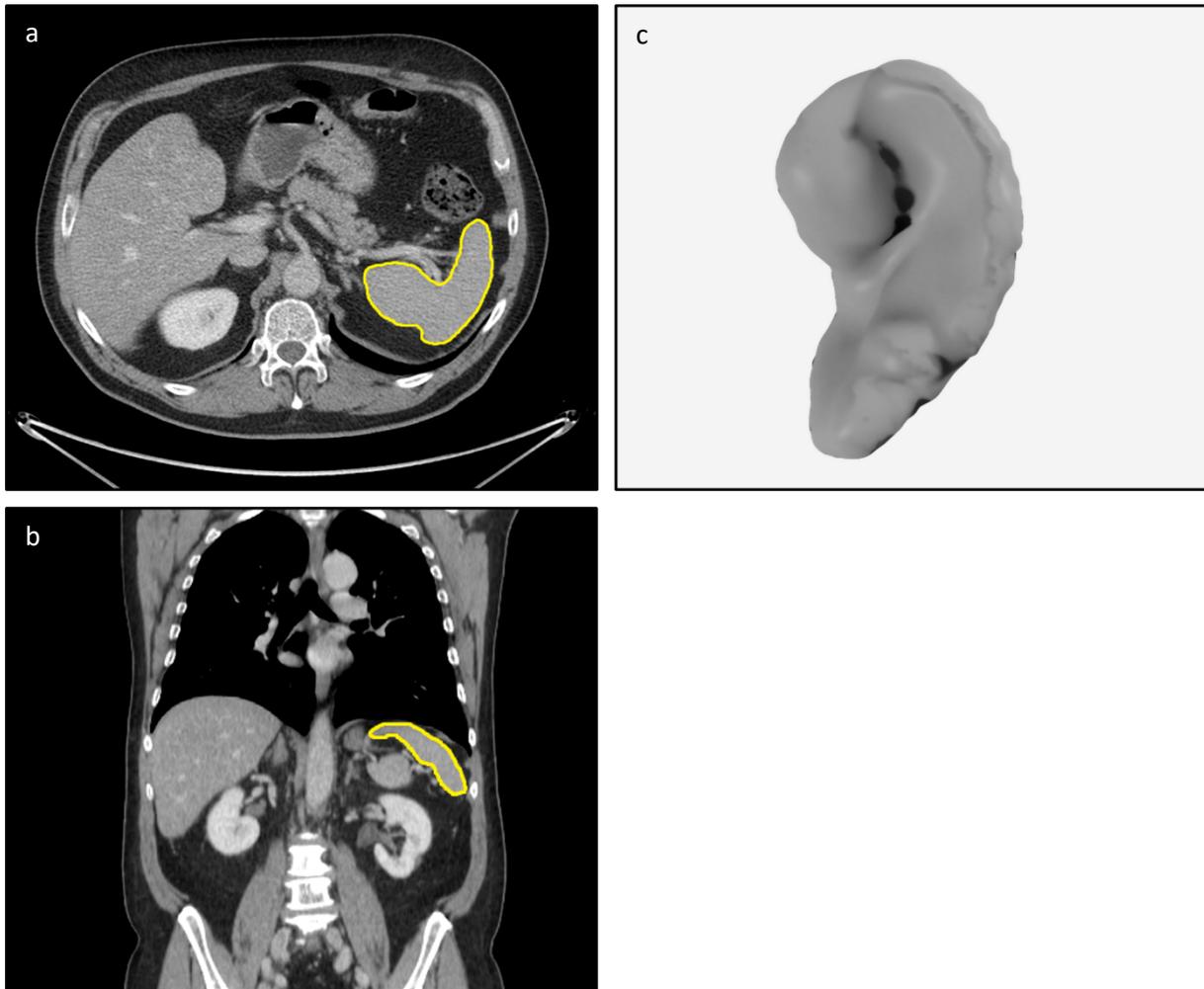
66-jähriger Patient mit FL

Abb. 7 (a-c): 66-jähriger Patient mit FL

Bei Erstdiagnose stellte sich der 66-jährige Patient mit ubiquitären Lymphadenopathie zervikal, mediastinal, axillär links, parailiakal, inguinal und intraorbital vor. Diagnose eines FL, Ann-Arbor-Stadium IV A, keine B-Symptomatik. Darstellung der segmentierten Milz in axialer (a) und coronarer Schicht (b) sowie ein 3D-Abb. der Milz (c).

64-jähriger Patient mit MCL

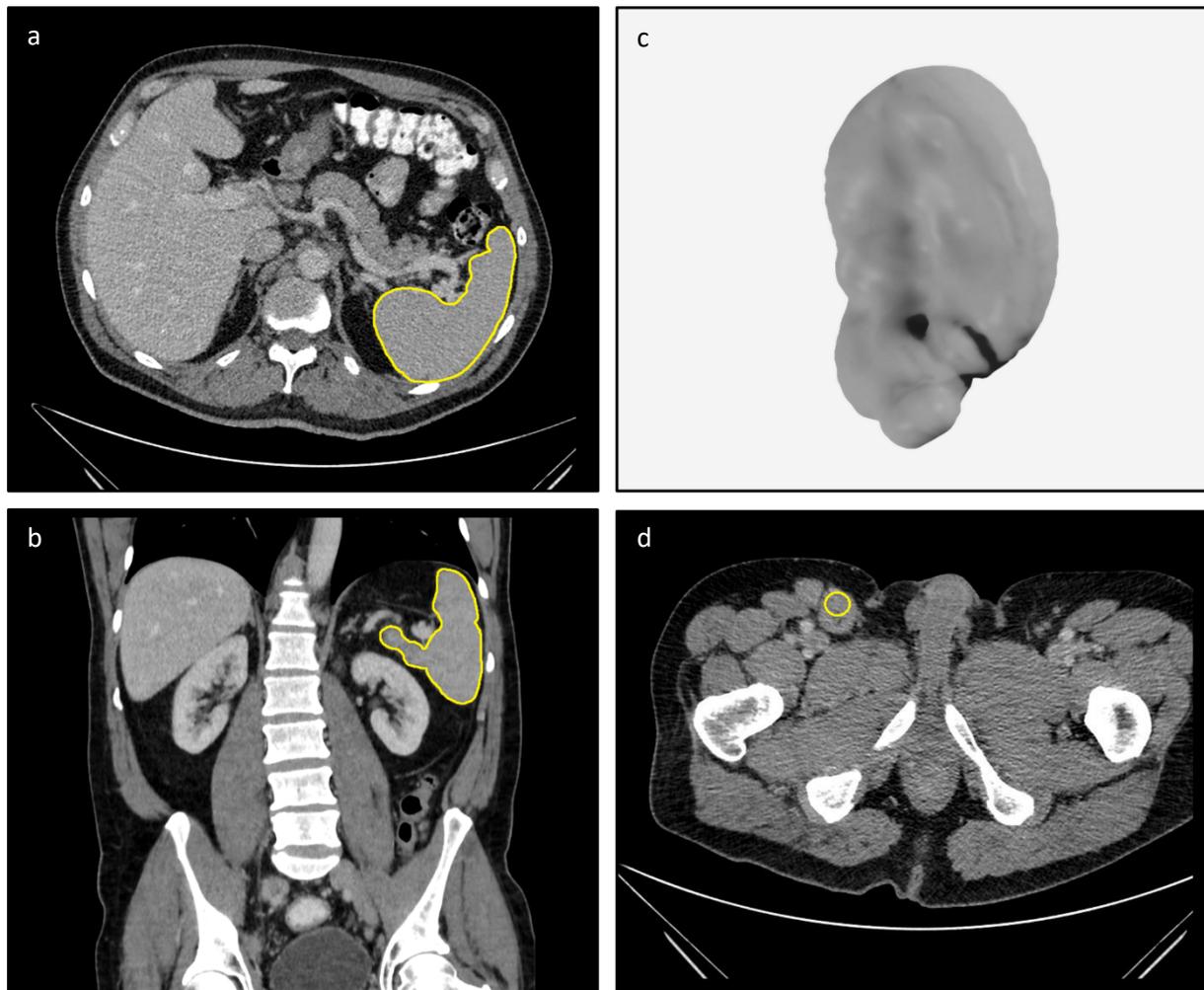


Abb. 8 (a-d): 64-jähriger Patient mit MCL

Bei Erstdiagnose stellte sich der 64-jährige Patient mit mesenterialer Lymphadenopathie sowie extranodalem Befall des Ileum und des Zökums vor. Diagnose eines MCL, Ann-Arbor IV A, keine B-Symptomatik. Darstellung der segmentierten Milz in axialer (a) und coronarer Schicht (b) sowie ein 3D-Abb. der Milz (c). Darstellung einer ROI eines repräsentativen LK in axialer Schicht inguinal (d).

41-jähriger Patient mit Splenomegalie bei MCL in BL und FU1

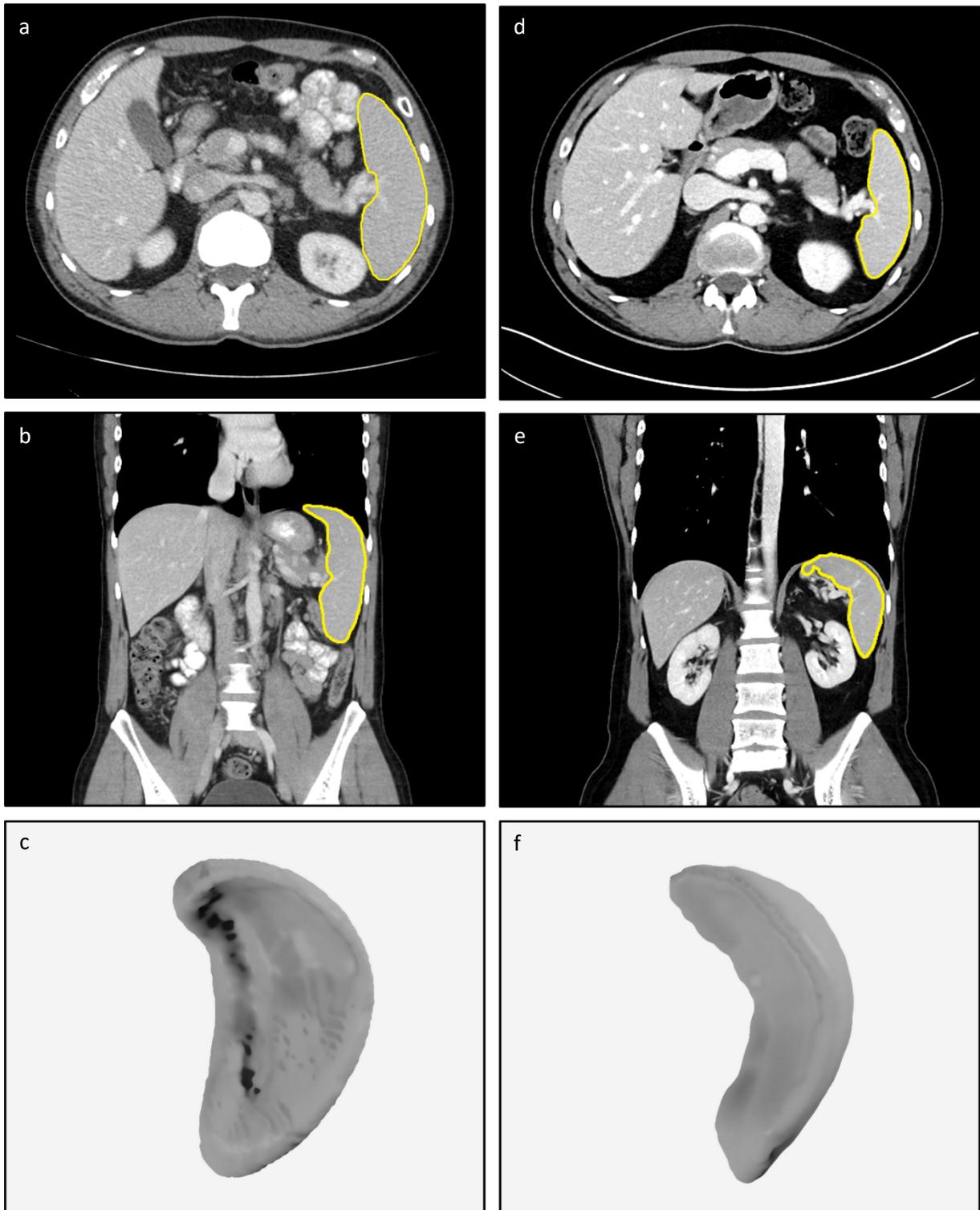


Abb. 9 (a-f): 41-jähriger Patient mit Splenomegalie bei MCL in BL und FU1

Bei Erstdiagnose stellte sich der 41-jährige Patient mit ubiquitärer Lymphadenopathie, einer Splenomegalie und einem Tonsillenbefall dar. Diagnose eines MCL im Stadium III nach Ann-Arbor dar. Keine B-Symptomatik. Darstellung der Milz in der BL (a-c) in axialer (a), coronarer (b) und 3D-Abb. (c). Beginn einer Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP + R-DHAP. In FU1 CR. Darstellung der Milz in der FU1-Bildgebung (d-f) in axialer (d), coronarer (e) und 3D-Abb. (f).

2.7. Bestimmung des CCD und Beurteilung der Milz.

In dieser Arbeit wurde der CCD gemäß Definition nach Lugano anhand der vorliegenden Milzsegmentierung als der größtmögliche CCD berechnet, wie schematisch in Abb. 10 dargestellt. Mit der Frage nach einem fokalen Lymphombefall der Milz wurden sämtliche BL erneut evaluiert. Eine Lymphom-Infiltration der Milz lag in 41 Patientinnen und Patienten vor.

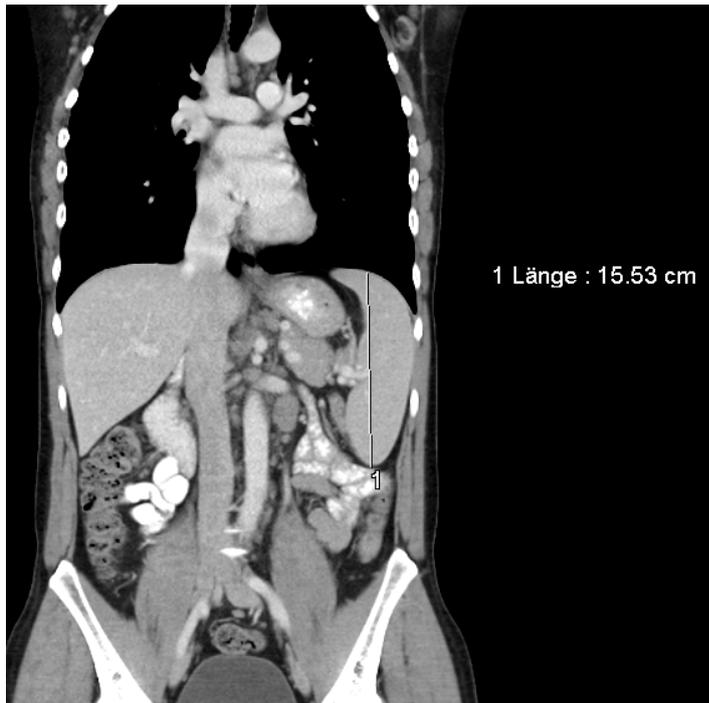


Abb. 10: CCD der Milz nach der Lugano-Klassifikation

2.8. Non-Lymphom Kohorte

Zur Abgrenzung einer Lymphomerkkrankung und Evaluation des (semi-) automatischen Segmentierungstools wurde eine Vergleichskohorte herangezogen. Es wurde eine Kontrollkohorte mit ähnlichen Scan-Bedingungen gewählt, hierfür wurden Bilddaten von Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom verwendet. Von 56 Patientinnen und Patienten lag die Staging-Untersuchung vor Therapiebeginn vor, die ebenfalls aus einer CeCT in portalvenöser Phase von Thorax und Abdomen bestand. Es lagen vergleichbare Akquisitionsbedingungen wie beispielsweise der Positionierung bei Aufnahme und der Phasenkontrast vor. Auch hier wurde ein möglichst genaues Abbild des klinischen Alltags mit heterogener Bildakquisition angestrebt, 17 verschiedene CT-Scanner von drei Firmen wurden verwendet.

2.9. Identifikation eines diagnostisch relevanten Feature Space

Die Gesamtheit aller bestimmbarer radiomischer Features, die die vorliegenden Daten beschreiben, wird als Feature Space beschrieben. Die in der Literatur bereits erfolgreich verwendeten Features beziehen sich meist auf eine Grauwertstatistik (Mittelwert, Varianz und andere Histogramm-basierte Größen), die Form (Größe, Verhältnis von Oberfläche und Volumen) und Textur (Statistik höherer Ordnung aus Cooccurrence-Matrix u. ä.) der vorher segmentierten ROIs [77,107].

2.9.1. PyRadiomics

Als Grundlage der Feature-Extraktion wurde in diesem Projekt die Open-Source-Bibliothek, PyRadiomics 3.0 von van Griethuysen et al. [108] verwendet. In der wissenschaftlich häufig verwendeten Programmiersprache Python ist PyRadiomics eine Implementierung, die einen Referenzstandard für radiomische Feature-Analysen bildet und so eine bessere Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht. Sie stellt eine Referenzimplementierung für Features der *Image Biomarker Standardization Initiative* (IBSI) dar [109].

Eine schematische Darstellung des Arbeitsflusses kann Abb. 11 entnommen werden. Die bereits segmentierten Bilddaten wurden in einem ersten Schritt vorprozessiert, indem verschiedene Bildfilter, auf die Bilddaten angewendet wurden. Diese beinhalten unter anderem acht Wavelet-Transformationen und verschiedene logarithmische (LoG) Filter. Auf den Original-Bildern sowie auf den mit einem Filter versehenen Daten wurden anschließend die Features in PyRadiomics berechnet.

