

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Abteilung für Onkologie und Hämatologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Der Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie (18 F-FDG-PET) in Diagnostik und Therapiekontrolle bei Hodgkin-Lymphomen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Claudia Fauerbach (geb. Fischer)
aus Weißenfels

Hamburg 2011

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.12.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. M. de Wit

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. S. Klutmann

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. W. Brenner

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Fragestellung	1
2. Einleitung.....	2
2.1 Hodgkin-Lymphom	2
2.1.1 Definition und Historie.....	2
2.1.2 Epidemiologie und Mortalität.....	3
2.1.3 Histopathologische Einteilung.....	3
2.1.4 Diagnostik und Stadieneinteilung.....	4
2.1.5 Therapie	5
2.1.5.1 Stadiengerechte Therapie	5
2.1.5.2 Rezidivtherapie	7
2.1.6 Verlauf und Prognose	7
2.2 Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik	9
2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie	9
3. Patienten und Methoden	12
3.1 Patienten	12
3.2 Methodik.....	12
3.2.1 Patientendaten.....	12
3.2.2 Stadieneinteilung	13
3.2.3 Primär- und Zwischenuntersuchungen	15
3.2.4 Abschlussuntersuchungen	16
3.2.5 Rezidivfreies Überleben	16
3.2.6 Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung.....	17
3.2.7 Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG).....	17
3.2.8 Häufigkeit von Sekundärneoplasien	18
3.3 Schematisches Vorgehen.....	19
3.4 Statistik	20
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Patientengruppe	22
4.2 Primär- und Zwischenuntersuchungen	24
4.3 Abschlussuntersuchungen	32
4.4 Sensitivität und Spezifität im Vergleich.....	37
4.5 Rezidivfreies Überleben	40

4.6	Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung.....	42
4.7	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	44
4.8	Häufigkeit von Sekundärneoplasien	44
4.9	Zusammenfassung	45
5.	Diskussion	47
5.1	Primär- und Zwischenuntersuchungen	48
5.2	Abschlussuntersuchungen	54
5.3	Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung.....	58
5.4	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	59
5.5	Häufigkeit von Sekundärneoplasien	59
5.6	Falsch positive und falsch negative Befunde	60
5.7	Kritische Bewertung	61
5.8	Fazit	63
6.	Zusammenfassung	65
7.	Literaturverzeichnis	66
8.	Danksagung	78
9.	Eidesstattliche Versicherung	79

1. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET in der Diagnostik und der Therapiekontrolle bei Hodgkin-Lymphomen zu ermitteln. In diesem Zusammenhang sollte auch geklärt werden, ob die FDG-PET als funktionelles diagnostisches Verfahren die CT ersetzen kann oder eine Kombination beider Methoden angeraten ist. Hierzu wurde die diagnostische Güte der FDG-PET im Vergleich zur CT bei Hodgkin-Lymphomen nach Therapieende und im weiteren Krankheitsverlauf verglichen. Zu diesem Zweck wurden die an Patienten mit beiden Verfahren gewonnenen Daten unabhängig voneinander ausgewertet und die erhobenen Befunde anschließend miteinander verglichen.

Folgende weitere Fragestellungen sollten untersucht werden:

- Treten falsche Ergebnisse bei zu kurzer Zeitspanne zwischen Chemo-/Strahlentherapie und FDG-PET auf?
- Handelt es sich bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) am Therapieende um einen prognostischen Parameter?
- Können Aussagen über das Risiko von Zweitmalignomen nach kurativer Therapie getroffen werden?

2. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine Erkrankung mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 2 - 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (Schmidt et al. 2004). Aufgrund morphologischer, klinischer und prognostischer Besonderheiten erfolgt eine Abgrenzung der Hodgkin-Lymphome von den Non-Hodgkin-Lymphomen.

Die Prognose bei einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung ist sehr gut und hat sich durch Anwendung modifizierter Behandlungsschemata, die Bestrahlung und unterschiedlich dosierte Chemotherapien kombinieren, in den letzten Jahren für beide Geschlechter weiter verbessert (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008).

Da es sich beim Hodgkin-Lymphom um eine potentiell heilbare Erkrankung handelt, ist die Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten geboten. Durch die Wahl der adäquat dosierten Therapie sollen therapiebedingte Spätfolgen verhindert werden, die bei zunehmenden Heilungsraten an Bedeutung gewinnen. Allerdings ist eine effiziente Therapie bzw. die Verbesserung bestehender Therapieansätze nur unter der Voraussetzung möglich, dass eine genaue Diagnose gestellt wurde. Im Rahmen der Diagnosestellung und der weiteren Behandlung hat die exakte Stadieneinteilung von Lymphomen eine besondere Bedeutung, da durch sie sowohl Unter- als auch toxische Übertherapien vermieden werden.

2.1 Hodgkin-Lymphom

2.1.1 Definition und Historie

Das Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose) ist eine monoklonale, maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, die durch eine geringe Anzahl von charakteristischen Tumorzellen, den einkernigen Hodgkin-Zellen und/oder den mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen in einem entzündlich-granulomatösen Begleitinfiltrat, gekennzeichnet ist (Feller 2004, Dempke 2006, Rank et al. 2008). Beschrieben wurde diese Erkrankung erstmals 1832 durch Hodgkin in seiner Arbeit

„*On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*” (Hodgkin 1832, Selby und McElwain 1987, Huhn 2000, Diehl 2002, Hübel et al. 2005).

Erst in den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts gelang der Nachweis, dass es sich bei der Hodgkin-Reed-Sternberg-Zelle in der Mehrzahl der Fälle um eine klonale B-Zellpopulation handelt. Damit wurde bewiesen, dass das Hodgkin-Lymphom eine maligne Erkrankung der B-Zellen und kein infektiöser Prozess ist (Küppers et al. 1994, Rank et al. 2008).