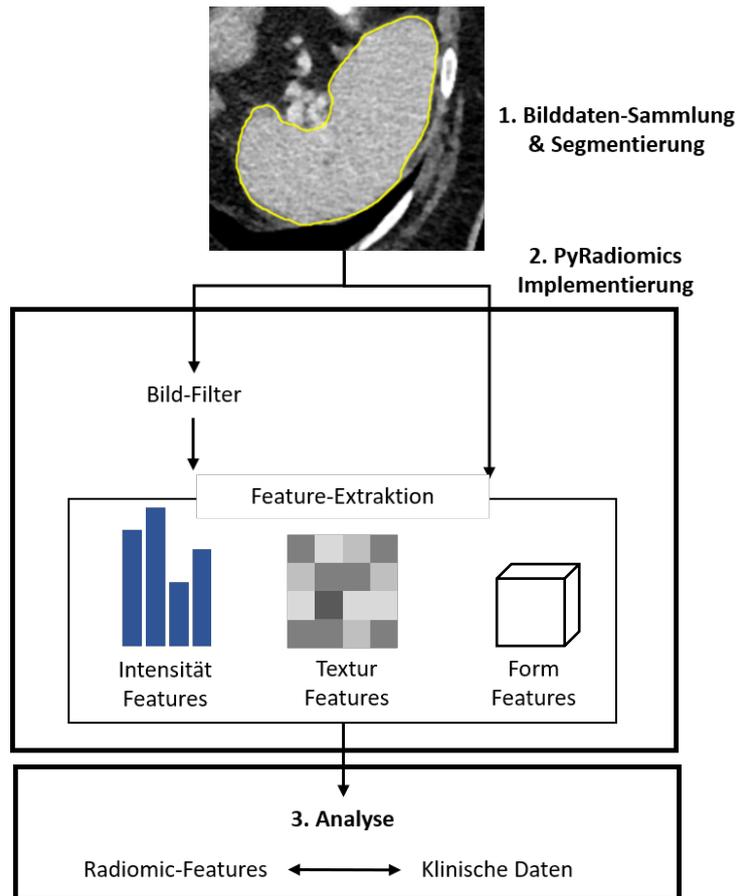


Abb. 11: Arbeitsablauf einer radiomischen Analyse mit PyRadiomics

Nach Aerts et al. 2014 [77] lassen sich die Features unterteilen in:

- I. **Grauwertstatistik-Features:** Diese Gruppe beschreibt Eigenschaften der Tumorintensität, die mit First-Order-Statistik beschrieben werden. Diese wurden vor allem aus Histogrammen aller Tumor-Voxel Intensitätswerte berechnet [77]. Ein Beispiel hierfür sind Median, Maximum und Minimum sowie Entropie der Graustufen eines Bildes.
- II. **Form- und Größen-Features:** Diese Gruppe beschreibt die Formeigenschaften des Tumors wie zum Beispiel Volumen, Oberflächenbeschaffenheit etc. Diese Features werden auf den Original-Bilddaten berechnet.
- III. **Textur-Features:** Diese Gruppe beschreibt Texturparameter, die die Heterogenität im Tumolvolumen quantifizieren. Sie werden in transversaler, coronarer und sagittaler Richtung berechnet und beziehen dabei die Nachbarschaftsbeziehungen von Voxeln mit ein [96,110]. Beispiele in Py-Radiomics sind beispielsweise die etablierten Textur-Features Gray-Level-Co-Occurrence-Matrix oder die Gray-Level-Run-Length-Matrix [111,112].

Anhand dieser Features kann die ROI durch räumliche Beziehungen der Voxel und Muster-Wiedererkennung beschrieben werden.

Eine genaue Beschreibung der in der PyRadiomics-Bibliothek verwendeten Feature-Klassen sind Tab. 6 zu entnehmen.

Tab. 6: Unterteilung der PyRadiomics Features in Feature-Klassen

Adaptiert nach van Griethuysen et al. [108]. *Die Formfeatures werden unabhängig von der Graustufen-Verteilung berechnet und können deswegen nur auf den Original-Bilddaten ohne Filter berechnet werden.

Feature-Klassen	Kurze Beschreibung
<i>First Order Statistics</i>	Beschreibung der Verteilung von Voxel-Intensitäten in der ROI durch grundlegende statistische Auswertung
<i>Shape-based (3D)</i>	Beschreibung der dreidimensionalen Größe und Form der ROI.
<i>Shape-based (2D)</i>	Beschreibung der zweidimensionalen Größe und Form der ROI*
<i>Gray Level Co-occurrence Matrix</i>	Beschreibung der Textur durch Erkennung gleicher nebeneinanderliegender Voxelpaare zweier Graustufen
<i>Gray Level Run Length Matrix</i>	Beschreibung von Anzahl und Richtung von in einer Reihe liegender Voxel gleicher Graustufe
<i>Gray Level Size Zone Matrix</i>	Beschreibung der Textur durch Anzahl nebeneinanderliegender Voxel gleicher Graustufe
<i>Neighbouring Gray Tone Difference Matrix</i>	Beschreibung der Differenz zwischen einer Graustufe eines Voxels und der durchschnittlichen Graustufe benachbarter Voxel im Abstand δ
<i>Gray Level Dependence Matrix</i>	Beschreibung der Beziehung verbundener Voxel zu einem zentralen Referenz-Voxel

Alle verfügbaren Features, mit Ausnahme der Formfeatures, wurden auf den Originalbildern, acht Wavelet-transformierten und fünf LoG-gefilterten Bildern ($\sigma = 1, \dots, 5$ mm) berechnet. Zu den Formfeatures wurden die Parameter der Milz, der CCD und das Milzvolumen hinzugefügt. Form-Features inklusive CCD und Volumen wurden nur auf den Segmentierungen berechnet, ohne das zugrundeliegende Bild zu beurteilen, sodass diese Features unabhängig von veränderten Akquisitionsbedingungen, wie beispielsweise CT-Scanner-Variabilität betrachtet werden können. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 1.317 Features berücksichtigt.

Um Einflüsse verschiedener rekonstruierter Schichtdicken zu verringern, wurden alle Bilddaten auf eine isotrope Voxel-Größe von 1 mm standardisiert, bevor eine Feature-Extraktion stattfand. Um weitere Einflüsse der heterogenen Scanner-Kohorte in einer weiteren Auswertung zu untersuchen, wurde eine zusätzliche Feature-Harmonisierung anhand der ComBat-Methode angewandt [113]. Es wurden Kohorten nach Firmen gebildet und die Schichtdicken wurden gerundet auf 1, ..., 5 mm. Alle Features wurden harmonisiert mit Ausnahme der Form-Features, welche direkt auf der Segmentierung berechnet wurden.

2.9.2. Feature-Analyse und Modellierung von Klassifikatoren

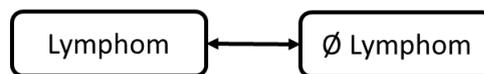
Zur Analyse der extrahierten Features und zur Entwicklung prädiktiver Modelle wurden zum einen auf Machine-Learning-Algorithmen basierende Random Forest Klassifikatoren, deren Gütemaß die AUC ist, angewendet. Zum anderen wurde mit dem klassischen statistischen Modell des Cox Proportional Hazard Models mit dem Gütemaß des C-Index gearbeitet. Berechnungen wurden auf dem Gesamtdatensatz berechneter Features vorgenommen sowie auf manuell selektierten Teilmengen, die auf a-priori Wissen beruhten. Insbesondere wurden dabei drei Feature-Mengen verwendet:

1. Gesamtheit aller extrahierter Features (n=1317)
2. Features, die auf dem Original-Bild berechnet wurden (n=448)
3. Formfeatures, die die Form der Milz beschreiben (n=14)

Eine tiefere Feature-Selektion fand nicht statt, da dies für Random Forest Klassifikatoren nicht erforderlich ist. Die Random Forest Klassifikatoren wurden anhand zehnfacher Repetition einer 10-fold-cross-validation trainiert. Hierfür wurde das Python-Paket scikit-learn 0.24 [114] in den Standardeinstellungen verwendet. Die Güte der Klassifikatoren wurde mittels der AUC eingeschätzt. Eine Berechnung der Konfidenzintervalle fand anhand eines 100-maligen Bootstrappings der gepoolten out-of-sample predictions für die Patientinnen und Patienten statt [115].

Ein signifikanter Unterschied von 0.5 lag vor, wenn alle Werte des 95 %-Konfidenzintervalls der jeweiligen AUC über 0.5 lagen. Weiterhin wurden die jeweils wichtigsten Features für Klassifikatoren identifiziert. Auf 80 % der Daten wurde ein weiterer Klassifikator trainiert anhand von zehn Features, die mittels Maximum relevance-minimum redundancy Selektion ausgewählt wurden, um Korrelationen zu vermeiden. Auf den verbleibenden 20 % wurde durch Gewichtung von Permutationen der Features mit 100 Permutationen versucht, die relevantesten Features der Klassifikatoren zu identifizieren. Dies wurde auf vier verschiedenen binären Klassifikations-Hypothesen angewendet, die einem Entscheidungsbaum entsprechen (siehe Abb. 12).

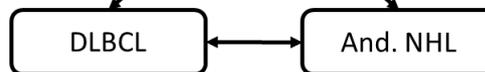
1. Klassifizierungsschritt



2. Klassifizierungsschritt



3. Klassifizierungsschritt



4. Klassifizierungsschritt

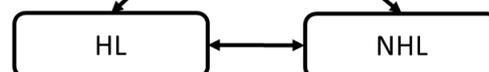


Abb. 12: Darstellung binärer Klassifikationsschritte entlang eines Entscheidungsbaumes (adaptiert nach [98])

Die Random Forest Klassifikatoren wurden auf verschiedenen Daten trainiert, um divers Einflussmöglichkeiten zu reduzieren: Die Klassifikatoren wurden auf dem originalen Datensatz angewendet, auf dem gleichen Datensatz nach Feature-Harmonisierung mittels ComBat [113] und auf einem Teilkollektiv nach Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit fokalem Milzbefall durch das Lymphom.

2.10. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; IBM SPSS, Version 25.0, IBM North America, New York) verwendet.

In der deskriptiven Statistik wurden dichotome Variablen in absoluter Häufigkeit und Prozent angegeben und mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Kontinuierliche Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet und anhand des Medians sowie dem 1. und 3. Quartil dargestellt. Zur Beurteilung nicht normalverteilter kontinuierlicher Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischer Test verwendet. p-Werte ≤ 0.05 wurden als signifikant erachtet.

Unterschiede in Bezug auf den CCD innerhalb der Subgruppen wurden ebenfalls anhand des Mann-Whitney-U-Tests sowie des Kruskal-Wallis-Tests nicht parametrisch auf Signifikanz getestet. Um Gruppen signifikant zu unterscheiden, wurde anschließend der Dunn-Bonferroni-Test als Post-hoc-Testung durchgeführt.

Um den Einfluss verschiedener klinischer und radiologischer Variablen auf das Therapieansprechen bei FU1 (CR vs. Others) zu analysieren, wurden dichotome Variablen per Chi-Quadrat, normalverteilte Variablen mithilfe eines t-Tests und nicht normalverteilte Daten anhand des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Signifikante ($p \leq 0.05$) und potenzielle ($p \leq 0.1$) Variablen wurden in einer univariaten logistischen Regression hinsichtlich ihres Einflusses auf die abhängige Variable untersucht. Die Signifikanz des Regressionsmodells wurde mittels eines Omnibus-Likelihood-Test überprüft. Bei p-Werten ≤ 0.05 wurde das Regressionsmodell als signifikant erachtet. Der Einfluss wurde über die Odds-Ratio geprüft, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden ebenfalls angegeben. Anhand der Spearman-Korrelation wurden kontinuierliche Parameter auf Multikollinearität überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Deskription der Patientenkohorte

3.1.1. Patientencharakteristika

Im Rahmen dieses Studienprojekts konnten 326 Patientinnen und Patienten der Lymphomentitäten HL, FL, MCL und DLBCL mit Staging-Bildgebungen zwischen März 2010 und März 2018 eingeschlossen werden. Abb. 13 stellt die Häufigkeitsverteilung der zugrundeliegenden, histopathologisch bestätigten Lymphomsubtypen innerhalb des Kollektivs dar. Dabei waren 187 (57,4 %) Patienten männlich und 139 (42,6 %) weiblich.

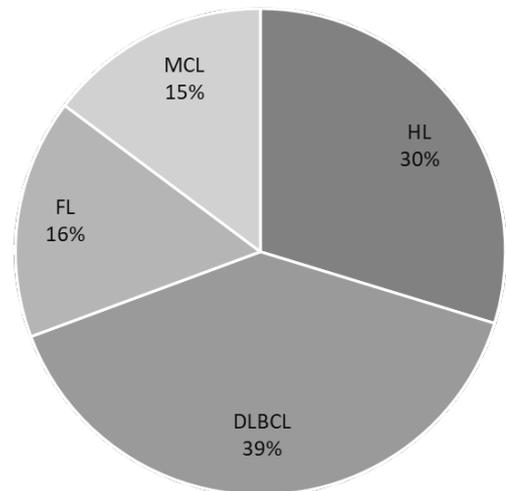


Abb. 13: Verteilung der Lymphom-Subtypen in Studienpopulation ($n=326$)

Verteilung klinisch-epidemiologischer Charakteristika zwischen den Entitäten HL und NHL

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der BL bei Patientinnen und Patienten mit einem HL betrug 34 Jahre, bei Patientinnen und Patienten mit einem NHL lag es bei 65 Jahren. Die erhobenen Patientencharakteristika, einige Risikofaktoren sowie das Therapieansprechen bei FU1 sind in Tab. 7 dargestellt. Im Gruppenvergleich HL gegen NHL zeigten sich signifikante Unterschiede im Alter bei Erstdiagnose, Therapieansprechen in der Bildgebung FU1, in der fortgeschrittenen Stadieneinteilung nach Ann-Arbor, im Befall des Knochenmarks, im Extranodalen Befall, dem Vorliegen eines Bulky Disease sowie der LDH-Erhöhung zum Zeitpunkt der BL.

Über die Hälfte der Fälle eines NHL (55,9 %) befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium advanced disease (Stadium III & IV) nach Lugano, während im HL ca. 39,2 % in diesen Stadien diagnostiziert werden. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich auch im Therapieansprechen zum Zeitpunkt FU1 beider Kohorten. Bei 38,1 % der HL zeigte sich bei FU1 bereits CR, während in NHL nur ein Fünftel (22,3 %) dieses Ansprechen erreichten. In 3,5 % der NHL-Fälle zeigte sich PD, welcher in der Kohorte der HL nicht repräsentiert war.

Tab. 7: Vergleich der Patientencharakteristika der Kohorten HL gegen NHL

Wenn nicht anderweitig beschrieben, wurden die absoluten Zahlen und in Klammern der prozentuale Anteil am untersuchten Entitätskollektiv angegeben. Sämtliche Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der BL, sofern nicht anders angegeben. LDH-Erhöhung gegeben bei Werten ≥ 245 U/L, Niedriger Hb bei Werten < 12 g/dL.

Charakteristika	HL	NHL	p-Wert zw. Kohorten
Fallzahl (Anteil am Gesamtkollektiv)	97 (29.8 %)	229 (70.2 %)	
Alter			
Median [Jahre]	34.0	65.0	<0.001
Q1 / Q3 [Jahre]	25.0 / 45.0	51.0 / 73.0	
Geschlecht			
männlich	49 (50.5 %)	138 (60.3 %)	0.112
weiblich	48 (49.5 %)	91 (39.7 %)	
Stadium nach Ann-Arbor			
III/IV - " <i>advanced disease</i> "	38 (39.2 %)	128 (55.9 %)	0.006
IV	24 (24.7 %)	84 (36.9 %)	0.036
Fokaler Milz-Befall	12 (12.4 %)	29 (12.7 %)	0.942
Extranodaler Befall	36 (37.1 %)	135 (59.0 %)	<0.001
Knochenmarksbefall	2 (2.1 %)	60 (26.2 %)	<0.001
B-Symptomatik	30 (30.9 %)	44 (19.2 %)	0.028
Bulk	25 (25.8 %)	62 (27.1 %)	0.741
LDH-Erhöhung			
in BL	24 (24.7 %)	105 (45.9 %)	<0.001
in FU1	35 (36.1 %)	98 (42.8 %)	
Hb vermindert			
in BL	31 (32.0 %)	59 (25.8 %)	0.253
in FU1	50 (51.5 %)	123 (53.7 %)	0.72
FU 1			
Therapieansprechen bei FU1			
CR	37 (38.1 %)	51 (22.3 %)	0.023
PR	47 (48.5 %)	130 (56.8 %)	
SD	5 (5.2 %)	16 (7.0 %)	
PD	0	8 (3.5 %)	

Klinisch-epidemiologische Charakteristika der NHL-Subtypen

Die Charakteristika der einzelnen NHL-Subtypen sind in der nachfolgenden Tab. (Tab. 8) zusammenfassend dargestellt. Bei mehr als der Hälfte der NHL-Fälle lag ein DLBCL (56,3 %) vor. In allen Subgruppen waren Männer häufiger vertreten (DLBCL: 56,3 %, MCL: 70,8 %, FL: 65,4 %). Während ein Großteil der FL und der MCL-Fälle als *advanced disease* (Stadium III & IV) nach Lugano diagnostiziert wurden (MCL: 83,3 %, FL: 75 %), waren nur 38,0 % der Fälle eines DLBCL in diesen Stadien. Insgesamt zeigte sich zum Zeitpunkt FU1 bei allen Entitäten am häufigsten eine PR (DLBCL: 55,8 %, MCL: 60,4 %, FL: 55,8 %).

Tab. 8: Patientencharakteristika der NHL-Subtypen

Wenn nicht anderweitig beschrieben, Angabe der absoluten Zahlen und in Klammern prozentualer Anteil am Entitätskollektiv. Die Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der BL, sofern nicht anders angegeben.