2.1.2 Epidemiologie und Mortalität

Die Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland folgt einer bimodalen Alters-Inzidenz-Kurve, welche typischerweise in industrialisierten und ökonomisch begünstigten Bevölkerungen vorkommt. Für Deutschland ergibt sich ein erster Gipfel im Alter von 15 - 34 Jahren, dem nach einer Plateauphase ein zweiter im späten Erwachsenenalter (55 - 59 Jahre) folgt (Diehl 2002, Guay et al. 2003, Hübel et al. 2005, Müller et al. 2007).

Das Robert Koch-Institut schätzt für Deutschland eine Zahl von ca. 2000 Neuerkrankungen pro Jahr, was einem relativ geringen Prozentsatz von 0,5 % aller Krebsneuerkrankungen entspricht (Heinz 2006, Rank et al. 2008, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008). Die ohnehin gute 5-Jahres-Überlebensrate beim Hodgkin-Lymphom von 87 % für Frauen und 97 % für Männer in Deutschland zeigt zudem eine kontinuierliche Steigerung in den vergangenen Jahren. Die Mortalität lag im Jahr 2004 in Deutschland bei 0,5 Fällen für Männer bzw. 0,4 Fällen für Frauen pro 100.000 Personen (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008).

2.1.3 Histopathologische Einteilung

Für die Diagnosestellung des Hodgkin-Lymphoms wird die histologische Untersuchung eines Lymphknotens gefordert. Nur bei Vorliegen der charakteristischen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, die allerdings nur 1 % der gesamten Lymphommasse ausmachen, kann von einem Hodgkin-Lymphom gesprochen werden. Diese, die

Krankheit beweisenden Zellen, sind je nach Subtyp in unterschiedlicher Ausprägung und Zusammensetzung von nicht neoplastischen Zellen, dem entzündlichen Begleitinfiltat, umgeben (Beutel und Ganser 2000, Feller 2004). Im Zuge des Wissenszuwachses veränderten sich die histologischen Klassifikationssysteme dieser Erkrankung. Nach vielen uneinheitlichen Klassifikationssystemen wurde im Oktober 1997 die heute gültige und weltweit akzeptierte „*WHO-Klassifikation*“ der Lymphome erstellt, in der basierend auf der *R.E.A.L.*-Klassifikation, zwei große Gruppen des Hodgkin-Lymphoms unterschieden werden. Diese sind das klassische Hodgkin-Lymphom (CHL), welches in vier weitere Subtypen unterteilt wird, und das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL oder noduläres Paragranulom). Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal dieser beiden Gruppen ist der unterschiedliche Immunphänotyp der Tumorzellen. So ist das klassische Hodgkin-Lymphom CD30 positiv (CD = „*cluster of differentiation*“), oft CD15 positiv und selten CD20 positiv, während das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom CD20 und oft CD79a positiv ist (Stein und Hiddemann 1999, Harris et al. 2000, Diehl 2002, Greene et al. 2002, Fend et al. 2004, Dempke 2006, Heinz 2006, Rank et al. 2008).

2.1.4 Diagnostik und Stadieneinteilung

Nach der histologischen Diagnosesicherung eines Hodgkin-Lymphoms durch eine Lymphknotenbiopsie erfolgt die klinische Stadieneinteilung (Staging) mit dem Ziel, alle Manifestationen zu erfassen, um dann eine angemessene Therapie durchführen zu können. Sie umfasst vor Beginn der Therapie die Anamnese, körperliche Untersuchung, klinische Chemie, serologische Untersuchungen, radiologische und gegebenenfalls nuklearmedizinische Untersuchungen, eine Knochenmarkzytologie und -biopsie und nur noch in seltenen Fällen eine explorative Laparotomie mit Splenektomie (Hiller et al. 2004, Hübel et al. 2005, Rank et al. 2008).

Die Stadieneinteilung ist ein Maß für den Ausbreitungsgrad der Erkrankung und wurde erstmals durch Reed 1902 eingeführt. Aktualisierungen dieser Stadieneinteilung erfolgten 1958 durch Peters, 1962 durch Kaplan und 1965 auf der Konferenz in Rye (Peters und Middlemiss 1958, Rosenberg 1966, Kaplan 1980, Mauch 1994). Bereits 1971 fand auf der internationalen Konferenz in Ann Arbor eine erneute Überarbeitung der Rye-Klassifikation statt. Grund war die mittlerweile sehr erfolgreiche

chemotherapeutische Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und die bessere Einschätzung der prognostischen Bedeutung extralymphatischer Manifestationen. Diese Klassifikation zeigte die Lage des Lymphknotenbefalls zum Zwerchfell und unterschied einen nodalen, extranodalen, lokalen und disseminierten Befall. Das Stadium IV wurde neu definiert und es entstanden die Zusätze „A“ (für asymptomatische Patienten), „B“ (für Patienten mit mindestens einem der drei definierten Allgemeinsymptome: Nachtschweiß, Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes in sechs Monaten oder ungeklärtes Fieber), „S“ (für Spleen, was einem Milzbefall entsprach) und „E“ (für eine extranodale Manifestation). Die Ann-Arbor-Klassifikation, die fast 20 Jahre gültig war, wurde aufgrund neuer diagnostischer Möglichkeiten 1989 in Cotswold modifiziert (Lister et al. 1989). Trotz vieler Veränderungen blieb die Struktur der Klassifikation gleich. Eine wesentliche Veränderung war die Unterteilung des Stadium III in Stadium III₁ und III₂. Stadium III₁ ist mit einer besseren Prognose verbunden und durch Lymphome lediglich oberhalb der Nierengefäße definiert, während Stadium III₂ eine Krankheitsausdehnung ins untere Abdomen beschreibt (Desser et al. 1977). Ebenso wurde der Zusatz „X“ als Kennzeichnung eines Konglomerattumors („bulky disease“) hinzugefügt, da dieser eine schlechtere Prognose hat und die Notwendigkeit zur Kombination von Chemo- und Radiotherapie nach sich zieht. Eine weitere Änderung war der Einsatz der Computertomographie als diagnostische Untersuchungsmethode bei intrathorakalem und infradiaphragmalem Lymphknotenbefall (Rank et al. 2008).

2.1.5 Therapie

2.1.5.1 Stadiengerechte Therapie

Das Hodgkin-Lymphom reagiert sehr empfindlich auf Strahlen- und Chemotherapie, deshalb haben betroffene Patienten sehr gute Heilungschancen. Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms richtet sich nach dem Krankheitsstadium und den prognostischen Faktoren. Zum Einsatz kommt heute vor allem die kombinierte Strahlen- und Chemotherapie (Heimpel et al. 1996).

In Deutschland werden in der Ersttherapie aktuell das ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin), das BEACOPP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine und Prednison) und die

2. Einleitung

Involved-Field-Bestrahlung befallener Lymphknotenareale angewendet (Huhn 2000, Diehl 2002, Hübel et al. 2005, Michl 2005, Behringer et al. 2006, Heinz 2006, Rank et al. 2008).

Das Ziel laufender Therapiestudien ist die Reduktion der Toxizität bei anhaltend guter Wirksamkeit, ohne negative Beeinflussung der Langzeitprognose.

Tabelle 2-1: Therapieschemata des Hodgkin-Lymphoms zum Zeitpunkt der Untersuchung (Entnommen aus: German Hodgkin Study Group 2009)

		Ann-Arbor-Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
Risikofaktoren	keine	Frühes Stadium Studie: HD16 oder 2 x ABVD + 30 Gy Involved-Field-Radiatio (IF)		Fortgeschrittenes Stadium Studie: HD18 (18 - 60 Jahre) oder 8 x BEACOPP esk. + Radiatio des Tumorrestes (RT-Rest) $\geq 1,5$ cm oder 6 - 8 x ABVD + RT-Rest (bei Pat. > 60 Jahre)	
	≥ 3 LK-Areale	Mittleres Stadium Studie: HD14 oder 2 x BEACOPP eskaliert + 2 x ABVD + 30 Gy IF			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	Extranodalbefall				

Nach Abschluss der Therapie kann nur durch die Kontrolle aller vor Therapiebeginn befallenen Lymphknoten und Organe mit klinischen und bildgebenden Verfahren eine komplette Remission festgestellt werden. Mit bildgebenden morphologischen Verfahren kann oft nicht entschieden werden, ob Restbefunde fibrotischem oder noch aktivem Tumorgewebe entsprechen (Hiller et al. 1994).

Da mit der FDG-PET als funktioneller Methode Stoffwechselfvorgänge im Organismus dargestellt werden können, besitzt sie gegenüber morphologischen Verfahren den Vorteil, zwischen stoffwechselaktivem und weniger aktivem Gewebe unterscheiden zu können. Sie eröffnet die Möglichkeit, nekrotisches von noch vitalem Tumorgewebe abgrenzen zu können.

2.1.5.2 Rezidivtherapie

Die wichtigste Voraussetzung vor Einleitung der Rezidivtherapie ist die histologische Sicherung des Rezidivs, denn in retrospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei 9 % aller Progresse und bei 5 % aller Rezidive anstatt eines Hodgkin-Lymphoms ein Non-Hodgkin-Lymphom vorlag (Dempke 2006). Bei Patienten mit einem primär refraktären (progredienten) oder rezidivierten Hodgkin-Lymphom bestehen grundsätzlich noch folgende Therapieoptionen mit kurativen Ansatz: Die Salvage-Strahlentherapie, die Salvage-Chemotherapie oder die Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellersatz (Hübel et al. 2005). Allerdings liegen noch keine einheitlich gültigen Richtlinien zur Behandlung von Rezidiven vor (Rank et al. 2008).

2.1.6 Verlauf und Prognose

Durch die verbesserte Polychemotherapie und die modernen strahlentherapeutischen Verfahren erreichen mittlerweile etwa 70 % aller Hodgkin-Lymphom-Patienten eine langanhaltende komplette Remission. Der Nachteil dieser intensiven Therapien sind die damit einhergehenden Nebenwirkungen. Da vor allem junge Menschen erkranken, 70 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 20 - 35 Jahren alt, müssen Langzeitnebenwirkungen minimiert werden (Diehl 2002, Dempke 2006). Die Intensivierung der Strahlen- und Chemotherapie muss daher immer vor dem Hintergrund eines eventuellen Gewinns an Lebenserwartung des Patienten abgewogen werden. Durch das Überleben von fast 90 % der Patienten wurden im Laufe der Jahre zunehmend therapieinduzierte Nebenwirkungen bekannt (Hiller et al. 1994, Diehl 2002).

Zur Beschreibung der wichtigsten Therapiekomplicationen des Hodgkin-Lymphoms dient die Einteilung von Rosenberg, bei der die Behandlungskomplikationen in drei Schweregrade eingeteilt werden: Potentiell tödliche Komplikationen, schwere und leichte Komplikationen.

Potentiell tödliche Komplikationen

Neben der Sepsis zählt die Entstehung von Sekundärneoplasien zu den potentiell tödlichen Therapiekomplikationen des Hodgkin-Lymphoms.

Sekundärneoplasien nach kurativer Therapie wurden erstmalig zu Anfang der 70er-Jahre beobachtet und nachfolgend durch zahlreiche Studien bestätigt, in denen ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko und eine kumulative Inzidenz von bis zu 20 % festgestellt wurde (Hiller et al. 2004).

Zu den wichtigsten Sekundärneoplasien nach der Therapie des Hodgkin-Lymphoms zählen die Akute myeloische Leukämie (AML), das Myelodysplastische Syndrom (MDS), das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und solide Tumoren (Huhn 2000, Diehl 2002, Josting et al. 2003, Behringer et al. 2004, Travis 2004, Hübel et al. 2005, Dempke 2006, Rank et al. 2008). Leukämien treten meistens in den ersten vier bis acht Jahren nach primärer Chemotherapie auf, während die Inzidenz solider Tumoren auch nach zehn Jahren noch weiter zunimmt und vor allem ein Zusammenhang mit der Strahlentherapie angenommen wird.