Charakteristika	DLBCL	MCL	FL	p-Wert zw. Kohorten
Fallzahl (Anteil am NHL-Kollektiv)	129 (56.3 %)	48 (21.0 %)	52 (22.7 %)	
Alter				
Median [Jahre]	67.0	63.5	65.0	0.620
Q1 / Q3	50.0 / 74.5	51.0 / 68.8	53.3 / 71.0	
Geschlecht				
männlich	70 (54.3 %)	34 (70.8 %)	34 (65.4 %)	0.093
weiblich	59 (45.7 %)	14 (29.2 %)	18 (34.6 %)	
Stadium nach Ann-Arbor				
III & IV - " <i>advanced disease</i> "	49 (38.0 %)	40 (83.3 %)	39 (75 %)	<0.001
IV	31 (24.0 %)	32 (66.7 %)	21 (40.4 %)	<0.001
Extranodaler Befall	81 (62.8 %)	35 (72.9 %)	19 (36.5 %)	<0.001
Knochenmarksbefall	17 (13.2 %)	30 (62.5 %)	13 (25.0 %)	<0.001
B-Symptomatik	31 (24.0 %)	7 (14.6 %)	6 (11.5 %)	0.133
Bulk	35 (27.1 %)	7 (14.6 %)	20 (38.5 %)	0.027
FU1				
CR	33 (25.6 %)	10 (20.8 %)	8 (15.4 %)	0.805
PR	72 (55.8 %)	29 (60.4 %)	29 (55.8 %)	
SD	8 (6.2 %)	4 (8.3 %)	4 (7.7 %)	
PD	4 (3.1 %)	3 (6.3 %)	1 (1.9 %)	

3.1.2. Deskription der Bilddaten

Insgesamt lagen 960 Bilddatensätze zur Auswertung vor. Die Charakteristika der Bilddaten sind in Tab. 9 zusammengefasst. Eine FU1 lag von 92,6 % aller Patientinnen und Patienten vor. Die mediane Dauer zwischen der BL- und den FU1-Untersuchung betrug 73 Tage bei einer Standardabweichung von 49,1 Tagen. In der BL lagen zum Untersuchungszeitpunkt in ca. einem Fünftel der Fälle eine simultane PET-CT Untersuchung bzw. eine zeitig durchgeführtes PET-CT (+/- eine Woche) vor (22,1 %). In knapp 40 % der BL-Bilddaten wurde eine dünnsschichtige Rekonstruktion generiert (38,3 %).

Tab. 9: Charakteristika der vorliegenden Bilddaten

Werte werden in absoluten Zahlen sowie dem prozentualen Anteil zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt angegeben.

Charakteristika	BL	FU1
Anzahl	326	302
Subtypen		
HL	97 (29.8 %)	92 (30.5 %)
DLBCL	129 (39.6 %)	121 (40.1 %)
MCL	48 (14.7 %)	47 (15.6 %)
FL	52 (16 %)	42 (13.9 %)
Qualität der Bilddaten		
dünnschichtige Rekonstruktion	125 (38.3 %)	107 (32.8 %)
PET/CT vorliegend	72 (22.1 %)	86 (26.4 %)

3.1.3. Deskription der Non-Lymphom-Kohorte

Die deskriptiven Patientencharakteristika der Non-Lymphom-Kohorte sind in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 10: Patientencharakteristika der Non-Lymphom Kohorte

Wenn nicht anderweitig beschrieben, Angabe der absoluten Zahlen und in Klammern prozentualer Anteil am Entitätskollektiv. Die Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der Bildgebung vor Therapiestart bei bekanntem kolorektalem Karzinom.

Charakteristika	Non-Lymphom Kohorte	Lymphom-Kohorte	p-Wert zw. Kohorten
Fallzahl	56	326	
Alter			
Median [Jahre], (Q1/Q3)	61.5 (51.3/67.0)	57.0 (39.0/70.3)	0.591
Geschlecht			0.332
männlich	20 (35.7 %)	187 (57.4 %)	
weiblich	36 (64.3 %)	139 (2.6 %)	

3.2. Vergleich radiomischer Features der Milz zur Differenzierung einer Lymphomerkkrankung

3.2.1. Prädiktion eines Lymphoms anhand CCD und Volumen

Eine Prädiktion hinsichtlich einer Lymphomerkkrankung mit klinischen Parametern der Milz erfolgte zum einen mit einem Klassifikator basierend auf dem CCD der Milz, sowie einem Klassifikator basierend auf dem Milzvolumen. Eine Differenzierung zwischen Lymphom- und Non-Lymphomkohorte mittels dem CCD war mit einer AUC von 0.68 (KI: 0.61 / 0.75) möglich. Die AUC bei einer Differenzierung anhand des Milzvolumens lag bei 0.67 (KI: 0.60 / 0.76). Alle Ergebnisse der Featureharmonisierung sowie der Kohorte ohne fokale Milzbeteiligung sind in Tab. 11 dargestellt.

Tab. 11: Ergebnisse der Klassifikation von Lymphom- und Non-Lymphom-Kohorte anhand einzelner Features CCD und Volumen

Berechnung auf den Daten des originalen Kollektivs ($n = 326$), den Daten nach Featureharmonisierung mittels ComBat ($n = 326$) und einem Teilkollektiv nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokaler Milzbeteiligung ($n = 285$). Darstellung der Ergebnisse als Area under the Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (KI). Wenn das KI > 0.5 lag, wurden die Ergebnisse mit * markiert.(adaptiert nach [98]).

Feature	AUC (95 %-KI)		
	Originales Kollektiv	Kollektiv +ComBat	ohne fokale Milzbeteiligung
Lymphom vs. Non-Lymphom			
CCD	0.68* (0.61 / 0.75)	0.68* (0.61 / 0.75)	0.67* (0.59 / 0.76)
Volumen	0.67* (0.60 / 0.76)	0.67* (0.60 / 0.76)	0.65* (0.58 / 0.72)

3.2.2. Prädiktion eines Lymphoms anhand radiomischer Features

Prädiktion anhand radiomischer Feature-Sets der Milz in Lymphom- und Non-Lymphom Kohorte

Der Random Forest Klassifikator zur Differenzierung von Lymphom- und Non-Lymphom-Kohorte erzielte eine AUC von 0.86 (KI: 0.80 / 0.90) unter Verwendung aller Features. Nach der permutation importance stellte sich dabei die gray level non-uniformity auf einem LoG ($\sigma = 3$ mm) -gefiltertem Bild als wichtigstes Feature heraus, was lediglich zu einem AUC Abfall von 0.10 führte. Unter Verwendung von den Originalbild-Features wurde eine ähnliche AUC erreicht und als wichtigstes Feature wurde hier das Formfeature *Sphericity*, die Sphärizität, identifiziert. Dieses Feature wurde auch unter Verwendung von ausschließlich Formfeatures als Feature mit dem stärksten Einfluss identifiziert. Nach Feature-Harmonisierung konnten die AUC-Werte reproduziert werden, unter Verwendung der Originalbild-Features wurde eine numerisch geringere AUC von 0.81 (KI: 0.74 / 0.86) erzielt. Diese ist jedoch nicht signifikant von der AUC ohne Feature-Harmonisierung zu unterscheiden, da sich die Konfidenzintervalle überlappen. Die Ergebnisse aller Klassifikatoren sind in Tab. 12 dargestellt, die AUC-Kurven auf den originalen Daten (Alle Features, originale Features und Form-Features) finden sich in Abb. 14.

Tab. 12: Ergebnisse der Klassifikation von Lymphom- und Non-Lymphom-Kohorte anhand radiomischer Feature-Sets der Milz

Berechnung auf den Daten des originalen Kollektivs ($n = 326$), den Daten nach Feature Harmonisierung mittels ComBat ($n = 326$) und einem Teilkollektiv nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokaler Milzbeteiligung ($n = 285$). Darstellung der Ergebnisse als Area under the Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) sowie nach permutation importance identifiziertes wichtigstes Feature. Wenn das KI > 0.5 lag, wurden die Ergebnisse mit * markiert. (adaptiert nach [98]).

Feature Set	AUC (95%-KI)			wichtigstes Feature
	Originales Kollektiv	Kollektiv +ComBat	ohne fokale Milzbeteiligung	
Lymphom vs. non-Lymphom				
Alle	0.86* (0.80 / 0.90)	0.85* (0.80 / 0.90)	0.85* (0.79 / 0.89)	log-sigma-3-0-mm-3D_glszm_GrayLevelNonUniformity
Originalbild	0.85* (0.78 / 0.90)	0.81* (0.74 / 0.86)	0.83* (0.78 / 0.88)	original_shape_Sphericity
Form	0.77* (0.70 / 0.83)	0.77* (0.70 / 0.83)	0.75* (0.69 / 0.80)	original_shape_Sphericity

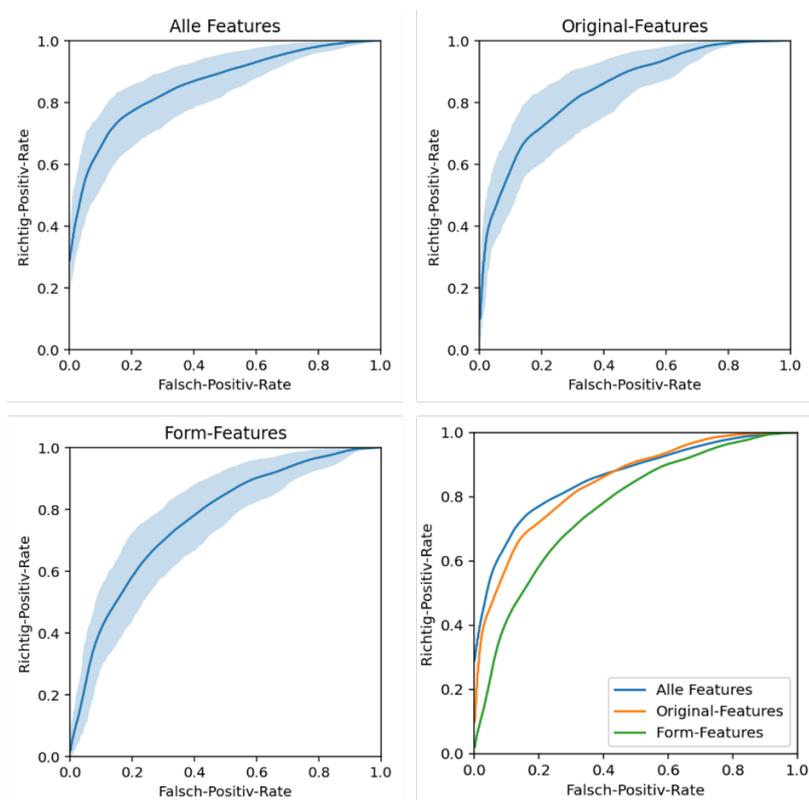


Abb. 14: AUC-Kurven für die Prädiktion einer Lymphomkrankung des gesamten Kollektivs anhand radiomischer Features der Milz
Darstellung von verschiedenen Feature-Sets (Alle Features, Originale Features, Form-Features) mit dem jeweiligen Konfidenzintervall.

3.3. Vergleich radiomischer Features der Milz zur Subtyppdifferenzierung

3.3.1. Vergleich des CCD in der Baseline-Bildgebung

Entsprechend der Lugano Kriterien für Splenomegalie wurde anhand der vorgenommenen Milzsegmentierungen der CCD der Milz in der BL berechnet, wie in Abb. 10 dargestellt. In der Subgruppenanalyse HL vs. NHL zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.840$) im CCD. Im Vergleich der Entitäten HL, DLBCL, MCL und FL wurden signifikante Unterschiede ($p < 0.001$) festgestellt. Der mediane Durchmesser des HL betrug dabei 101.6 mm (1. Quartil: 90.00 mm; 3. Quartil: 116.25mm), des DLBCL 93.0 mm (1. Quartil: 77.15; 3. Quartil 110.70mm). und des FL 101.20 mm (1. Quartil: 91.88mm; 3. Quartil 119.80mm). Das MCL wies einen medianen Durchmesser von 131.50 mm (1. Quartil 100.00mm; 3. Quartil 189.00mm) auf und zeigte damit einen signifikant größeren Durchmesser im Vergleich zu den anderen Entitäten (MCL vs. HL: $p=0.002$, MCL vs. DLBCL: $p<0.001$, MCL vs. FL $p=0.034$).

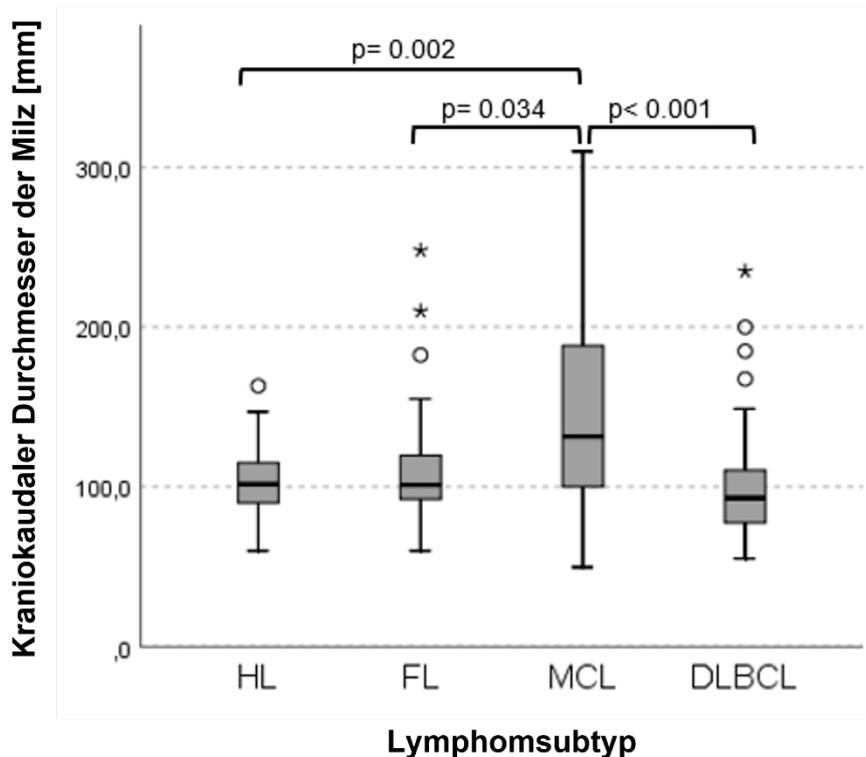


Abb. 15: Vergleich des CCD der Milz zwischen den Lymphomentitäten in der Baseline Untersuchung

3.3.2. Prädiktion des Subtyps anhand CCD und Volumen

Für keinen Klassifikationsschritt im Rahmen der Subtyp-Differenzierung konnte eine AUC über 0.60 erreicht werden. In nur zwei von sechs Auswertungen lag die AUC mit Konfidenzintervall oberhalb von 0.50. Die Klassifikatoren nach Feature-Harmonisierung und auf der Kohorte nach Ausschluss eines Fokalen Milzbefalls erzielten ähnliche Ergebnisse in den Klassifikationsschritten. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 dargestellt.

Tab. 13: Ergebnisse der Subtyp-Klassifikationen anhand einzelner Features CCD und Volumen

Berechnung auf den Daten des originalen Kollektivs ($n = 326$), den Daten nach Featureharmonisierung mittels ComBat ($n = 326$) und einem Teilkollektiv nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokaler Milzbeteiligung ($n = 285$). Darstellung der Ergebnisse als Area under the Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (KI). Wenn das KI > 0.5 lag, wurden die Ergebnisse mit * markiert (adaptiert nach [98]).

Features	AUC (95 %-KI)		
	Originales Kollektiv	Kollektiv + ComBat	ohne fokale Milzbeteiligung
HL vs. NHL			
CCD	0.53 (0.46 / 0.58)	0.53 (0.46 / 0.58)	0.56* (0.51 / 0.62)
Volumen	0.56* (0.51 / 0.61)	0.56* (0.51 / 0.61)	0.57* (0.51 / 0.63)
DLBCL vs. andere NHL			
CCD	0.60* (0.52 / 0.66)	0.60* (0.52 / 0.66)	0.57* (0.50 / 0.63)
Volumen	0.52 (0.46 / 0.59)	0.52 (0.46 / 0.59)	0.53 (0.46 / 0.61)
FL vs. MCL			
CCD	0.59 (0.46 / 0.69)	0.59 (0.46 / 0.69)	0.71* (0.56 / 0.83)
Volumen	0.59 (0.49 / 0.70)	0.59 (0.49 / 0.70)	0.58 (0.47 / 0.70)

3.3.3. Prädiktion des Subtyps mit radiomischen Features der Milz

Die Ergebnisse der Random Forest Klassifikatoren zu den Klassifikationsschritten der Subtyp-Differenzierung (siehe Abb. 12) sind in Tab. 14 dargestellt. Die Abb. 166-18 zeigen die AUC-Kurven unter Verwendung der Featuremengen (Alle Features, Originale Features und Form-Features) für die einzelnen Klassifikationsschritte. Eine Differenzierung von HL und NHL war mit einer AUC von 0.75 (KI: 0.69 / 0.81) möglich, wenn dabei alle Features einbezogen wurden, als wichtigstes Feature wurde die 3D_firstorder_90Percentile auf dem LoG ($\sigma = 5$ mm) -gefilterten Bild identifiziert. Unter Verwendung von ausschließlich aus dem Originalbild extrahierten Features wurde hingegen eine AUC von 0.65 ($p < 0.01$) erreicht, das wichtigste Feature in diesem Klassifikator war Maximum2DDiameterRow.

Eine Unterscheidung von DLBCL und anderen inkludierten NHL-Subtypen war mit einer AUC von 0.65 ($p < 0.01$) unter Verwendung aller Features möglich. Unter alleiniger Verwendung von Form-Features wurde eine AUC von 0.61 ($p < 0.01$) erreicht, das wichtigste Feature nach der permutation importance in dieser Berechnung war Maximum2DDiameterColumn auf dem originalen Bild. Eine Unterscheidung zwischen MCL- und FL-Kohorte gelang unter Verwendung aller Features mit einer AUC von 0.67 ($p < 0.01$). Unter Verwendung von ausschließlich Form-Features erzielte der Klassifikator eine AUC von 0.71 ($p < 0.01$) mit dem wichtigsten Feature der *Flatness*, der Flachheit, auf dem originalen Bild. Auch hier wurden die Klassifikatoren auf den Daten nach Feature-Harmonisierung nach ComBat, sowie auf einer Teilmenge nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokaler Milzbeteiligung angewendet, alle Ergebnisse sind in Tab. 14 dargestellt. Abb. 19 zeigt eine Heat Map der verwendeten Formfeatures zur Unterscheidung der Lymphomsubgruppen.