Schwere und leichte Komplikationen

Durch verschiedene Studien wurde bewiesen, dass es aufgrund der intensiven Therapie zu kardialen und pulmonalen Veränderungen, Störungen der Ovarialfunktion bzw. der Spermatogenese mit eventueller Sterilität oder psychosozialen Problemen kommen kann (Huhn 2000, Diehl 2002, Aleman et al. 2004, Behringer et al. 2004, Hjermstad et al. 2004, Hübel et al. 2005).

Die thyreoidale Toxizität ist durch die strahlentherapeutische Behandlung dieser Region bedingt. Nach mehreren Jahren kann es daher zu krankhaften Veränderungen der Schilddrüse kommen. Solche Veränderungen sind in 50 % der Fälle Hypothyreosen, seltener Hyperthyreosen oder Malignome (Diehl 2002).

2.2 Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik

2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Funktionsweise der PET beruht auf der Verwendung von Radionukliden, die beim Zerfall Positronen emittieren. Diese Positronen (β^+ -Strahler) treten wiederum mit Elektronen in Wechselwirkung. Bei dieser Reaktion geben beide ihre Energie in Form von zwei Photonen (Gammastrahler mit einer Energie von $E = 511 \text{ keV}$) ab. Da das Positron und Elektron bei diesem Vorgang vernichtet werden, wird die dabei entstehende Gammastrahlung auch als Vernichtungs- oder Annihilationsstrahlung bezeichnet. Die entstandenen γ -Quanten bewegen sich dann in entgegengesetzter Richtung (nahezu 180°) voneinander weg und werden durch die um den Patienten stationär und ringförmig angeordneten Koinzidenzdetektoren registriert. So ist entlang der Linie („*Line of response*“) zwischen zwei registrierten γ -Quanten eine Lokalisation des Zerfallsereignisses möglich. In der Summe der Zerfallsereignisse ermöglicht dies ein zeit- und orts aufgelöstes Bild der Aktivitätsverteilung des Radiopharmakons im Körper. Dies kann in einer Serie von Schnittbildern dargestellt werden (Delorme und Goldschmidt 2006, Ivančević und Munz 2006).

Radiopharmaka (*Tracer*) sind Substanzen, die in ähnlicher Form im Stoffwechsel von Organismen vorkommen können, allerdings mit einem Radionuklid markiert sind.

Im Rahmen der Diagnose von Tumorerkrankungen wird, basierend auf der vermehrten Expression von Transportproteinen für Glukose und dem erhöhten Glukosestoffwechsel der Tumorzellen, das Glukoseanalogon ^{18}F -FDG (2-F-18-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose) genutzt. Dieses dient zur Darstellung von Glukosetransport und Glukoseumsatz im menschlichen Körper (Dollé 2007). Obwohl eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid F-18 ersetzt wurde, wird es wie Glukose in die Zellen aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert, kann jedoch dann nicht weiter metabolisiert werden und reichert sich in der Zelle an. Dadurch kann ein Rückschluss auf einen erhöhten Glukosestoffwechsel und somit auf das Vorliegen einer möglichen Tumorerkrankung gezogen werden (Delorme und Goldschmidt 2006).

Eine Quantifizierung der Anreicherung erfolgt über den sog. *Standard Uptake Value* (SUV-Wert), der folgendermaßen definiert wird:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (Bq/g)} * \text{Körpergewicht (g)}}{\text{Applizierte Aktivität (Bq)}}$$

g = Gramm, Bq = Becquerel

Eine, rein theoretische, Gleichverteilung des Radiopharmakons im Körper ergäbe einen SUV von 1,0. Ein Schwanken des Wertes für bestimmte Bereiche (physiologischer Uptake) kann als normal angesehen werden und erst Werte die 2,0 deutlich überschreiten, lassen einen pathologischen Ursprung vermuten (pathologischer Uptake). Bei jeder ¹⁸F-FDG-PET kommt es zu physiologischen Anreicherungen in z.B. Gehirn, Myokard, Leber, Niere und infolge der renalen Ausscheidung auch in der Blase. Ursachen für einen pathologischen ¹⁸F-FDG-Uptake müssen nicht zwangsläufig Tumorerkrankungen sein, auch Entzündungen oder Heilungsprozesse kommen durchaus als Erklärung in Frage, da auch diese Prozesse mit einem erhöhten Glukoseverbrauch der beteiligten Zellen einhergehen (Rennen et al. 2005, Delorme und Goldschmidt 2006). Ein aussagekräftiges Ergebnis einer FDG-PET-Untersuchung ist damit in hohem Maße von der sorgfältigen Durchführung und der Interpretation abhängig. So ist unter anderem darauf zu achten, dass der Patient nüchtern untersucht wird, sein Blutzucker < 130 mg/dl ist und eine ausreichende Ruhephase des Patienten eingehalten wird, damit sich das Radiopharmakon gleichmäßig im Körper verteilen kann.

Seit 2001 sind Geräte verfügbar, die Computertomographen mit PET-Scannern kombinieren. Diese sog. PET/CT stellt eines der modernsten bildgebenden Verfahren dar, welche die funktionelle Bildgebung der PET mit der anatomisch hochauflösenden Darstellung der CT kombiniert. Zeitersparnis für den Patienten und den Arzt sowie eine Verbesserung und Beschleunigung der Diagnostik führten in den letzten Jahren zu einer immer stärkeren Verbreitung dieser Methode, vor allem bei der Diagnose von Tumorerkrankungen (Bockisch et al. 2006). Aus der Kombination der beiden Geräte ergibt sich ein weiterer Synergieeffekt. Die Informationen der CT können zur Berechnung der Schwächungskorrektur der PET eingesetzt werden.