Tab. 14: Ergebnisse der Subtyp-Klassifikationen anhand verschiedener Feature-Sets Berechnung auf den Daten des originalen Kollektivs ($n = 326$), den Daten nach Standardisierung mittels ComBat ($n = 326$) und einem Teilkollektiv nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokaler Milzbeteiligung ($n = 285$). Darstellung der Ergebnisse als Area under the Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (KI). Wenn das KI > 0.5 lag, wurden die Ergebnisse mit * markiert. (adaptiert nach [98])

Feature Set	AUC (95%-KI)			wichtigstes Feature
	Originales Kollektiv	Kollektiv +ComBat	ohne fokale Milzbeteiligung	
HL vs NHL				
Alle	0.75* (0.69 / 0.81)	0.75* (0.69 / 0.80)	0.73* (0.65 / 0.78)	log-sigma-5-0-mm-3D_firstorder_90Percentile
Original	0.65* (0.58 / 0.71)	0.65* (0.58 / 0.71)	0.63* (0.57 / 0.69)	original_shape_Maximum2D DiameterRow
Form	0.61* (0.51 / 0.61)	0.61* (0.54 / 0.66)	0.63* (0.56 / 0.69)	original_shape_Sphericity
DLBCL vs. and. NHL				
Alle	0.65* (0.56 / 0.71)	0.65* (0.56 / 0.71)	0.64* (0.58 / 0.70)	log-sigma-2-0-mm-3D_glrIm_RunEntropy
Original	0.63* (0.55 / 0.70)	0.63* (0.55 / 0.70)	0.66* (0.60 / 0.73)	original_shape_Maximum2D DiameterColumn
Form	0.62* (0.55 / 0.68)	0.62* (0.55 / 0.68)	0.63* (0.56 / 0.69)	original_shape_Maximum2D DiameterColumn
FL vs. MCL				
Alle	0.67* (0.55 / 0.79)	0.67* (0.55 / 0.79)	0.65* (0.53 / 0.76)	log-sigma-5-0-mm-3D_glszm_SizeZoneNonUniformity
Original	0.64* (0.54 / 0.76)	0.65* (0.54 / 0.76)	0.64* (0.52 / 0.75)	original_shape_SurfaceVolumeRa
Form	0.71* (0.60 / 0.80)	0.71* (0.60 / 0.80)	0.69* (0.60 / 0.80)	original_shape_Flatness

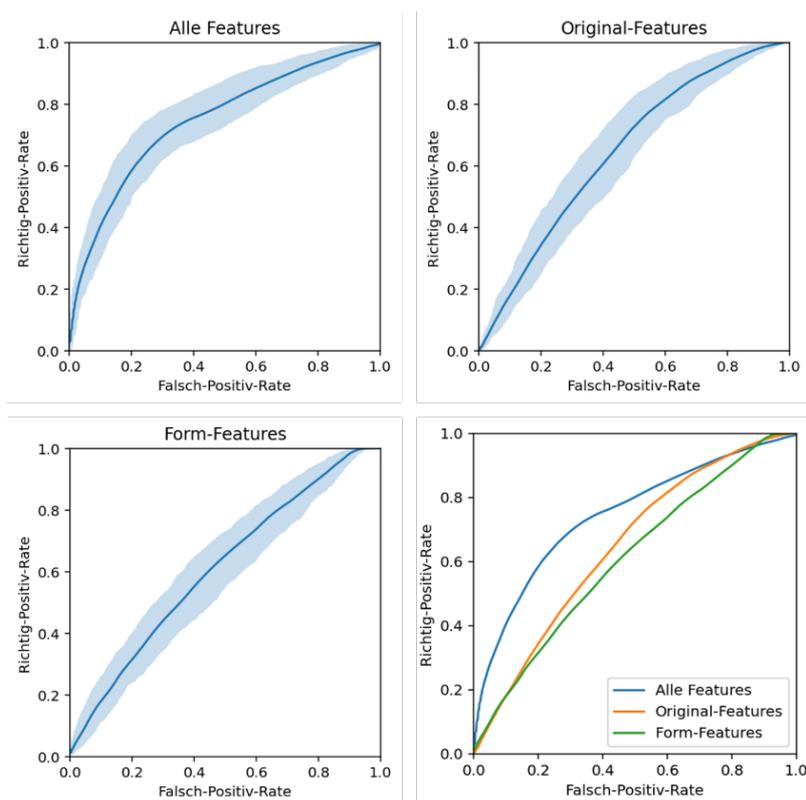


Abb. 16: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes HL vs. NHL Berechnung im gesamten Kollektiv anhand der Milz beruhend auf verschiedenen Feature-Sets (Alle Features, Originale Features, Form-Features) mit dem jeweiligen Konfidenzintervall.

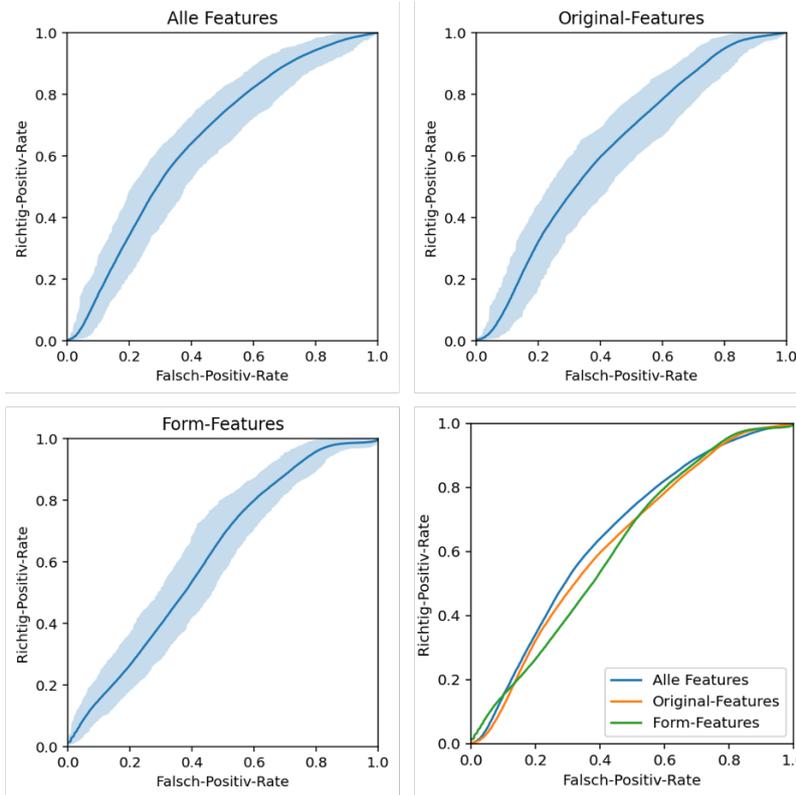


Abb. 17: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes DLBCL vs. and. NHL Berechnung im gesamten Kollektiv anhand der Milz beruhend auf verschiedenen Feature-Sets (Alle Features, Originale Features, Form-Features) mit dem jeweiligen Konfidenzintervall.

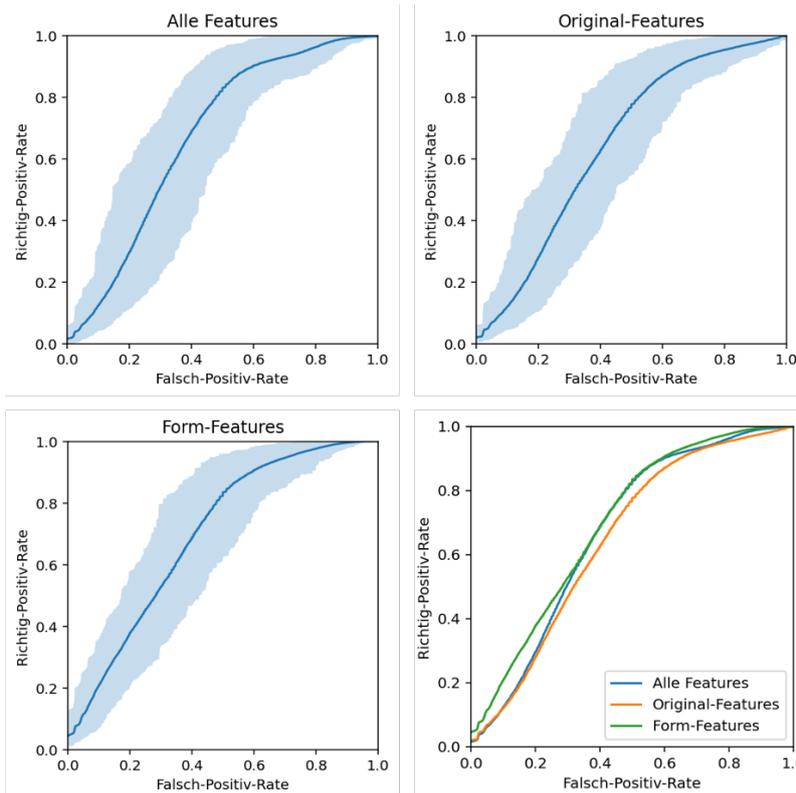


Abb. 18: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes FL vs. MCL Berechnung im gesamten Kollektiv anhand der Milz beruhend auf verschiedenen Feature-Sets (Alle Features, Originale Features, Form-Features) mit dem jeweiligen Konfidenzintervall.

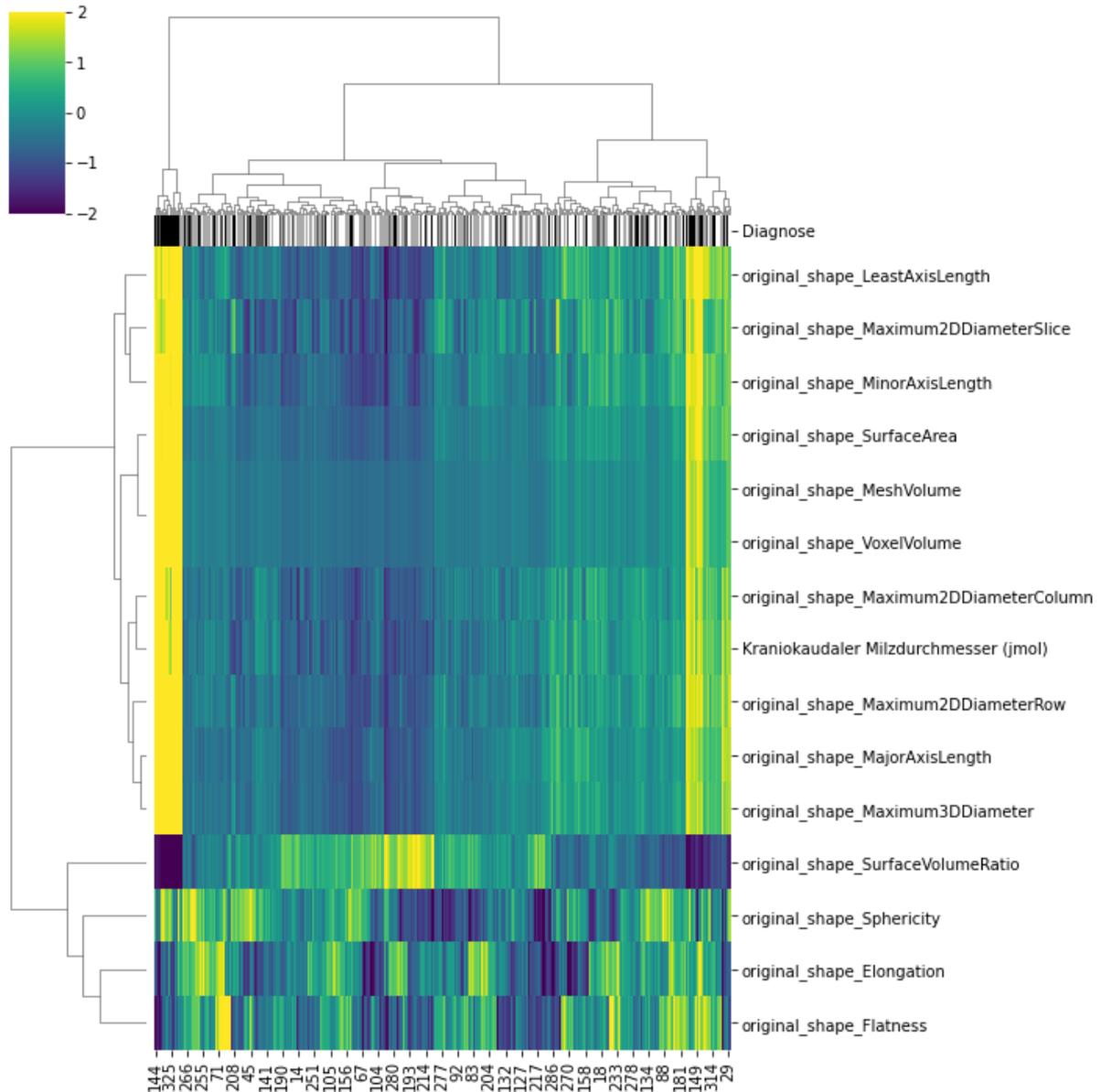


Abb. 19: Heat Map aller radiomischer Form-Features der Milz
Die Diagnose ist in der ersten Zeile in verschiedenen Graustufen dargestellt. Die Form-Features werden pro Zeile dargestellt, jede Spalte repräsentiert eine/n Studienpatient/in.

3.3.4. Anhand radiomischer Features beteiligter Lymphknoten

Eine ROI-Segmentierung der LK war bei 234 Patientinnen und Patienten möglich. In diese Teilanalyse konnten nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die beteiligte LK-Stationen aufwiesen und im Untersuchungsgebiet dargestellt waren. Aus den ROIs der LK-Segmentierungen konnten nur Textur-Features extrahiert werden. Aufgrund keiner formgenauen Segmentierung der LK war eine Auswertung von Form-features nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 2.5) In den Klassifikationsstufen war anhand der Textur-Features eine signifikante Unterscheidung von HL vs. NHL mit einer AUC = 0.71 ($p < 0.01$) möglich. Die Textur-Features korrelierten schwach mit der

Differenzierung von DLBCL gegen andere NHL mit einer AUC von 0.62 ($p < 0.02$), während sich eine Klassifizierung von MCL vs. FL anhand der Textur-Features segmentierter LK nicht signifikant von einer AUC von 0.5 unterschied.

3.4. Klinische und radiologische Prädiktoren des Therapieansprechens in FU1

Zur Bestimmung geeigneter Prädiktoren für die Vorhersage einer CR in der FU1-Bildgebung wurden die in Tab. 15 dargestellten Charakteristika hinsichtlich signifikanter Unterschiede (CR vs. Others) untersucht. Zum einen stellten sich bereits in der Unterscheidung HL gegen NHL sowie der Unterscheidung aller Entitäten signifikante Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens dar (HL vs. NHL $p = 0.004$, Lymphomentitäten $p = 0.021$). Der Therapieerfolg unterschied sich zwischen Patientinnen und Patienten gemäß ihrer Einstufung in die Lugano-Klassifikation (advanced disease $p < 0.001$) und ihres Erkrankungsstadiums nach Ann-Arbor (Stadium IV vs. Others $p = 0.005$). Nur etwa 20 % der Patientinnen und Patienten mit advanced disease nach Lugano beziehungsweise ebenfalls nur ungefähr 20 % der Erkrankten mit einem Ann-Arbor-Stadium IV zeigten eine CR. Patientinnen und Patienten mit limited disease nach Lugano beziehungsweise mit einer Erkrankung in den Ann-Arbor-Stadien I-III wiesen bei der FU1 signifikant häufiger eine CR auf (limited disease: 41.3 % beziehungsweise Stadium I-III: 35.4 %).

Bei den verwendeten klinischen Charakteristika zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieansprechens im kontinuierlichen Wert der LDH zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung, des binär kodierten Werts des erniedrigten Hb bei FU1, β_2 -Mikroglobulin sowie einer Knochenmarksbeteiligung vor Therapiebeginn.

Hinsichtlich radiologischer Parameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit verschiedenartigem nodalen Befall ($p = 0.012$). Patientinnen und Patienten, die in FU1 eine CR erreichten, hatten im Median zwei beteiligte LK-Stationen. Die binär formulierten Parameter Bulk und extranodaler Befall führten bei Vorhandensein ebenfalls zu statistisch signifikanten Unterschieden (Bulk $p = 0.034$, Extranodaler Befall $p = 0.006$) im Therapieansprechen. Ebenso wies der berechnete CCD der Milz aus den vorgenommenen Segmentierungen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Therapieansprechens auf ($p = 0.01$).

Die univariante logistische Regressionsanalyse klinischer und radiologischer Variablen ist in Tab. 16 dargestellt. In dieser Analyse waren das Vorliegen eines advanced disease-Stadiums, erniedrigtes Hb bei FU1 und eine Beteiligung des Knochenmarks negativ assoziiert mit dem Therapieansprechen (bei allen mit einem $p < 0.05$). Ebenso wiesen die radiologischen Parameter Bulk, Extranodaler Befall, sowie der CCD der Milz eine negative Assoziation zum Therapieansprechen (CR) auf (bei allen mit einem $p < 0.05$).