So kann die eigene Transmissionsquelle von PET-Geräten entfallen und die Aufnahmedauer verkürzt sich um bis zu 40 %, so dass die Untersuchungszeit nur noch 15 - 30 Minuten dauert (Mohnike und Hör 2006, Schicha und Schober 2007).

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 1994 bis 2007 wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 237 Patienten mit Hodgkin-Lymphom ambulant bzw. stationär behandelt. Nach Sichtung der 237 Patientenakten wurde geprüft, ob die vorliegenden Daten den Einschlusskriterien für diese retrospektive Studie genügten. Diese waren

- histologisch gesichertes Hodgkin-Lymphom,
- Vorliegen einer FDG-PET- und CT-Untersuchung mit einem maximalen Abstand der zu vergleichenden Untersuchungen von 60 Tagen,
- gesicherte klinische Aussagen über einen Verlaufszeitraum von mindestens zwölf Monaten im Anschluss an die Untersuchung.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer gleichzeitigen andersartigen Tumorerkrankung.

Die Kriterien wurden nur von 90 Patienten erfüllt und führten zum Ausschluss von 147 Patienten. Bei 123 Patienten lag entweder keine FDG-PET- oder CT-Untersuchung vor oder der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen war zu groß. 23 Patienten mussten aufgrund fehlender Dokumentation des Krankheitsverlaufs und ein Patient aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden andersartigen Tumorerkrankung aus der Betrachtung genommen werden.

3.2 Methodik

Der Ablauf der Untersuchung gliederte sich in folgende Schritte:

3.2.1 Patientendaten

Nach Erhebung der Patientengrunddaten (Alter, Geschlecht, dokumentierter Zeitraum usw.) wurden die Subtypen aus den Patientenakten erfasst. Die Einteilung der Subtypen erfolgte gemäß WHO-Klassifikation, die in Tabelle 3-1 dargestellt ist.

Tabelle 3-1: Übersicht über die verschiedenen Subtypen des Hodgkin-Lymphoms (nach Diehl 2002, Feller 2004, Fend et al. 2004)

Hodgkin-Subtyp	Anteil	Immunhistochemie	Zusammensetzung des Infiltrats					bevorzugte Lymphknotenregion	bevorzugtes Alter
			Hodgkin-Zellen/Reed-Sternberg-Zellen	Lymphozyten	neutrophile Granulozyten	eosinophile Granulozyten	Nekrosen		
nodulär-lymphozyten-prädominant (Paragranulom)	max. 7 %	CD20+ CD79+ CD45+ CD30- CD15-	+	++++	-	(+)	-	zervikal	30 - 60 Jahre
nodulär-sklerosierend	60 %	CD30+ CD15+ CD45-	++	++	+	+	+	mediastinal, supra-klavikulär	15 - 30 Jahre
gemischtzellig	24 %		+++	+++	+	+	-	zervikal und abdominal	30 - 60 Jahre
lymphozytenreich klassisch	3 %		++	+++	-	-	-	periphere Lymphknoten	30 - 60 Jahre
lymphozytenarm	1 %		++++	+	-	-	++	abdominal	60 - 70 Jahre

3.2.2 Stadieneinteilung

Die dokumentierten Untersuchungen wurden in eine der folgenden Gruppen eingeteilt:

- 1) Primärstaging: Dieses umfasst die Untersuchungen zur Stadienbestimmung vor Beginn der Therapie eines diagnostizierten Hodgkin-Lymphoms.
- 2) Zwischenstaging: Es beinhaltet Untersuchungen, die während der Therapie erfolgen. Bei frühen und intermediären Stadien erfolgt das Zwischenstaging vor der Strahlentherapie, während es in fortgeschrittenen Stadien nach vier Zyklen der Chemotherapie und vor der Strahlentherapie erfolgt. Ziel ist es, den bisherigen Therapieerfolg zu überprüfen und Patienten mit einem Therapieversagen zu identifizieren. Durch ein korrektes Zwischenstaging kann das Therapiekonzept frühzeitig und individuell angepasst werden.
- 3) Abschlussstaging: In diesem soll der Gesamterfolg der Therapie beurteilt werden. Es erfolgt die Einteilung gemäß der RECIST-Definition des

Therapieansprechens, in stable disease (entspricht „Status idem“), partielle Remission, komplette Remission oder Progression (Hricak et al. 2009).

Sowohl das Zwischenstaging als auch das Abschlussstaging basiert auf der Kontrolle der Laborwerte, computertomographischer und sonographischer Untersuchungen und in letzter Zeit zunehmend auf dem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (Richter et al. 2001).

Zur Beschreibung der Ergebnisse der FDG-PET und der CT wurden zwölf Lymphknotenstationen festgelegt, die jeweils dahingehend bewertet wurden, ob sie ohne Befall, linksseitig befallen, rechtsseitig befallen oder beidseitig befallen waren. Die Auswahl der Stationen wurde in Anlehnung an Hiller et al. getroffen und entsprechend angepasst (Hiller et al. 2004).

Diese Auswertung fand für die Ergebnisse der FDG-PET und der CT analog statt.

Die zwölf Stationen waren:

- zervikal
- submandibulär
- supraklavikulär
- axillär
- mediastinal
- hilär
- oberes Abdomen
- unteres Abdomen
- iliakal
- inguinal
- Milz
- extralymphatisches Gewebe

Den Stationen wurden dann Befunde mit folgenden Ausprägungen zugeordnet:

- kein Lymphombefall,
- linksseitig befallen,
- rechtsseitig befallen,

- beidseitig befallen,
- nicht untersucht.

Um eine Aussage über den Stellenwert der Untersuchungsmethoden treffen zu können, mussten Sensitivität, Spezifität, positiver sowie negativer Vorhersagewert und die Testgenauigkeit ermittelt werden. Dafür war jedoch ein Goldstandard notwendig.

Die exakteste Methode der Überprüfung der Ergebnisse stellt eine Resektion und histologische Untersuchung der beteiligten Lymphknoten dar. Eine solche Vorgehensweise verbietet sich jedoch vor dem Hintergrund der fehlenden therapeutischen Indikation aus ethischen sowie rechtlichen Gründen. Daher war der beobachtete Krankheitsverlauf nach Therapieende über mindestens ein Jahr der einzig mögliche Goldstandard. Dieser Verlauf wurde mit dem Ergebnis der FDG-PET und der CT verglichen.

Vor diesem Hintergrund entstanden zwei Gruppen von Untersuchungen. Zum einen Primär- und Zwischenuntersuchungen, für die kein „Goldstandard“ festgelegt werden konnte, da sich ein entsprechender Verlauf nicht darstellen ließ und daher nur ein quantitativer Vergleich der Ergebnisse möglich war. Zum anderen die Abschlussuntersuchungen, für die ein „Goldstandard“ vorlag, der sich aus dem dokumentierten Verlauf über mindestens ein Jahr nach Therapieende ergab. Nur mit Hilfe dieses Verlaufs konnte eine Aussage über Sensitivität und Spezifität getroffen werden.

Die erste Gruppe beinhaltete daher alle Primär- und Zwischenuntersuchungen (Vergleich ohne Goldstandard), während die zweite Gruppe alle Abschlussuntersuchungen (Vergleich mit Goldstandard) umfasste.

3.2.3 Primär- und Zwischenuntersuchungen

Zunächst wurden die Ergebnisse der FDG-PET und der CT jeweils für die Primäruntersuchungen und die Zwischenuntersuchungen erfasst und auf Konkordanz untersucht. Ein Vergleich mit dem Goldstandard fand, wie bereits erwähnt, nicht statt.

3.2.4 Abschlussuntersuchungen

Die Vorgehensweise bei dieser Gruppe der Untersuchungen stellte sich prinzipiell wie bei den Primär- und Zwischenuntersuchungen dar. Allerdings wurde sowohl aus dem Ergebnis der FDG-PET als auch aus dem Ergebnis der CT eine der folgenden Aussagen für den Remissionsstatus mit Prognose des Verlaufs erstellt:

- **Komplette Remission**
- **Lymphompersistenz:** In diese Gruppe wurden auch die Untersuchungen eingegliedert, deren Ergebnisse für einen Status idem bzw. eine partielle Remission sprachen, da immer noch pathologisches Gewebe bzw. vermehrte Aktivität nachweisbar war.

Anhand des beobachteten Verlaufs, über mindestens ein Jahr wurde ein „Goldstandard“ mit folgenden möglichen Ausprägungen festgelegt:

- **Anhaltende Remission**
- **Progress.**

Im Vergleich mit dem „Goldstandard“ wurden dann die Prognosen des Verlaufs von FDG-PET und CT in richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ eingeteilt und somit die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative Vorhersagewert (pVW und nVW) und die Testgenauigkeit errechnet. Die berechneten Werte waren für eine Aussage über den Stellenwert der einzelnen Methoden unerlässlich.

3.2.5 Rezidivfreies Überleben

Zur Einschätzung inwieweit die Ergebnisse der FDG-PET und der CT als prognostischer Faktor für das Auftreten eines Rezidivs in Frage kommen, wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode das rezidivfreie Überleben für Abschlussuntersuchungen mit negativen und positiven PET- bzw. CT-Ergebnis verglichen.

3.2.6 Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung

Als Nebenfragestellung wurde der Einfluss des Abstandes zwischen Therapieende und durchgeführter FDG-PET-Untersuchung beleuchtet.

Aus den vorliegenden Daten konnte der Abstand zwischen FDG-PET-Untersuchung und letzter Chemotherapie bzw. Strahlentherapie berechnet werden. Die Untersuchungen wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltete FDG-PET-Untersuchungen nach Chemotherapie. Hier wurde unterschieden, ob die FDG-PET-Untersuchung einen Abstand von ≤ 14 Tagen oder > 14 Tagen zum Ende der Chemotherapie aufwies. Die zweite Gruppe bestand aus FDG-PET-Untersuchungen nach Strahlentherapie. Hier wurden FDG-PET-Untersuchungen verglichen mit einem Abstand von ≤ 30 Tagen bzw. > 30 Tagen zum Ende der Strahlentherapie. Die Ergebnisse der Gruppen wurden miteinander verglichen. Überprüft wurde, ob ein signifikanter Unterschied in der Güte der Ergebnisse von FDG-PET-Untersuchungen bei einem zu geringen Abstand zwischen letzter Therapie und Untersuchung bestand. FDG-PET-Untersuchungen, die einen Abstand von mehr als sechs Monate zum Therapieende aufwiesen, wurden aus der Betrachtung genommen.

3.2.7 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Um eine Vergleichbarkeit der Vielzahl der vorhandenen BSG-Ergebnisse der einzelnen Patienten herzustellen, wurde folgende Vorgehensweise gewählt:

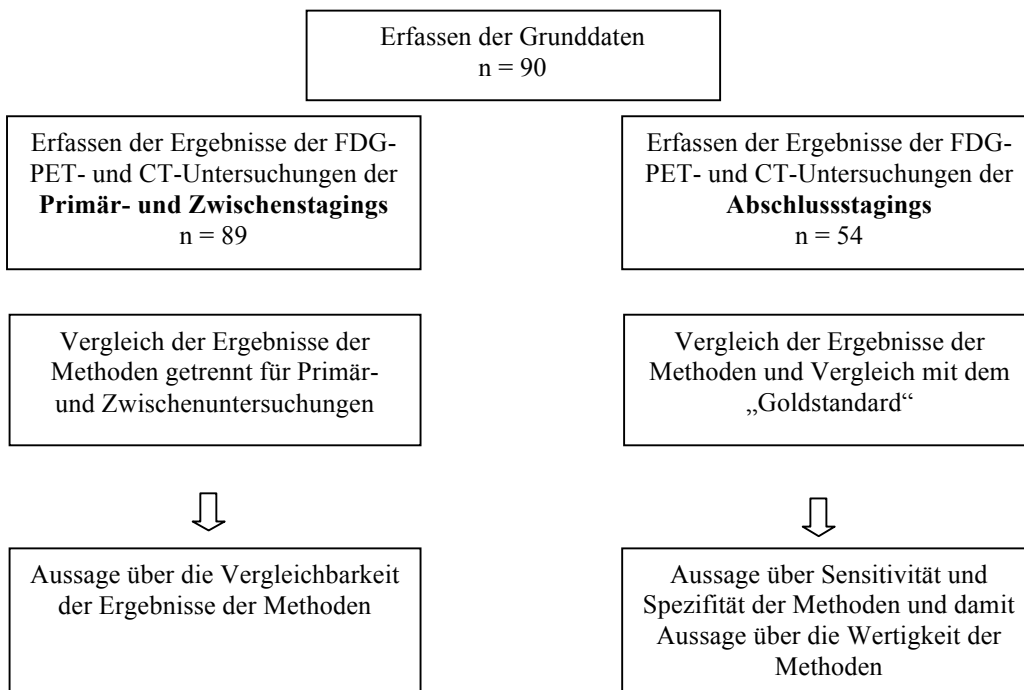
- Da eine Chemo- bzw. Strahlentherapie Einfluss auf die BSG haben kann, wurden nur BSG-Ergebnisse mit mindestens 14 Tagen Zeitabstand zum Ende der Therapie in die Betrachtung einbezogen.
- Aus dem Zeitraum zwischen Ende der Therapie und Auftreten eines Rezidivs, Tod oder Ende des Verlaufs wurde die BSG mit dem geringsten Abstand zum Therapieende (maximal 120 Tage) ausgewählt.
- Es wurde jeweils nur eine BSG pro Patient in die Betrachtung mit einbezogen.
- Die BSG wurde als pathologisch bewertet, wenn sie für Frauen unter 50 Jahren > 20 mm und über 50 Jahren > 30 mm innerhalb der ersten Stunde betrug. Für Männer galten Werte von > 15 mm unter 50 Jahren und Werte von > 20 mm über 50 Jahren innerhalb der ersten Stunde (Dörner 1998).

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde überprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit erhöhter BSG und der Gruppe ohne pathologische Erhöhung der BSG im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben bestand.

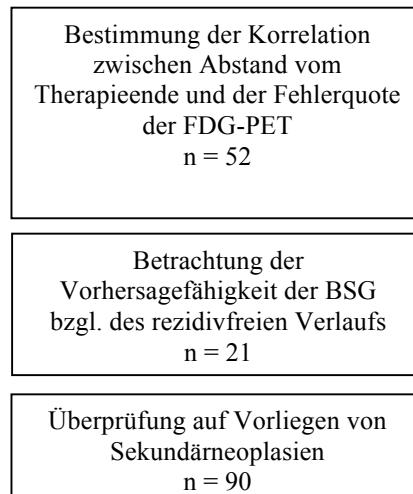
3.2.8 Häufigkeit von Sekundärneoplasien

Das Auftreten von Sekundärneoplasien im Rahmen der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms wurde als kumulierte Inzidenz bestimmt.

3.3 Schematisches Vorgehen



Nebenfragestellungen:



3.4 Statistik

Die Daten für die Sensitivität, Spezifität, positiver bzw. negativer Vorhersagewert und Testgenauigkeit wurden unter Verwendung der Standardmethoden errechnet.

Sensitivität

Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der ein Test bei Vorliegen eines gesuchten Merkmals (z.B. Lymphom) auch tatsächlich anspricht. Sie ist somit ein Maß für die Testempfindlichkeit.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\textit{richtig positiv}}{(\textit{richtig positiv} + \textit{falsch negativ})}$$

Spezifität

Die Spezifität drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Test auch wirklich nur dann anspricht, wenn das gesuchte Merkmal vorliegt. Sie ist somit ein Maß für die Eindeutigkeit des Tests.

$$\text{Spezifität} = \frac{\textit{richtig negativ}}{(\textit{richtig negativ} + \textit{falsch positiv})}$$

Positiver und negativer Vorhersagewert

Der positive Vorhersagewert (pVW) drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Vorliegen eines positiven Befundes auch ein Vorliegen der Krankheit bedeutet.

$$pVW = \frac{\textit{richtig positiv}}{(\textit{richtig positiv} + \textit{falsch positiv})}$$

Der negative Vorhersagewert (nVW) drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Vorliegen eines negativen Befundes auch bedeutet, dass der Patient gesund ist.

$$nVW = \frac{\textit{richtig negativ}}{(\textit{richtig negativ} + \textit{falsch negativ})}$$

Testgenauigkeit

Die Testgenauigkeit drückt aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit liegt, dass das Ergebnis richtig ist (richtig positiv oder richtig negativ).

$$Acc = \frac{\textit{richtig positiv} + \textit{richtig negativ}}{(\textit{richtig positiv} + \textit{falsch positiv} + \textit{richtig negativ} + \textit{falsch negativ})}$$

Zur Erstellung der Kurven des rezidivfreien Verlaufs wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Signifikanzprüfungen wurden mit der χ^2 -Methode (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$) durchgeführt.

Die Überprüfung der Unterschiede der ermittelten Sensitivitäten wurde mit der Methode nach Werner ermittelt (Kaufmann et al. 2005).

Als Hilfsmittel wurden Microsoft Word 2007, Microsoft Excel 2007 und SPSS 17.0 für Windows genutzt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientengruppe

Die Gruppe bestand aus 90 Patienten, an denen 89 Primär- und Zwischenuntersuchungen und 54 Abschlussuntersuchungen durchgeführt und in die Betrachtung einbezogen wurden.