Tab. 15: Vergleich von Patientencharakteristika hinsichtlich des Therapieansprechens in FU1
Others beinhaltet PR, SD und PD. Wenn nicht anderweitig beschrieben, wurden absoluten Häufigkeiten und prozentualer Anteil angegeben. Sämtliche Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der BL, sofern nicht anders angegeben. LDH-Erhöhung gegeben bei Werten ≥ 245 U/L, Niedriger Hb bei Werten < 12 g/dL (nächste Seite)

Charakteristika	CR	Others	p-Wert zw. Kohorten
Alter bei Baseline			
Median [Jahre] (SD)	51,5 (18.277)	58.0 (18.874)	0.077
Geschlecht			
männlich	48 (28.1 %)	123 (71,9 %)	0.411
weiblich	40 (32.5 %)	83 (67.5 %)	
Lymphomentität HL vs NHL			
HL	37 (41.6 %)	52 (58.4 %)	0.004
NHL	51 (24,9 %)	154 (75.1 %)	
Lymphomentitäten			
HL	37 (41.6 %)	52 (58.4 %)	0.021
FL	8 (19.0 %)	34 (81.0 %)	
MCL	10 (21.7 %)	36 (78.3 %)	
DLBCL	33 (28.2 %)	84 (71.8 %)	
Lymphom-Stadium			
Klassifikation nach Lugano			
<i>advanced disease</i>	29 (19.2 %)	122 (80.8 %)	<0.001
<i>limited disease</i>	59 (41.3 %)	84 (58.7 %)	
Klassifikation nach Ann-Arbor			
Stadium IV	20 (19.6 %)	82 (80.4 %)	0.005
Stadium I-III	68 (35.4 %)	124 (64.6 %)	
Klinische Parameter			
B-Symptomatik			
Vorhanden	20 (29.4 %)	48 (70.6 %)	0.993
Nicht vorhanden	59 (29.4 %)	142 (70.6 %)	
Ki67-Wert vor Therapiebeginn [%] (SD)	60.0 (22.781)	70 (29.242)	0.853
LDH-Werte			
Erhöhtes LDH	27 (23.5 %)	88 (76.5 %)	0.053
LDH [U/L] (SD)	216.0 (210.296)	242.5 (227.177)	0.033
Erhöhtes LDH bei FU1	33 (25.2 %)	98 (74.8 %)	0.112
LDH bei FU1 [U/L] (SD)	246.5 (89.679)	254.0 (130.760)	0.184
Hb-Werte			
Erniedrigtes Hb	24 (29.3 %)	58 (70.7 %)	0.877
Hb [g/dL] (SD)	13.1 (2.086)	13.3 (2.217)	0.986
Erniedrigtes Hb bei FU1	39 (23.2 %)	129 (76.8 %)	0.004
Hb bei FU1 [g/dL] (SD)	11.0 (1.886)	11.5 (2.166)	0.308
WBC [1000/μL] (SD)	7.8 (36.427)	7.3 (14.635)	0.938
β2-Mikroglobulin [nmol/L](SD)	1.9 (0.805)	2.11 (1.216)	0.032
Knochenmarksbefall			
Befall des Knochenmarks	11 (19 %)	47 (81.0 %)	0.043
Kein Befall des Knochenmarks	69 (32.7 %)	142 (67.3 %)	
Radiologische Parameter			
Nodaler Befall	2 (2.007)	3 (2.135)	0.012
Bulk			
Bulk vorliegend	16 (20.3 %)	63 (79.7 %)	0.034
Kein Bulk	70 (33.0 %)	142 (67.0 %)	
Extranodaler Befall			
Extranodaler Befall	36 (23.1 %)	120 (76.9 %)	0.006
Kein extranodaler Befall	52 (37.7 %)	86 (62.3 %)	
CCD Milz [mm] (SD)	94.70 (30.849)	102.40 (39.796)	0.010
Fokaler Milzbefall			
Fokaler Milzbefall	9 (23.7 %)	29 (76.3 %)	0.367
Kein fokaler Milzbefall	79 (30.9 %)	177 (69.1 %)	

Tab. 16: Logistische Regressionsanalyse von Daten zur Bestimmung von Prädiktoren des Therapieansprechens in FU1
CR vs. Others in FU1. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die kontinuierlichen und kategorialen Daten auf den Zeitpunkt der BL.

Charakteristika	univariate logistische Regression		
	OR	95 %-KI	p-Wert
Alter	0.989	0.975 - 1.002	0.091
advanced disease	0.338	0.200 - 0.572	< 0.001
Klinische Parameter			
Erhöhtes LDH	0.594	0.349 - 1.009	0.054
Erniedrigter Hb bei FU1	0.475	0.286 - 0.788	0.004
Knochenmarksbefall	0.482	0.235 - 0.968	0.046
Radiologische Parameter			
Bulk	0.515	0.277 - 0.957	0.036
Extranodaler Befall	0.496	0.299 - 0.824	0.007
CCD der Milz	0.991	0.983 - 0.999	0.022

3.5. Prädiktion des Therapieansprechens anhand radiomischer Features der Milz

Um das Therapieansprechen anhand radiomischer Features der Milz in der BL-Bildgebung vorherzusagen, wurden Klassifikatoren unter Verwendung aller 1.317 Features gebildet und auf verschiedenen Kohorten getestet. Die Therapieansprechen war definiert als CR und PR zum Zeitpunkt von FU1. Eine Testung fand auf der gesamten Studienpopulation, der HL- und NHL-Kohorte sowie auf der Population mit Rituximab enthaltenden CTx-Schemata statt. Eine Prädiktion des Therapieansprechens war in keiner Kohorte signifikant. Ein Klassifikator der gesamten Studienpopulation erzielte eine AUC von 0.55 ($p = 0.15$), die anderen Kohorten erzielten ähnliche Ergebnisse, wie in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17: Prädiktion des Therapieansprechens anhand radiomischer Features der Milz
Berechnung für verschiedene Kohorten der Studienpopulation

Kohorte	n	Therapieansprechen			AUC	p-Wert
		CR	PR	gesamt		
Gesamtpopulation	326	90	181	271	0.55	0.15
HL	97	39	47	86	0.46	0.72
NHL	229	51	134	185	0.5	0.5
Rituximab	186	46	123	169	0.56	0.17
Non-Rituximab	100	40	53	93	0.41	0.9

4. Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass

- i) anhand radiomischer Features der Milz sowie mit einzelnen Features wie dem CCD und dem Volumen eine Differenzierung hinsichtlich einer vorliegenden Lymphomerkrankung möglich war.
- ii) anhand radiomischer Features der Milz, wie z.B. den Formfeatures eine Unterscheidung zwischen Subtypen möglich ist, während einzelne Features wie der CCD und das Volumen nicht ausreichten.
- iii) keine Prädiktion des Therapieansprechens in FU1 anhand radiomischer Features der Milz möglich ist, während einzelne radiologische sowie klinische Parameter eine Korrelation zum Therapieansprechen zeigten.

4.1. Einordnung der Klassifikationsleistungen zur Erkennung von Lymphomerkrankungen

Klassifikation einer Lymphomerkrankung anhand radiomischer Features der Milz

Verschiedene Studien haben sich bisher auf die Etablierung Radiomics-basierter Modelle zur Unterscheidung von Lymphomen von möglichen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen konzentriert [82,85,116]. Eine Differenzierung von Lymphomerkrankung zu anderen Diagnosen ist im klinischen Alltag besonders wichtig, um den Patientinnen und Patienten zeitnah die adäquate Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen. In dieser Arbeit konnte die Lymphomkohorte von der Vergleichskohorte anhand der Milz bereits mit den konventionellen Parametern des CCD und des Volumens bildgebend abgegrenzt werden; unter Verwendung radiomischer Features konnten jedoch numerisch bessere AUC-Werte erreicht werden. Unter Verwendung von Formfeatures fand ebenfalls eine Differenzierung von Kohorten mit einer AUC von 0.77 statt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass aus der Verwendung von zusätzlichen, nicht konventionellen Formfeatures, die die Milzform weiterführend charakterisieren, ein zusätzlicher Nutzen gezogen werden kann. So führt eine Lymphomerkrankung in der betrachteten Studienkohorte nicht nur zu einem generellen Milzwachstum, sondern auch zu einer Formveränderung in Folge der malignen Grunderkrankung. So zeigt ein Formfeature, die sogenannte *sphericity* der Milz den größten Einfluss auf die Güte des

Klassifikators. Die Sphärizität („Kugeligkeit“) einer Struktur beschreibt dabei die Rundheit der Struktur, hier genauer der Milz, im Verhältnis zu einer Sphäre/Kugel [117]. Die beste Unterscheidung von Lymphom vs. Non-Lymphomkohorte wurde durch Klassifikatoren erreicht, die Form- und Texturfeatures miteinander kombinierten. Wie auch schon Reinert et al. in einer Studie zur Differenzierung zwischen Splenomegalie bei malignen Lymphomen von einer auf einer Leberzirrhose basierenden Splenomegalie zeigen konnte, können Lymphomerkrankungen anhand von Textur-Features im zeitlichen Verlauf signifikant von anderen Diagnosen unterschieden werden [118].

Einordnung einzelner Features der Milz in der Lymphom-Bildgebung

Im klinischen Alltag werden Bildparameter präferiert, die einfach zu erheben und ohne weiterführende Software ausgewertet werden können. Die Lugano-Klassifikation empfiehlt deswegen den CCD als Parameter zur Beurteilung der Milzgröße mit einem Schwellenwert von > 13 cm, da dieser gut mit dem Milzvolumen korreliert [64,119]. In dieser Arbeit wurden der CCD und das Volumen, die aus den bestehenden Segmentierungen der Milz berechnet wurden, für die einzelnen Klassifikationsschritte herangezogen. Sowohl anhand des CCD als auch des Volumens der Milz konnten Patientinnen und Patienten mit einer Lymphomerkrankungen von der Vergleichskohorte robust unterschieden werden. Dies weist darauf hin, dass die Milzgröße bei Lymphomerkrankungen zwar zunimmt, aber nicht zwangsläufig über den Schwellenwert von 13cm wachsen muss, da nur 16.9 % aller Milzen in malignen Lymphomen in dieser Studie per definitionem eine Splenomegalie aufwiesen. Dies ist ein erster Indikator dafür, dass die genauere Betrachtung der Milz für weitere Aussagen über Lymphome sinnvoll sein kann. Bei allen Klassifikationsschritten erzielten CCD und Volumen vergleichbare AUC-Werte, was im Einklang mit der Korrelation von CCD und Volumen hinsichtlich einer Splenomegalie steht, die schon in vorherigen Studien beschrieben wurde [64,119].

4.2. Einordnung der Klassifikationsleistungen zur Differenzierung von Lymphomsubtypen

Klassifikation des Subtyps anhand radiomischer Features

In dieser Arbeit war die Differenzierung von HL und NHL zum einen anhand radiomischer Features der Milz und zum anderen auch anhand Textur-Features beteiligter LK möglich. Die radiomische Analyse beteiligter LK war jedoch der der Milz in Bezug auf

die numerische AUC unterlegen. Während eine Unterscheidung des dritten Klassifikationsschritts in dieser Arbeit (DLBCL gegen andere NHL) anhand segmentierter LK noch gering signifikant war, war eine Differenzierung von MCL gegen FL anhand der LK nicht möglich. In der Literatur sind nur wenige Studien beschrieben, die sich mit der Subtypdifferenzierung maligner Lymphome anhand der Bildgebung befassen. Kürzlich konnte eine Studie Korrelationen zwischen Textur-Features beteiligter LK und Subtyp bei DLBCL und FL anhand von MRT-Aufnahmen herstellen [88]. Lippi et al. etablierten einen Machine Learning-Klassifikator, der anhand von Textur-Features beteiligter LK in PET/CT-Bildern die Subgruppen HL, DLBCL; MCL und FL unterschied [120]. Die LK wurden bei Lippi et al. manuell von Nuklearmedizinern anhand metabolischer Avidität der Läsion segmentiert [120]. In dieser Arbeit wurde hingegen der größte malignitätsverdächtige LK (mit einem Kurzachsendurchmesser > 1 cm) segmentiert. Die zusätzliche Information aus der funktionellen PET/CT-Bildgebung hinsichtlich der metabolischen Avidität liefert eine weitere Ebene zur Auswahl der zu segmentierenden Läsion. Insbesondere bei malignen Lymphomen wird eine große intratumorale Heterogenität beschrieben, sowohl innerhalb der gleichen Läsion als auch interregionär [121,122].

Die intratumorale Heterogenität sowie die genetische Veränderung im Verlauf werden immer wieder als Hauptursachen für das Auftreten von Therapieresistenzen und Therapieversagen im Rahmen der Krankheitsprogression genannt [123]. Diese Tumorerheterogenität kann mittels radiomischer Analysen erfasst werden [75]. Lue et al. identifizierten bei DLBCL-Erkrankten die RLN_{GLRLM} als Parameter, der die Tumorerheterogenität im FDG-PET/CT abbildet und mit einer schlechteren Prognose assoziiert war [124]. Dieses Feature beschreibt dabei die Ähnlichkeit von gray level runs, (entspricht der Länge von nebeneinanderliegenden Pixeln mit dem gleichen Grauwert) in der segmentierten ROI [111,112]. Textur-Features sind gegenüber der Heterogenität von Lymphomen besonders sensitiv [77,125].

Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit betrachteten LK-ROI konnten durch die genaue Segmentierung der Milzen neben den Texturfeatures auch andere Features zur Auswertung herangezogen werden. Klassifikatoren, die ausschließlich auf Formfeatures beruhen, konnten signifikant zwischen den verschiedenen Klassifikationsschritten unterscheiden. Dies weist darauf hin, dass die Milzform nicht nur bei einer vorliegenden Lymphomkrankung verschieden ist, sondern sich auch zwischen den jeweiligen Subtypen unterscheidet. Auch in diesen Klassifikationsschritten waren Formfeatures, die auf den Originalbild-Features basieren, die wichtigsten Features. Während in den

meisten Klassifikationsschritten die besten Ergebnisse durch eine Kombination von Form- und Textur-Features erreicht wurden, erzielte der Klassifikator, der nur auf Formfeatures basiert, die numerisch größte AUC im Klassifikationsschritt MCL gegen FL. Diese AUC ist zwar numerisch überlegen, von einem signifikantem, potentiell klinisch relevanten Unterschied zu den anderen Klassifikatoren kann aber nicht ausgegangen werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass radiomische Features der Milz diagnostische Wertigkeit im Hinblick auf die Detektion einer Lymphomerkran- kung als auch auf die Subtyp-Klassifizierung haben. Während die radiomischen Fea- tures beteiligter LK in dieser Arbeit eine geringere prädiktive Aussagekraft aufwiesen, zeigt die Literatur dennoch großes Potential in der weiteren Exploration radiomischer Features von LK in malignen Lymphomen [120,126].

Einordnung einzelner Features der Milz zur Differenzierung von Lymphom- subtypen

Trotz guter Ergebnisse für eine Unterscheidung von Lymphom- und Non-Lymphom Kohorten, war die Aussagekraft von CCD und Volumen in den weiteren Klassifikati- onsschritten zur Subtyp-Differenzierung begrenzt und unterschied sich nicht signifikant von 0,5. Dennoch unterschied sich der CCD von MCL-Patientinnen und -Patienten signifikant von anderen Kohorten, was auf eine potenzielle Relevanz des CCD zur frühzeitigen Detektion von MCL hinweist und gegebenenfalls insbesondere in Zusam- menschau mit anderen diagnostischen Verfahren die Diagnose MCL erhärten könnte.

4.3. Einordnung von Aussagen über das Therapieansprechen in FU1

Anhand der radiomischen Daten der Milz konnte in dieser Arbeit keine Prädiktion eines Therapieansprechens durchgeführt werden. Eine Prädiktion des Therapieanspre- chens bzw. die Identifikation von bildgestützten prädiktiven Parametern anhand radio- mischer Features ist bisher vor allem anhand von PET/CT Bildgebung untersucht. Für HL, NHL, DLBCL und FL konnte in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen radiomischen Features und Therapieansprechen hergestellt werden [90– 92]. Weiterhin konnten anhand radiomischer Features Prädiktionen hinsichtlich des Patienten-Outcome getroffen werden [90,93,94,127]. Einige Studien bewiesen dabei eine bessere Prädiktion durch radiomische Features im Vergleich zu konventionellen

klinischen und bildgebenden Prädiktoren (z.B. Stadium nach Ann-Arbor) hinsichtlich Outcome und Therapieansprechen [91,94,128]. Die aus beteiligten LK extrahierten radiomischen Features in PET/CT-Bildgebung *SUVmean* und *Entropy* korrelierten bei Mayerhöfer et al. bei MCL-Patientinnen und Patienten mit dem zweijährigen progressionsfreien Überleben [94]. Eine Kombination von metabolischen, klinischen und laborchemischen Parametern mit radiomischen Features wies die stärkste Prädiktion hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens auf [94].

Daraus zeigt sich, dass eine radiomische Analyse in Bezug auf die Prädiktion des Therapieansprechens bei malignen Lymphomen durchaus sinnvoll sein kann. Während in den veröffentlichten Studien fast ausschließlich beteiligte LK analysiert wurden, wurde in dieser Arbeit versucht, eine Prädiktion anhand der Milz vorzunehmen. Nachdem die vorliegenden Daten der BL zeigen, dass die radiomische Auswertung der Milz diagnostische Wertigkeit besitzt, sollte auch eine Korrelation zu Therapieansprechen untersucht werden. Jedoch bestand hier keine relevante Korrelation der radiomischen Features der Milz in der BL mit dem Therapieansprechen. Dies kann unter anderem daran liegen, dass beteiligte LK, die direkt durch die Lymphomerkrankung infiltriert sind, auf die Therapie durch eine Veränderung der metabolischen Aktivität und eine Größenreduktion ansprechen. Das Stadium ist dabei unmittelbar abhängig von der Verteilung beteiligter LK und extranodalem Befall. Es ist bekannt, dass Therapieansprechen und Stadium der Lymphomerkrankung korrelieren; die Klassifikation nach Ann-Arbor ist nicht zuletzt auch eine Einordnung der Risikostratifizierung auf Therapieansprechen [13]. Die Milz als lymphatisches Organ ist dabei nicht zwangsläufig durch die Lymphomerkrankung infiltriert. Denn eine Veränderung der Milz kann auch reaktiv auf eine systemische, im speziellen Fall hier maligne, Erkrankung auftreten. Es liegt nahe, dass infiltrierte Organe und LK für eine Prädiktion des Therapieansprechens eine höhere Wertigkeit als radiomische Features der Milz besitzen.

Lymphome sprechen in der Regel sehr gut auf die gewählte Therapie an. In dieser Arbeit waren zum Zeitpunkt des Interim-Stagings FU1 70-90 % jeder Entität CR oder PR. Gleichzeitig ist die Gruppe der Negativkontrollen, also von Patientinnen und Patienten mit PD zum Zeitpunkt FU1, verschwindend gering. Im vorliegenden Datensatz dieser Arbeit gab es unter HL-Patientinnen und -Patienten keinen PD, während unter den Erkrankten mit NHL ca. 2.6 % PD zu diesem Zeitpunkt aufwiesen. Für einen Klassifikationsschritt, in dem diese Patientinnen und Patienten identifiziert werden sollten,

sind diese Fallzahlen für suffiziente Aussagen zu gering. Dies liegt darin begründet, dass die meisten Lymphome initial sehr gut auf die gewählte Therapie ansprechen. Um auch Lymphome mit behandlungsresistenten Verlauf abzubilden, könnten bei Folgestudien auch Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Lymphomerkkrankung eingeschlossen werden, die hier a priori ausgeschlossen wurden. Ein entsprechend großes Kollektiv kann hier durch den Einschluss von mehreren FU-Untersuchungen sowie einer Ausweitung der Studie auf mehrere Behandlungszentren erreicht werden.

In der Studie von Parvez et al. [127], die anhand von metabolischen, radiomischen und konventionell radiologischen Parametern aus PET/CT-Bildern bei aggressiven NHL eine Prädiktion des Therapieansprechens sowie des Patientenoutcomes unternahmen, wurden 82 Patientinnen und Patienten mit FDG-PET/CT-Bildgebung zur BL und nach Abschluss der First-Line-Therapie inkludiert. Nach Therapieabschluss zeigten hier 80.5 % eine CR. Interessanterweise konnte keine Prädiktion des Therapieansprechens mit Hilfe von Texturfeatures beteiligter LK in der BL getroffen werden, während die metabolische Gesamttumorlast MTV mit dem Therapieansprechen korrelierte. Auch eine Anwesenheit einer Bulky Disease (> 6 cm) in der BL korrelierte negativ mit dem Therapieansprechen [127]. Auch in dieser Arbeit war das Vorliegen eines Bulks negativ mit dem frühen Therapieansprechen zum Zeitpunkt FU1 assoziiert. ‚Bulky Disease‘ ist generell ein wichtiger prognostischer Faktor, welcher unter anderem in die Therapieentscheidung über zusätzliche RTx miteinfließt [129,130].

Insgesamt standen in dieser Arbeit insbesondere solche radiologischen und klinischen Parameter logischerweise in negativer Korrelation zum Therapieansprechen beim ersten Staging nach Therapiebeginn, die eine fortgeschrittene Lymphomerkkrankung beschreiben wie zum Beispiel advanced disease, extranodaler Befall und Befall des Knochenmarks. Auch der CCD korrelierte negativ zu einem CR, was wiederum darauf hinweisen kann, dass eine ausgeprägte Beteiligung der Milz in Form von Splenomegalie mit einer fortgeschrittenen Lymphomerkkrankung einhergeht. Für eine weitere Untersuchung der Milz hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit des Therapieansprechens benötigt es jedoch zusätzliche Studien, die optimalerweise das Ende der First-Line-Therapie miteinbezieht.

4.4. Besonderheiten und Limitationen der Studie

4.4.1. Studiendesign

Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Verwendung radiomischer Analysen zur Prädiktion der jeweiligen Krankheitsentität, des Patienten-Outcomes sowie des Therapieverlaufs bei malignen Lymphomen beschäftigt. [83–85,120]. Zwei kürzlich veröffentlichte Studien generierten ein auf Radiomics basierendes Klassifikationsmodell, das sich auf die Differenzierung zwischen primären ZNS-Lymphomen und Glioblastomen konzentrierte [86,87]. Reinert et al. verwendete ein auf Radiomics basierendes Modell, welches DLBCL hervorgehend aus einer Richter-Transformation von chronische lymphozytären Leukämien in ceCT Bildern mit einer AUC von 0.85 abgrenzen konnte [85]. Studien, die die Anwendbarkeit von radiomisch-basierten Verfahren in größeren und insbesondere heterogenen Lymphomkollektiven, wie sie der klinischen Realität entsprechen, überprüfen, fehlen jedoch bislang. Diese Arbeit dient daher zur Untersuchung der Prädiktionsleistung radiomischer Analysen in einer großen, heterogenen Lymphomkohorte - einerseits mit Hinblick auf die Differenzierung von Lymphom- und Non-Lymphom-Kohorten sowie auf die Unterscheidung zahlreicher Lymphom-Subtypen, und andererseits auf die Prädiktion des Therapieansprechens anhand von Milzfeatures.

Dafür wurde zunächst ein Klassifikationsbaum mit binären Hypothesen entwickelt (siehe Abb. 12). Im Rahmen dieser Arbeit wurde angenommen, dass mit einer Lymphomerkkrankung Veränderungen der Milz als lymphatisches Organ einhergehen und durch die Verwendung von radiomischen Features dargestellt werden können.

Für die Non-Lymphom-Kohorte wurden Daten von Patientinnen und Patienten mit CRC verwendet. Diese Kohorte wurde hauptsächlich aufgrund des gleichen CT-Protokolls der Staging-Untersuchung vor Therapiebeginn ausgesucht. Dennoch lässt sich bei zugrunde liegender Tumorerkrankung eine reaktive Beteiligung der Milz nicht vollständig ausschließen. Eine Beteiligung der Milz in Form von Metastasen des CRC-Primarius ist jedoch extrem unwahrscheinlich und nur in Einzelfällen beschrieben [131]. Dies schließt aber diskrete Veränderungen der Milz nicht zwingend aus. Karzinome können systemische Auswirkungen haben, die mit diversen Veränderungen des Körpers einhergehen, wie beispielsweise einer erhöhten Koagulabilität aufgrund einer Tumorerkrankung.

Um die eingeschlossenen NHL-Subtypen zu differenzieren, wurden zwei weitere Klassifikationsschritte durchgeführt: die Unterscheidung von DLBCL gegen andere NHL-Subtypen sowie die Unterscheidung der zwei betrachteten indolenten Subtypen, MCL gegen FL. Die primäre Unterscheidung des DLBCL von andere Subtypen hat dabei vor allem zwei für die klinische Praxis relevante Gründe. Zum einen ist das DLBCL ein aggressives, schnell wachsendes, aber gut therapierbares NHL. Zum anderen ist es der häufigste Subtyp unter den NHL [132], was sich auch in der betrachteten Studienpopulation widerspiegelt. Durch die primäre Klassifikation von DLBCL gegen andere NHL konnten in etwa gleich große Subgruppen gebildet werden.

Eine mögliche Prädiktion hinsichtlich des Therapieansprechens wurde mit Blick auf verschiedene Kohorten (HL & NHL; Rituximab enthaltende CTx & Rituximab-freie CTx) durchgeführt. Limitierender Faktor war hier vor allem die Gruppengröße und das Vorliegen eines PD in FU1. Eine weitere Schwierigkeit bei Prädiktionen hinsichtlich des Therapieansprechens stellt die große Variabilität der verwendeten Therapieschemata dar. Als einem der größten universitären Zentren in Deutschland werden am KUM verschiedene Schemata – zum Teil im Rahmen von Studien, zum Teil an die Patientinnen und Patienten gemäß deren Vorerkrankungen und Alter Risiko-adaptiert – durchgeführt. Dies führt zu einer großen Heterogenität der verwendeten Therapien. In dieser Studie wurde deswegen die Prädiktionsleistung radiomischer Features der Milz ausschließlich hinsichtlich Rituximab enthaltender vs. Rituximab-freier Therapieschemata untersucht.

4.4.2. Patientencharakteristika

Bei Auswahl der Vergleichskohorten wurde auf eine altersadaptierte Kohorten-Zusammensetzung geachtet, sodass keine signifikanten Unterschiede in der Altersstruktur der Lymphomkohorte (medianes Alter: 54.1 Jahre) und der Non-Lymphom-Kohorte (medianes Alter: 61.5 Jahre) bestehen.

Im Rahmen dieser retrospektiven single-center Studie konnte eine gute Populationsgröße erreicht werden. Teilt man die Kohorte in die Subgruppen auf, variieren die Kohortengrößen allerdings teils erheblich: von maximal 128 Patientinnen und Patienten in der DLBCL-Kohorte bis minimal 48 Patientinnen und Patienten in der MCL-Kohorte.

Die vorliegende Geschlechterverteilung der gesamten Lymphomkohorte stellte sich repräsentativ dar. Insgesamt erkrankten Männer häufiger als Frauen an den meisten

malignen Lymphomerkrankungen [132–134]. Der Anteil der männlichen Probanden in dieser Studie war in den NHL-Subgruppen jeweils höher als der Anteil weiblicher Probanden. Innerhalb der HL-Kohorte war das Geschlechterverhältnis in etwa ausgeglichen: mit einem Anteil weiblicher Probanden von 49.5 %. Insgesamt liegt das Geschlechterverhältnis in Deutschland für HL etwa bei 1.3:1 (m:w) mit Unterschieden in der Verteilung abhängig von der Altersgruppe bei Ersterkrankung [4]. In der Altersgruppe 15-29 Jahre erkrankten Frauen etwa gleich häufig an einem HL, während des zweiten Häufigkeitsgipfels sind aber Männer häufiger betroffen [4]. Mit einem medianen Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der HL-Kohorte von 34 (+/- 15.06 Jahre) liegt die Studienkohorte unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalter von 43 Jahren in Deutschland [4], was gut zur annähernd gleichen Geschlechterverteilung in der vorliegenden Kohorte passt.

Besonders für radiomische Studien ist es wichtig, dass ausgeglichene Studienpopulationen vorliegen, um die Generalisierbarkeit der Modelle zu gewährleisten. Liegen nicht balancierte Datenmengen vor, können gegebenenfalls größere Studienpopulationen notwendig sein, um generalisierbare Klassifikatoren-Modelle zu generieren [135]. Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des Stadium nach Lugano bei Erstdiagnose zwischen HL und NHL. Über die Hälfte der Fälle der NHL (55,9 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium advanced disease (Stadium III & IV) nach Lugano, während im HL 39,2 % in diesen Stadien diagnostiziert wurden. Während in den NHL-Kohorten ein Großteil der FL und der MCL-Fälle als advanced disease klassifiziert wurden (FL: 75 %, MCL: 83,3 %), waren nur 38,0 % der Fälle eines DLBCL fortgeschritten. Hier weichen die vorliegenden Daten von der Literatur ab. Es ist beschrieben, dass ca. 60-70 % der DLBCL-Fälle bei Diagnose als advanced disease vorliegen [136]. In klinischen Interventionsstudien ist es gängige Praxis, dass sich Ergebnisse, die an akademischen Zentren erzielt werden, oft nur partiell auf periphere Versorgungsstrukturen übertragen lassen [137].

Neben Therapieadhärenz von Studienteilnehmern liegt dieser Tatsache oft auch ein spezielles, vorselektiertes Patientinnen- und Patientenkollektiv zugrunde, das gezielt an universitären Einrichtungen im Rahmen von Studien etc. behandelt werden möchte. Ein ähnlicher Mechanismus kann mutmaßlich die teils geringerer Krankheitslast der DLBCL-Patientinnen und Patienten im Studienkollektiv erklären. Zudem ist die ärztliche Versorgung im Einzugsgebiet im Großraum München sehr dicht, sodass

DLBCL-Patientinnen und Patienten schnell der richtigen Behandlung zugeführt werden können.

4.4.3. Bildakquisition und Segmentierung von Bilddaten

Das Scan-Protokoll des BL-Stagings bei Lymphomerkrankungen beinhaltet eine ceCT-Aufnahme in portalvenöser Phase von Hals, Thorax und Abdomen. Eine Auswahl der Vergleichskohorte der CRC-Patientinnen und Patienten erfolgte insbesondere aufgrund des gleichen Scan-Protokolls sowie vergleichbaren Scanbedingungen. Obwohl diese Studie als single-center Studie konzipiert wurde, lag insbesondere in der BL eine hohe Scanner-Heterogenität unter den Lymphom-Patientinnen und Patienten vor. So kamen 27 verschiedene CT-Scanner von vier unterschiedlichen Herstellern zum Einsatz. Diese große Heterogenität von Scannern reflektiert die radiologische Praxis, in der Patientinnen und Patienten mit einer präklinischen Bildgebung an die spezialisierten universitären Zentren für Lymphomerkrankungen verwiesen werden. Die breite Streuung der Bildakquisition ist für die Feature-Auswertung durchaus auch positiv zu bewerten, da eine Berechnung auf sehr heterogenen Daten stattfand. Weil Features, insbesondere Textur-Features, aber sensitiv auf Bildakquisition und Rekonstruktions-Einstellungen reagieren [138], wurde eine zusätzliche Auswertung nach Standardisierung der Features anhand des ComBat Feature harmonization algorithm durchgeführt [113].

Der Einsatz von Standardisierungsmethoden zur Angleichung größerer Datensets hat sich insbesondere in der MRT- und FDG-PET/CT Bildgebung als sinnvoll erwiesen [113,139]. In dieser Studie wurde der open-source Algorithmus auf extrahierte first-order und Textur-Features angewendet, die durch heterogene Akquisitionsbedingungen am meisten beeinflusst werden, sodass der potenzielle Einfluss von verschiedenen Scanner-Typen und Schicht-Dicke reduziert werden konnte. Auch nach der Anwendung der Standardisierungsmethode ComBat konnten ähnliche AUCs erzielt werden. Daraus lässt sich schließen, dass die bereits etablierten, hohen Standardisierungsanforderungen in der CT-Bildgebung in Lymphomerkrankungen ausreichen, um die radiomischen Features aus heterogenen Kohorten vergleichen zu können. Die Verwendung heterogener Daten aus unterschiedlichen Akquisitionsbedingungen trägt dabei zu einer breiteren Anwendbarkeit der Ergebnisse bei und ist ein weiterer proof-of-concept für die potenzielle Verwendung derartiger radiomischer Analysetools in der Routinediagnostik.

Die Heterogenität der Scanner bedingt zusätzlich auch eine Heterogenität der Scan-Protokolle, was insbesondere hinsichtlich des Phasenkontrasts zu Differenzen führen kann. Eine Reihe verschiedener Faktoren, die zu erheblichen Unterschieden zwischen Patientinnen und Patienten führen können, lassen sich hier anführen: Die Wahl des Kontrastmittels, die Größe des peripheren Zugangs und damit der maximalen Flussgeschwindigkeit bei Applikation, die Zeit nach Applikation bis zum Start der Messung und die Geschwindigkeit des Scanprotokolls [140]. Weiterhin spielen aber auch die hämodynamische Situation des Patientinnen und Patienten, zum Beispiel die kardiale Auswurfraction und der Hb-Wert eine Rolle, die zu Unterschieden in der Bildqualität und der Organperfusion von gut durchbluteten Organen wie der Milz führen können [140,141].

Da in dieser Studie ein besonderer Fokus auf der Auswertung der Milz lag, wurde auch eine Subgruppenanalyse ohne fokale Beteiligung der Milz durchgeführt. Vor kurzem zeigte eine Studie signifikante Unterschiede von Textur-Features im Verlauf bei Splenomegalie, so dass eine Milzinfiltration bei Lymphomerkrankungen von einer Splenomegalie bei Leberzirrhose differenziert werden konnte [118]. Um diese quantitativen Informationen aus den CT-Datensätzen extrahieren zu können, wurde im Rahmen dieser Studie eine (semi-) automatische Segmentierung der gesamten Milz unternommen. (Semi-) automatische Segmentierungen reduzieren den Inter-Rater Bias und sind besser reproduzierbar, was sich positiv auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auswirkt [142]. Weiterhin reduziert eine (semi-) automatische Organsegmentierung erheblich den manuellen Zeitaufwand für die Annotation von Daten.

Als parenchymatöses Organ ist die Milz umgeben von mesenterialem Fettgewebe, so dass eine klare Abgrenzung der Organgrenzen meist zuverlässig möglich war. Dies bot insbesondere für die (semi-) automatische Segmentierung entsprechende Vorteile. Für ein U-Net ist ein Basis-Datensatz an manuellen Segmentierungen notwendig, auf denen der Algorithmus trainiert werden kann [106]. Die Segmentierung der Milz stellte sich in diesem Prozess deutlich effizienter dar als die Identifikation und manuelle Segmentierung von ganzen LK-Paketen. Beteiligte LK können weiterhin im gesamten Scan-Volumen auftreten, sodass sich die Identifikation von Mustern, die für ein U-Net erforderlich sind, komplexer darstellen würde. Deshalb beschränkte sich diese Studie auf eine ROI im größten LK innerhalb des Scanvolumens.

Im klinischen Alltag findet eine manuelle Gesamtsegmentierung einzelner Organe oder Läsionen nur selten statt: Zum einen ist die Segmentierung sehr zeitaufwendig, zum anderen fehlen Programme zur effizienten Durchführung. In der Zukunft könnten Technologien wie präzise U-Nets im klinischen Alltag automatische Organsegmentierungen generieren und einen einfacheren Zugang zu quantitativen Bildinformationen, wie Radiomics, gewährleisten. Durch die erfolgreiche Etablierung einer automatischen Organsegmentierung und vielversprechender Ergebnisse im Hinblick auf radiomische Features verdeutlicht diese Arbeit beispielhaft das Potential radiomischer Analysen innerhalb des diagnostischen Prozesses.

4.4.4. Technische Aspekte der Quantitativen Bildanalyse mit Radiomics

Radiomische Bildparameter haben durch ihre nicht-invasive Berechnung aus Standard-of-Care Aufnahmen, die im klinischen Alltag ohnehin gewonnen werden, ein großes Potential, die individuelle Versorgung zu verbessern. Um aussagekräftige Ergebnisse zu produzieren, muss bei der Entwicklung des Studiendesigns auf die Verfügbarkeit adäquater Daten und die richtige Studiengröße geachtet werden. Für Studien, die binäre Klassifikationen vornehmen, sollte als Richtwert generell versucht werden, pro untersuchtem Feature 10-15 Proben in die Studie aufzunehmen, um valide Ergebnisse zu produzieren [143,144]. In radiomischen Studien, die zu großen Teilen von der Verfügbarkeit der Daten abhängig sind, ist dagegen häufig erst nach Anwendung von verschiedenen Methoden zur Feature-Selektion ersichtlich, wie viele Features in den endgültigen Klassifikator einfließen. Die Anzahl verfügbarer Daten sind jedoch insbesondere in single-center Studien begrenzt. Mit 326 Patientinnen und Patienten konnte in dieser Studie eine adäquates Patientenkollektiv für die vorliegende Auswertung inkludiert werden.

Während die radiomische Forschung zwar eine Vielzahl an Möglichkeiten und Anwendungsfeldern in der Medizin eröffnet, ist aktuell die Reproduzierbarkeit und Validierung veröffentlichter Studien nur eingeschränkt möglich [95,145,146]. Neben variierenden Feature-Definitionen spielt hierbei auch die Verwendung einheitlicher Software eine Rolle. Die IBSI hat es sich zur Aufgabe gemacht, den radiomischen Arbeitsablauf zu standardisieren, um eine größere Vergleichbarkeit zwischen Studien herzustellen [109]. In dieser Arbeit wurden alle Features berechnet, die Teil des open-

source Python-Pakets PyRadiomics 3.0 [108], einer Referenzimplementierung der IBSI, sind.

Weiterhin trägt auch die (semi-) automatische Segmentierung der Milzen zu einer verbesserten Reproduzierbarkeit der hier gewonnenen Ergebnisse bei. Das Training eines U-Nets [106], welches anschließend erneut auf allen Bilddaten angewendet wurde und nur noch lokal manuell adaptiert werden musste, minimiert die Interreader-Variabilität um ein Vielfaches. Da einige radiomische Features sehr sensitiv auf eine Interreader-Variabilität reagieren, kann es in radiomischen Studien erforderlich werden, Features auszuschließen [147,148]. Durch die Verwendung einer automatischen Segmentierung der Milz konnte eine einheitliche Segmentierung gewährleistet werden.

Die Features können sensitiv gegenüber der unternommenen Segmentierung sein, weiterhin stellen sich einige Parameter auch sehr sensitiv gegenüber den Akquisitionsbedingungen dar. Die Verwendung von unterschiedlichen Scan-Geräten, die sich in Aufnahmeprotokollen, Rekonstruktion und nicht zuletzt in der Bildqualität unterscheiden, kann zu Veränderungen in den Bilddaten führen, welche sich letztlich in der Varianz extrahierter Features widerspiegelt [149] und so eine Reproduzierung der Ergebnisse erschwert. Insbesondere hinsichtlich einer Reproduzierbarkeit im einzelnen Individuum, sowie geringen Einflüssen aus Bildakquisition und Rekonstruktionsprotokollen müssen stabile und reproduzierbare Features ausgewählt werden [150,151].

Im Vergleich verschiedener Modellentwicklungen konnte für die Klassifikationsmethode mittels Random Forest die beste prognostische Wertigkeit gezeigt werden. [107,152]. Auch in dieser Arbeit wurde ein Random Forest Klassifikator angewandt. Entwickelte Modelle wurden anhand 10-times 10-fold cross-validation geprüft und so auf internen Trainingskohorten angewandt. In weiteren Studien können die hier beschriebenen Ergebnisse auf externen Datensätzen überprüft werden.

4.5. Potenzielle Implikationen aus Studienergebnissen

Im diagnostischen Prozess der Lymphomerkrankung spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle in der Detektion und der Beurteilung der Ausbreitung, dem Staging, während die definitive Diagnose durch eine histopathologische Befundung einer LK-Biopsie gestellt wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass radiomische Features der Milz i) hinsichtlich einer vorliegenden Lymphomerkrankung und ii) hinsichtlich einer Subtyp-Klassifizierung von malignen Lymphomen (HL, DLBCL, MCL, FL) eine diagnostische

Aussagekraft besitzen, aber iii) hinsichtlich einer Prädiktion des Therapieansprechens in FU1 keine signifikante Aussage getroffen werden kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die genauere radiologische/radiomische Beurteilung der Milz bei Lymphompatientinnen und -patienten diagnostisch wertvoll sein könnte und in weiteren Studien untersucht werden sollte. Obwohl eine vollständige Klassifizierung der Subtypen anhand beteiligter LK in dieser Arbeit nicht möglich war, sollte auch dieser Aspekt in weiteren Studien untersucht werden. Beteiligte LK tragen die Hauptlast der Lymphomkrankung. Während eine Prädiktion des Therapieansprechens anhand der Milzsegmentierung nicht möglich war, könnte eine Prädiktion des Therapieansprechens anhand beteiligter LK durchgeführt werden. Eine weitere Analyse beteiligter Areale anhand radiomischer Features in beiden Modalitäten und im zeitlichen Verlauf könnte eine radiomische Signatur identifizieren, die eine Prädiktion des Therapieansprechens zulässt, bzw. Features identifizieren, die ein Therapieversagen frühzeitig identifizieren, bevor es in der reinen Größenzunahme sichtbar wird.

Die Anwendungsgebiete quantitativer Bildanalyse und radiomischer Features sind zahlreich und sollten im Rahmen prospektiver Kohorten weiterverfolgt werden. Insbesondere eine Verbindung verschiedener Ansätze wie der Auswertung der Milz, der LK und weiterer klinischer Parameter könnte weitere interessante Ergebnisse liefern. Um die für radiomische Auswertungen notwendige Kollektivgröße zu erreichen und die Daten reproduzierbarer zu machen, sind multizentrische Studien unabdingbar.

4.6. Ausblick: Radiomics als Teil personalisierter Medizin

Die Bildgebung ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Behandlung. In Detektion, Staging, Therapiemonitoring und Nachsorge ist die Schnittbildgebung heute nicht mehr wegzudenken. Radiomics hat hier das Potential, die generierten Daten effizienter zu nutzen, weitere Informationen über das Tumorgeschehen offenzulegen und eine mögliche Unterstützung für die Therapieentscheidung zu bieten [153]. In den letzten Jahren haben die Publikationen zu radiomischer Forschung in den verschiedensten Anwendungsfeldern exponentiell zugenommen [135,154]. Bis zu einer großflächigen Implementierung radiomischer Modelle in den klinischen Alltag ist es jedoch noch ein weiter Weg [154,155]. Zum einen könnten Radiomics wichtige zusätzliche Informationen im diagnostischen Arbeitsablauf vor Therapiebeginn bieten. Hier ist insbesondere die Detektion von Tumorerkrankungen und bildgestützte Abgrenzung von häufigen Differentialdiagnosen zu nennen [77,82,116]. Während radiomische Features auch in der

Zukunft nicht die histopathologische Beurteilung von tumorösen Läsionen ablösen werden, könnten radiomische Features zusätzliche Informationen zum Tumorverhalten und Heterogenität liefern [91,156], die auch die pathologische Diagnose unterstützen, ohne dabei jedoch selbst auf invasiven Verfahren zu beruhen. Verschiedene Studien belegen, dass die Biopsie an einer Stelle des Lymphoms nicht ausreicht, um die zeitliche und die räumliche Heterogenität von malignen Lymphomerkrankungen abzubilden [121,157]. Die Bildgebung mit radiomischen Analysen könnte in Zukunft dazu beitragen, diese Heterogenität, die oft für ein unzureichendes Therapieansprechen verantwortlich gemacht wird, abzubilden. Im Verlauf könnte daraus ein radiomisch gestützter Vorschlag entstehen, an welchem Ort bzw. welchen Manifestationsorten eine Biopsie stattfinden sollte, um die histopathologische und molekulare Beschaffenheit am besten darzustellen. Möglicherweise könnten quantitative Bildparameter bereits auf einen Progress hinweisen, bevor dies am Größenwachstum von Läsionen nachgewiesen werden kann. Radiomische Features könnten in der Zukunft eine relevante Rolle in einer Daten getriebenen, personalisierten Medizin spielen, die Aussagen und Prädiktionen hinsichtlich Diagnose, Therapie und Nachsorge treffen soll [158].

Das Ziel der personalisierten Medizin ist es, eine auf die Patientin und den Patienten abgestimmte individuelle Medizin hinsichtlich Prävention, Diagnostik, Prädiktion und Therapie zu betreiben. Um dies erreichen zu können, müssen individuelle biologische Faktoren identifiziert werden, die für Prädiktionen hinsichtlich Erkrankung und Therapieansprechen herangezogen werden können, und dies gelingt vor allem auf Basis großer Datenmengen. Die gemeinsame Auswertung von klinischen Daten, Blutwerten, Pathomics, Radiomics, Genomics und Umwelteinflüssen des Einzelnen könnte sowohl den Erkrankten als auch ärztlicherseits in individuellen Vorsorge- und Therapieentscheidungen, z.B. durch Prädiktion des Therapieansprechens unterstützen, und so zu einer optimalen medizinischen Versorgung des Betroffenen beitragen. Um die Ziele der personalisierten Medizin voranzutreiben, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit über die Grenzen der Medizin hinaus von großer Bedeutung. In der Zukunft werden medizinische Professionen zusammen mit Data Science, Informatik, Physik und Public Health noch enger zusammenarbeiten, um so eine hervorragende Versorgung von Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

5. Zusammenfassung

In der Diagnostik und Therapie von malignen Lymphomen spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle. Die Milz als lymphatisches Organ ist dabei oft am Krankheitsprozess beteiligt. Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob radiomische Features der Milz eine diagnostische Aussagekraft in der Klassifikation von Lymphomerkrankungen und in der Differenzierung des Lymphom-Subtyps besitzen – im Besonderen wurden in dieser Arbeit HL, DLBCL, FL und MCL betrachtet. Weiterhin wurde untersucht, ob anhand radiomischer Features der Milz sowie anhand klinischer und radiologischer Parameter eine Prädiktion des Therapieansprechens bei malignen Lymphomerkrankungen getroffen werden kann.

Um dies zu überprüfen, wurden 326 Patientinnen und Patienten (139 weiblich, Alter [1. Quartil/3. Quartil] 57.00 Jahre, Q1: 39.00 / Q3: 70.25 Jahre) eingeschlossen, die zwischen März 2010 und März 2018 am Universitätsklinikum München in Behandlung waren und von denen eine Staging Untersuchung mittels CeCT von Hals, Thorax und Abdomen vor Therapiebeginn vorlag, eingeschlossen. Anhand von (semi-)automatischen Gesamtorgansegmentierungen der Milz wurden 1.317 radiomische Features extrahiert und mittels Random Forest Klassifikatoren verschiedener Feature- und Datenmengen auf die Hypothesen getestet.

Eine Differenzierung zwischen Lymphomerkrankung und Non-Lymphomerkrankung anhand von Random Forest Klassifikatoren war auf den Feature-Sets Formfeatures, Originalbild und allen Features möglich (alle Features: Lymphom vs. Non-Lymphom: AUC=0.86 (KI: 0.80/0.90)). Auch einzelne Features, CCD und Volumen, hatten eine diagnostische Aussagekraft hinsichtlich einer Lymphomerkrankung (CCD: AUC=0.68 (KI: 0.61/0.75)).

Hinsichtlich einer Differenzierung der Subtypen konnte anhand der einzelnen Features CCD und Volumen keine signifikante Klassifikation im Rahmen der binären Hypothesen getroffen werden. Dennoch wies die Gruppe der MCL mit einem medianen CCD von 131.50 mm (Q1: 90.00 mm / Q3: 116.25 mm) einen signifikant größeren CCD auf als andere Subtypen. Auch eine Subtyp-Differenzierung mittels Random Forest Klassifikatoren auf verschiedenen Feature-Sets hatte eine diagnostische Aussagekraft (Alle Features: HL vs. NHL: AUC=0.75 (KI: 0.69/0.81), DLBCL vs. and. NHL: AUC=0.65 (KI:0.56/0.71), FL vs MCL=0.67 (KI: 0.55/0.79)).

Auch nach einer Feature-Standardisierung anhand der ComBat-Methode sowie nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fokalem Milzbefall wurden in allen Klassifikationsschritten numerisch ähnliche AUC-Werte erzielt. Anhand beteiligter LK war eine Differenzierung der Subgruppen nur bedingt möglich. Eine Prädiktion des Therapieansprechens auf verschiedenen Teilkohorten war anhand der vorliegenden Milzsegmentierung nicht möglich. Jedoch wiesen in der univariaten logistischen Regression die Parameter Bulk, extranodaler Befall und der CCD eine negative Assoziation zu CR in FU1 auf ($p < 0.05$).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Milzform bei Lymphomerkrankung verändert und zwischen den Subtypen unterscheidet, was durch radiomische Features detektiert werden kann. Aus der Auswertung des CCD geht hervor, dass dieser zwar ebenfalls Hinweise liefern kann; der Analyse radiomischer Features jedoch unterlegen ist. Die besten Ergebnisse wurden durch Kombination von Textur- und Formfeatures erzielt.

Eine Prädiktion des Therapieansprechens war mittels radiomischer Features nicht signifikant möglich. Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen weisen die malignen Lymphome meist ein sehr gutes Therapieansprechen auf, sodass die Gruppengröße von „Non-Respondern“, also Patientinnen und Patienten mit ausbleibendem Ansprechen auf die Therapie zu gering war, um signifikante Features zu detektieren. Aus anderen Studien geht aber hervor, dass eine Vorhersage des Therapieansprechens aus der BL möglich sein kann; diese verwendeten aber bisher nicht radiomische Features der Milz, sondern legten den Fokus auf nodale Lymphommanifestationen. Diese Tendenz lässt sich durch die Analyse der univariaten logistischen Regression radiologischer Parameter erkennen: Radiologische Parameter wie das Vorliegen eines Bulks korrelierten negativ mit dem Therapieansprechen in FU1.

Diese Arbeit zeigt, dass radiomische Features der Milz und klinische Parameter im Rahmen der initialen Charakterisierung und der Prädiktion und Beurteilung des Therapieansprechens zusätzliche Informationen liefern und so zukünftig zu einer neuen personalisierten Medizin beitragen können. Bis dahin müssen die Ansätze von Radiomics jedoch in weiteren multizentrischen Studien weiterverfolgt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Population fact sheets: Germany. Vol. 888, Global Cancer Observatory. 2018. p. 2018–9.
3. Non-Hodgkin-Lymphome. In: *Krebs in Deutschland für 2015-2016*. 12th ed. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019. p. 126–9.
4. Hermann S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie der Hodgkin-Lymphome in Deutschland. *Onkologe*. 2018;24(4):280–5.
5. Morbus Hodgkin. In: *Krebs in Deutschland für 2015-2016*. 12th ed. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019. p. 122–5.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019–32.
7. Hodgkin T. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *A Cancer Journal for Clinicians*. 1832;23(1):54–60.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri SA, Jaffe ES, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2017. (World Health Organisation Classification of Tumours; Volume 2).
9. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(14):1812–26.

10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0, 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL,
11. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease. *RadioGraphics*. 2001;21(1):161–79.
12. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018:iv19–29.
13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1630–6.
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. 2014. p. 3059–67.
15. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*. 2012;380(9844):836–47.
16. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):640–52.
17. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. 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. *The Lancet*. 2015;385(9976):1418–27.
18. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(9):907–13.

19. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):1999–2007.
20. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. 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. *The Lancet*. 2012;379(9828):1791–9.
21. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(5).
22. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2017;127(20):453–62.
23. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: Years 2006-2009. *Leukemia and Lymphoma*. 2015;56(3):694–702.
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3048–58.
25. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):987–94.
26. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2373–80.

27. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558–65.
28. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555–62.
29. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258–65.
30. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5.
31. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *The Lancet Oncology*. 2012;13(12):1250–9.
32. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European. *Blood*. 2005;105(7):2677–84.
33. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma N. *The Lancet*. 2016;388(10044):565–75.

34. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):520–31.
35. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: Analysis of the National Lymphocare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3368–75.
36. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, MacAnn A, Davis S, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular Lymphoma: TROG 99.03. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2918–25.
37. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516–22.
38. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203–10.
39. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—Individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2017:216–25.
40. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood*. 2019;133(14):1540–7.
41. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017:iv62–71.

42. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(Supplement 5):vii78–82.
43. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020:1–11.
44. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):482–9.
45. Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, Małkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 2015;56(2):377–82.
46. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, Brown PDN, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4508–14.
47. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3523–8.
48. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. *Radiology*. 2015;276(2):323–38.
49. Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C, Herishanu Y, Lerman H, Metser U. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT Patterns of Extranodal Involvement in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin's Disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45(4):697–709.

50. De Jong PA, Van Ufford HMQ, Baarslag HJ, De Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(3):745–53.
51. Robertson F, Leander P, Ekberg O. Radiology of the Spleen. *Eur Radiol*. 2001;11(4):80–95.
52. Bhatia K, Sahdev A, Reznick RH. Lymphoma of the Spleen. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2007;28(1):12–20.
53. Rabushka LS, Kawashima A, Fishman EK. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1994;14(2):307–32.
54. Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics*. 2007;27(6):1613–34.
55. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206(2):475–81.
56. Dachman AH, Buck JL, Krishnan J, Aguilera NS, Buetow PC. Primary non-Hodgkin's splenic lymphoma. *Clinical radiology*. 1998;53(2):137–42.
57. Strijk SP, Wagener DJ, Bogman MJ, de Pauw BE, Wobbes T. The spleen in Hodgkin disease: diagnostic value of CT. *Radiology*. 1985;154(3):753–7.
58. Maher MM, McDermott SR, Fenlon HM, Conroy D, O'Keane JC, Carney DN, et al. Imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Clinical Radiology*. 2001;56(4):295–301.
59. Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1991;11(4):647–69.
60. Glimelius I, Molin D, Amini RM, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. *European Journal of Haematology*. 2003;71(5):327–33.

61. Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large B-cell lymphoma in the modern era. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1443–7.
62. Specht L. Does Radiation Have a Role in Advanced Stage Hodgkin's or Non-Hodgkin Lymphoma? *Current Treatment Options in Oncology*. 2016;17(4):1–13.
63. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR, Martin A, Webb JAW, Reznek RH. Spleen size: How well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *British Journal of Radiology*. 2002;75(895):573–7.
64. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M. Determination of splenomegaly by CT: Is there a place for a single measurement? *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(5):1510–3.
65. Cheson BBD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244–53.
66. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579–86.
67. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):571–8.
68. Meyers PH, Nice CM, Becker HC, Nettleton WJ, Sweeney JW, Meckstroth GR. Automated Computer Analysis of Radiographic Images. *Radiology*. 1964;83(6):1029–34.
69. Lodwick GS, Haun CL, Smith WE, Keller RF, Robertson ED. Computer Diagnosis of Primary Bone Tumors. *Radiology*. 1963;80(2):273–5.
70. Winsberg F, Elkin M, Macy J, Bordaz V, Weymouth W. Detection of Radiographic Abnormalities in Mammograms by Means of Optical Scanning and Computer Analysis. *Radiology*. 1967;89(2):211–5.

71. Giger ML. Update on the potential of computer-aided diagnosis for breast cancer. *Future Oncology*. 2010;6(1):1–4.
72. Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2007;31(4–5):198–211.
73. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114–7.
74. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SGM, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(10):4009–14.
75. Lambin P, Rios-velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Granton P, Zegers CML, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–6.
76. Sequist L V., Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science Translational Medicine*. 2011;3(75).
77. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Cavalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications*. 2014;5(4006):1–9.
78. Gebauer L, Moltz J, Mühlberg A, Holch J, Huber T, Enke J, et al. Quantitative Imaging Biomarkers of the Whole Liver Tumor Burden Improve Survival Prediction in Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2021;13:5732.
79. Ji GW, Zhu FP, Xu Q, Wang K, Wu MY, Tang WW, et al. Radiomic Features at Contrast-enhanced CT Predict Recurrence in Early Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *Radiology*. 2020;294(3):568–79.
80. Zerunian M, Caruso D, Zucchelli A, Polici M, Capalbo C, Filetti M, et al. CT based radiomic approach on first line pembrolizumab in lung cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1–10.

81. Mühlberg A, Holch JW, Heinemann V, Huber T, Moltz J, Maurus S, et al. The relevance of CT-based geometric and radiomics analysis of whole liver tumor burden to predict survival of patients with metastatic colorectal cancer. *European Radiology*. 2021;31(2):834–46.
82. Ba-Ssalamah A, Muin D, Schernthaner R, Kulinna-Cosentini C, Bastati N, Stift J, et al. Texture-based classification of different gastric tumors at contrast-enhanced CT. *European Journal of Radiology*. 2013;82(10):e537–43.
83. Ma Z, Fang M, Huang Y, He L, Chen X, Liang C, et al. CT-based radiomics signature for differentiating Borrmann type IV gastric cancer from primary gastric lymphoma. *European Journal of Radiology*. 2017:142–7.
84. Huang Z, Li M, He D, Wei Y, Yu H, Wang Y, et al. Two-dimensional Texture Analysis Based on CT Images to Differentiate Pancreatic Lymphoma and Pancreatic Adenocarcinoma: A Preliminary Study. *Academic Radiology*. 2019;26(8):e189–95.
85. Reinert CP, Federmann B, Hofmann J, Bösmüller H, Wirths S, Fritz J, et al. Computed tomography textural analysis for the differentiation of chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B cell lymphoma of Richter syndrome. *European Radiology*. 2019;29(12):6911–21.
86. Yun J, Park JE, Lee H, Ham S, Kim N, Kim HS. Radiomic features and multilayer perceptron network classifier: a robust MRI classification strategy for distinguishing glioblastoma from primary central nervous system lymphoma. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–10.
87. Kim Y, Cho H ho, Kim ST, Park H, Nam D, Kong DS. Radiomics features to distinguish glioblastoma from primary central nervous system lymphoma on multi-parametric MRI. *Neuroradiology*. 2018;60(12):1297–305.
88. Wu X, Sikiö M, Pertovaara H, Järvenpää R, Eskola H, Dastidar P, et al. Differentiation of Diffuse Large B-cell Lymphoma From Follicular Lymphoma Using Texture Analysis on Conventional MR Images at 3.0 Tesla. *Academic Radiology*. 2016;23(6):696–703.

89. Lippi M, Gianotti S, Fama A, Casali M, Barbolini E, Ferrari A, et al. Texture analysis and multiple-instance learning for the classification of malignant lymphomas. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020;185:105153.
90. Tatsumi M, Isohashi K, Matsunaga K, Watabe T, Kato H, Kanakura Y, et al. Volumetric and texture analysis on FDG PET in evaluating and predicting treatment response and recurrence after chemotherapy in follicular lymphoma. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(10):1292–300.
91. Lue KH, Wu YF, Liu SH, Hsieh TC, Chuang KS, Lin HH, et al. Intratumor Heterogeneity Assessed by 18F-FDG PET/CT Predicts Treatment Response and Survival Outcomes in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Academic Radiology*. 2019;(259):1–10.
92. Ben Bouallègue F, Tabaa Y Al, Kafrouni M, Cartron G, Vauchot F, Mariano-Goulart D. Association between textural and morphological tumor indices on baseline PET-CT and early metabolic response on interim PET-CT in bulky malignant lymphomas. *Medical Physics*. 2017;44(9):4608–19.
93. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, Wang Q, Mohamed ASR, Dabaja BS, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–8.
94. Mayerhoefer ME, Riedl CC, Kumar A, Gibbs P, Weber M, Tal I, et al. Radiomic features of glucose metabolism enable prediction of outcome in mantle cell lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46(13):2760–9.
95. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.
96. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging Intratumor Heterogeneity : Role in Therapy Response , Resistance , and Clinical Outcome. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(2):249–58.
97. Rose CJ, Mills SJ, O'Connor JPB, Buonaccorsi GA, Roberts C, Watson Y, et al. Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62(2):488–99.

98. Enke JS, Moltz JH, D'Anastasi M, Kunz WG, Schmidt C, Maurus S, et al. Radiomics Features of the Spleen as Surrogates for CT-Based Lymphoma Diagnosis and Subtype Differentiation. *Cancers*. 2022;14(3).
99. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. R-IPI is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–62.
100. Hayden AR, Lee DG, Villa D, Gerrie AS, Scott DW, Slack GW, et al. Validation of a Simplified International Prognostic Score (IPS-3) in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2916–2916.
101. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: Results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386–94.
102. Fisher RI, Leblanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New Treatment Options Have Changed the Survival of Patients With Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8447–52.
103. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide , doxorubicin , vincristine , and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alo. *Blood*. 2005;106(12):3725–32.
104. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma : A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):706–14.
105. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Erlanson M, et al. Follicular lymphoma in Sweden : nationwide improved survival in the rituximab era , particularly in elderly women : a Swedish Lymphoma Registry Study. 2015:668–76.

106. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, editors. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2015. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 234–41.
107. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Scientific Reports*. 2015;5(13087).
108. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Research*. 2017;77(21):e104–7.
109. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andreatczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328–38.
110. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into Imaging*. 2012;3(6):573–89.
111. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *Systems, Man and Cybernetics*. 1973;3(6):610–21.
112. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*. 1975;4(2):172–9.
113. Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, Taylor WD, Aselcioglu I, Cook PA, et al. Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *NeuroImage*. 2018;167:104–20.
114. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*. 2011;12(85):2825–30.
115. Tsamardinos I, Greasidou E, Borboudakis G. Bootstrapping the out-of-sample predictions for efficient and accurate cross-validation. *Machine learning*. 2018;107(12):1895–922.

116. Bligh MP, Borgaonkar JN, Burrell SC, Macdonald DA, Manos D. Spectrum of CT findings in thoracic extranodal non-hodgkin lymphoma. *Radiographics*. 2017;37(2):439–61.
117. Lorensen WE, Cline HE. Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Construction Algorithm. In: *Proceedings of the 14th Annual Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 1987. p. 163–169. (SIGGRAPH '87).
118. Reinert CP, Kloth C, Fritz J, Nikolaou K, Horger M. Discriminatory CT-textural features in splenic infiltration of lymphoma versus splenomegaly in liver cirrhosis versus normal spleens in controls and evaluation of their role for longitudinal lymphoma monitoring. *European Journal of Radiology*. 2018;104:129–35.
119. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR, Martin A, Webb JAW, Reznick RH. Spleen size: How well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *British Journal of Radiology*. 2002;75(895):573–7.
120. Lippi M, Gianotti S, Fama A, Casali M, Barbolini E, Ferrari A, et al. Texture analysis and multiple-instance learning for the classification of malignant lymphomas. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020;185:105153.
121. Araf S, Wang J, Korfi K, Pangault C, Kotsiou E, Rio-Machin A, et al. Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma. *Leukemia*. 2018;32(5):1258–63.
122. Schürch CM, Federmann B, Quintanilla-Martinez L, Fend F. Tumor Heterogeneity in Lymphomas: A Different Breed. *Pathobiology*. 2018;85(1–2):130–45.
123. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(2):81–94.
124. Lue KH, Wu YF, Lin HH, Hsieh TC, Liu SH, Chan SC, et al. Prognostic value of baseline radiomic features of 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Diagnostics*. 2021;11(1):1–12.

125. Reinert CP, Wanek L, Bösmüller H, Federmann B, Fritz J, Sökler M, et al. Computed tomography texture analysis for assessment of chemotherapy response of Hodgkin lymphoma. *Medicine (United States)*. 2020;99(7):1–8.
126. Eertink JJ, Pfaehler EAG, Wiegers SE, van de Brug T, Lugtenburg PJ, Hoekstra OS, et al. Quantitative Radiomics Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Segmentation Method Matter? *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(3):389–95.
127. Parvez A, Tau N, Hussey D, Maganti M, Metser U. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival. *Annals of Nuclear Medicine*. 2018;32(6):410–6.
128. Ganeshan B, Miles KA, Babikir S, Shortman R, Afaq A, Ardeshtna KM, et al. CT-based texture analysis potentially provides prognostic information complementary to interim fdg-pet for patients with hodgkin's and aggressive non-hodgkin's lymphomas. *European Radiology*. 2017;27(3):1012–20.
129. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Significance of bulky mass and residual tumor—Treated with or without consolidative radiotherapy—To the risk of relapse in DLBCL patients. *Cancer Medicine*. 2020;9(6):1966–77.
130. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, et al. Definition of bulky disease in early stage hodgkin lymphoma in computed tomography era: Prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*. 2016;101(10):1237–43.
131. Abi Saad GS, Hussein M, El-Saghir NS, Termos S, Sharara AI, Shamseddine A. Isolated splenic metastasis from colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2011;16(4):306–13.
132. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 Jan 1;69(1):7–34.
133. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265–76.

134. Seidler M, Forghani B, Reinhold C, Pérez-Lara A, Romero-Sanchez G, Muthukrishnan N, et al. Dual-Energy CT Texture Analysis With Machine Learning for the Evaluation and Characterization of Cervical Lymphadenopathy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019;17:1009–15.
135. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O’connor JPB, et al. Radiomics in oncology: A practical guide. *Radiographics*. 2021;41(6):1717–32.
136. Susanibar-adaniya S, Barta SK. Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review. *Am J Hematol*. 2021;96(5):617–29.
137. Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, Hidalgo-Simon A, Eichler I, Arlett P, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(5):1212–8.
138. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, et al. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in ¹⁸F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(11):1667 LP – 1673.
139. Orhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A postreconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(8):1321–8.
140. Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: Considerations and approaches. *Radiology*. 2010;256(1):32–61.
141. Bae KT, Heiken JP, Brink JA. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part I. Prediction with a computer model. *Radiology*. 1998;207(3):647–55.
142. Parmar C, Velazquez ER, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS ONE*. 2014;9(7).
143. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(12):1495–501.

144. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(12):1503–10.
145. Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim TDL, Schats W, Beets-Tan R. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. Vol. 44, *Abdominal Radiology*. Springer New York LLC; 2019. p. 1960–84.
146. Berenguer R, Del Rosario Pastor-Juan M, Canales-Vázquez J, Castro-García M, Villas MV, Legorburo FM, et al. Radiomics of CT features may be nonreproducible and redundant: Influence of CT acquisition parameters. *Radiology*. 2018;288(2):407–15.
147. van Dam IE, van Sörnsen de Koste JR, Hanna GG, Muirhead R, Slotman BJ, Senan S. Improving target delineation on 4-dimensional CT scans in stage I NSCLC using a deformable registration tool. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96(1):67–72.
148. Rios Velazquez E, Aerts HJWL, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: Comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;105(2):167–73.
149. Clarke LP, Sriram RD, Schilling LB. Imaging as a Biomarker: Standards for Change Measurements in Therapy workshop summary. *Academic radiology*. 2008;15(4):501–30.
150. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Buscarino V, Colarieti A, et al. Radiomics of high-grade serous ovarian cancer: association between quantitative CT features, residual tumour and disease progression within 12 months. *European radiology*. 2018(11):4849–59.
151. van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpst W, Wang J, Zhang Z, Dekker A, et al. Test–Retest Data for Radiomics Feature Stability Analysis: Generalizable or Study-Specific? *Tomography*. 2016;2(4):361–5.

152. Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, Haider MA, Khalvati F. Radiomics-based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*. 2017;7(April):1–8.
153. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, De Jong EEC, Van Timmeren J, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(12):749–62.
154. Pinto dos Santos D, Dietzel M, Baessler B. A decade of radiomics research: are images really data or just patterns in the noise? *European Radiology*. 2021;31(1):1–4.
155. Langlotz CP, Allen B, Erickson BJ, Kalpathy-Cramer J, Bigelow K, Cook TS, et al. A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop. *Radiology*. 2019;291(3):781–91.
156. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(9):1180–91.
157. Jiang Y, Redmond D, Nie K, Eng KW, Clozel T, Martin P, et al. Deep sequencing reveals clonal evolution patterns and mutation events associated with relapse in B-cell lymphomas. *Genome biology*. 2014;15(8):432.
158. Miles K. Radiomics for personalised medicine: the long road ahead. *British Journal of Cancer*. 2020;122(7):929–30.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prognostische Scores der NHL-Subtypen.....	6
Abb. 2: Erhobene Daten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten	18
Abb. 3: Veranschaulichung des Einschlussprozesses in das finale Patientenkollektiv	19
Abb. 4: Erläuterung der im SAT verwendeten Segmentiermechanismen.	24
Abb. 5 (a-d): 72-jähriger Patient mit HL	25
Abb. 6 (a-d): 40-jähriger Patient mit DLBCL	26
Abb. 7 (a-c): 66-jähriger Patient mit FL	27
Abb. 8 (a-d): 64-jähriger Patient mit MCL	28
Abb. 9 (a-f): 41-jähriger Patient mit Splenomegalie bei MCL in BL und FU1	29
Abb. 10: CCD der Milz nach der Lugano-Klassifikation.....	30
Abb. 11: Arbeitsablauf einer radiomischen Analyse mit PyRadiomics	32
Abb. 12: Darstellung binärer Klassifikationsschritte entlang eines Entscheidungsbaumes	35
Abb. 13: Verteilung der Lymphom-Subtypen in Studienpopulation ($n=326$).....	37
Abb. 14: AUC-Kurven für die Prädiktion einer Lymphomerkrankung des gesamten Kollektivs anhand radiomischer Features der Milz.....	42
Abb. 15: Vergleich des CCD der Milz zwischen den Lymphomentitäten in der BL ..	43
Abb. 16: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes HL vs. NHL....	46
Abb. 17: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes DLBCL vs. and. NHL	47
Abb. 18: AUC-Kurven für die Prädiktion des Klassifikationsschrittes FL vs. MCL....	47
Abb. 19: Heat Map aller radiomischer Form-Features der Milz	48

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einteilung des HL anhand des Risikoprofils	4
Tab. 2:	Epidemiologische Daten der NHL-Subtypen	5
Tab. 3:	Stadieneinteilung von Lymphomkrankungen	10
Tab. 4:	Dichotome Einteilung der CTx-Schemata.	20
Tab. 5:	Radiologische Beurteilung des Therapieansprechens	22
Tab. 6:	Unterteilung der PyRadiomics Features in Feature-Klassen	33
Tab. 7:	Vergleich der Patientencharakteristika der Kohorten HL gegen NHL	38
Tab. 8:	Patientencharakteristika der NHL-Subtypen	39
Tab. 9:	Charakteristika der vorliegenden Bilddaten.....	40
Tab. 10:	Patientencharakteristika der Non-Lymphom Kohorte.....	40
Tab. 11:	Ergebnisse der Klassifikation von Lymphom- und Non-Lymphom- Kohorte anhand einzelner Features CCD und Volumen	41
Tab. 12:	Ergebnisse der Klassifikation von Lymphom- und Non-Lymphom- Kohorte anhand radiomischer Feature-Sets der Milz.....	42
Tab. 13:	Ergebnisse der Subtyp-Klassifikationen anhand einzelner Features CCD und Volumen	44
Tab. 14:	Ergebnisse der Subtyp-Klassifikationen anhand verschiedener Feature- Sets	46
Tab. 15:	Vergleich von Patientencharakteristika hinsichtlich des Therapieansprechens in FU1	50
Tab. 16:	Logistische Regressionsanalyse von Daten zur Bestimmung von Prädiktoren des Therapieansprechens in FU1	52
Tab. 17:	Prädiktion des Therapieansprechens anhand radiomischer Features der Milz	52

9. Eidesstattliche Versicherung

Enke, Johanna Sophie

Name, Vornamen

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Radiomische Features der Milz zur Charakterisierung maligner Lymphome

selbstständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 11. Juni 2023

Ort, Datum

Johanna S. Enke

Unterschrift Doktorandin

10. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich auf dem Weg meiner Promotion begleitet haben:

Herrn PD Dr. med. Thomas Huber, Herrn PD Dr. med. Dominik Nörenberg und Herrn Dr. med. Stefan Maurus, meinen Betreuern, die mich nicht nur herzlich in das interdisziplinäre Forschungsteam aufgenommen haben, sondern gleichzeitig mit ihrer fachlichen Kompetenz und herausragendem Engagement große Vorbilder für mich sind,

Herrn PD Dr. med. Wolfgang Kunz, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieses Themas und die kontinuierliche Unterstützung,

Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, die mir besonders am Anfang dieser Arbeit betreuend zur Seite stand,

Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke, dem Leiter der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, für die Möglichkeit, meine Arbeit an seiner Klinik durchzuführen. Mit dem Stipendium „Hellste-Köpfe für die Radiologie“ und der Teilnahme an Kongressen hat er mir erste wissenschaftliche Erfahrungen ermöglicht.

den Mitgliedern des Forschungsprojekts „PANTHER – Patientenorientierte Therapieunterstützung“, insbesondere Herrn Dr. Jan H. Moltz, mit dem ich im Rahmen des Projekts eng zusammenarbeiten durfte,

meinen Freundinnen und Freunden und Wegbegleitern, die die Zeit des Studiums und der Promotion zu einer wundervollen Zeit gemacht haben,

und meinem Freund Dr. med. Nic Reitsam für seine grenzenlose Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Großeltern bedanken. Meinen Brüdern Constantin und Felix für kritische Nachfragen und große Visionen und meinen Eltern, Dr. med. Martina Enke und Dr.-Ing. Gregor Enke, die mir alles ermöglicht haben. Mit technischem Innovationsgeist väterlicherseits und medizinisch-wissenschaftlicher Expertise mütterlicherseits stellt diese Arbeit gewissermaßen den Schnittpunkt zwischen ihren Professionen dar.

Augsburg, im Dezember 2022