Die 90 Patienten, die sich aus 40 Männern (44,4 %) und 50 Frauen (55,6 %) zusammensetzten, wurden im Mittel 5,51 Jahre (Median: 4,9 Jahre, Range 1,3 bis 19,9 Jahre) beobachtet. Der Altersdurchschnitt betrug 34,3 Jahre (Median 31,7 Jahre).

Unter den 147 ausgeschlossenen Patienten befanden sich 89 Männer und 58 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 45,3 Jahren (Median 42 Jahre).

Eine B-Symptomatik lag bei 42 Patienten (46,7 %) vor und fehlte bei 48 Patienten (53,3 %).

Bei 35 Patienten kam es im Verlauf der Erkrankung zu einem Rezidiv, die restlichen 55 blieben krankheitsfrei.

Acht der 90 Patienten verstarben innerhalb des dokumentierten Zeitraums, sechs während der Rezidivtherapie eines Hodgkin-Lymphoms und zwei in Folge einer sekundären Malignomerkrankung (AML, NHL).

In Tabelle 4-1 ist die Verteilung der verschiedenen Subtypen des Hodgkin-Lymphoms (WHO-Klassifikation) innerhalb des Patientenkollektivs dargestellt. Deutlich wurde ein Vorherrschen des nodulär-sklerosierenden Subtyps und des Mischtyps, wobei der Mischtyp insgesamt jedoch etwas seltener auftrat. Der lymphozytenarme Typ kam in der betrachteten Stichprobe nicht vor.

Tabelle 4-1: Subtypen des Hodgkin-Lymphoms

		n	Anteil
Typ	nodulär-sklerosierend	54	60,0 %
	Mischtyp	31	34,4 %
	lymphozytenreich	2	2,2 %
	lymphozytenarm	0	0,0 %
	lymphozytenprädominant	1	1,1 %
	keine Aussage	2	2,2 %
Summe		90	100,0 %

In Tabelle 4-2 wurden die vorhergehenden Ergebnisse nach Altersgruppen aufgeschlüsselt. Der Anteil junger Menschen (15 - 35 Jahre) war hoch. Ein zweiter Gipfel im höheren Erwachsenenalter war in der Stichprobe nicht feststellbar.

Tabelle 4-2: Subtypen in den Altersklassen

		Typ					gesamt
		nodulär-sklerosierend		lymphozytenreich	lymphozytenprädominant		
		Mischtyp	keine Aussage				
		n	n	n	n	n	n
Altersgruppe	0 - 14	2	3	0	0	0	5
	15 - 35	33	11	1	1	1	47
	36 - 50	13	10	0	0	0	23
	> 50	6	7	1	0	1	15
	subtotal	54	31	2	1	2	90

4.2 Primär- und Zwischenuntersuchungen

Insgesamt konnten die Daten von 89 Primär- und Zwischenuntersuchungen ausgewertet werden, hiervon waren 54 Primäruntersuchungen und 35 Zwischenuntersuchungen.

Die Primäruntersuchungen wiederum gliederten sich in 34 Untersuchungen vor initialem Therapiebeginn und 20 Untersuchungen vor erneuter Therapie bei Feststellung eines Rezidivs.

Die Zwischenuntersuchungen fanden in 34 Fällen zwischen einer abgeschlossenen Chemotherapie und der sich anschließenden Strahlentherapie und nur in einem Fall nach einer Strahlentherapie und vor erneut folgender Chemotherapie statt.

Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-6 zeigen die Untersuchungsergebnisse der FDG-PET und CT sowohl für Primär- als auch für Zwischenuntersuchungen.

Tabelle 4-3: Lymphommanifestationen in der FDG-PET bei Primäruntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

LK-Stationen	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall
	n	n	n	n	n
zervikal	7	8	8	23	31
submandibulär	2	2	0	4	50
supraklavikulär	6	3	13	22	32
axillär	6	3	1	10	44
mediastinal	5	3	26	34	20
hilär	4	3	7	14	40
oberes Abdomen	1	3	3	7	47
unteres Abdomen	2	0	10	12	42
iliakal	0	0	3	3	51
inguinal	1	3	2	6	48
Milz	0	0	7	7	47
extralymph. Gew.	7	2	13	22	32
Summe der Lymphknotenstationen				164	484

Tabelle 4-4: Lymphommanifestationen in der CT bei Primäruntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall	nicht untersucht
LK-Stationen	n	n	n	n	n	n
zervikal	4	5	11	20	15	19
submandibulär	3	2	2	7	27	20
supraklavikulär	5	4	9	18	18	18
axillär	5	4	2	11	41	2
mediastinal	1	2	30	33	21	0
hilär	4	3	5	12	41	1
oberes Abdomen	3	1	6	10	40	4
unteres Abdomen	2	0	13	15	34	5
iliakal	0	1	1	2	46	6
inguinal	2	0	1	3	45	6
Milz	0	0	7	7	42	5
extralymph. Gew.	7	4	8	19	35	0
Summe der Lymphknotenstationen				157	405	86

Beim Vergleich der FDG-PET- und CT-Ergebnisse für die Primäruntersuchungen war festzustellen, dass beide Methoden zu einer ähnlichen Anzahl befallener Lymphknotenstationen kamen (FDG-PET = 164; CT = 157). Der am häufigsten dargestellte Lymphombefall fand sich im Bereich des Mediastinums, dicht gefolgt von zervikalem, supraklavikulärem und extralymphatischem Befall.

Der extralymphatische Befall im Rahmen der Primäruntersuchungen fand sich in Knochen, Lunge, Pleura, Perikard und Leber. Die Verteilung kann der Abbildung 4-1 entnommen werden. Die FDG-PET zeigte deutlich mehr Manifestationen im Bereich der Knochen.

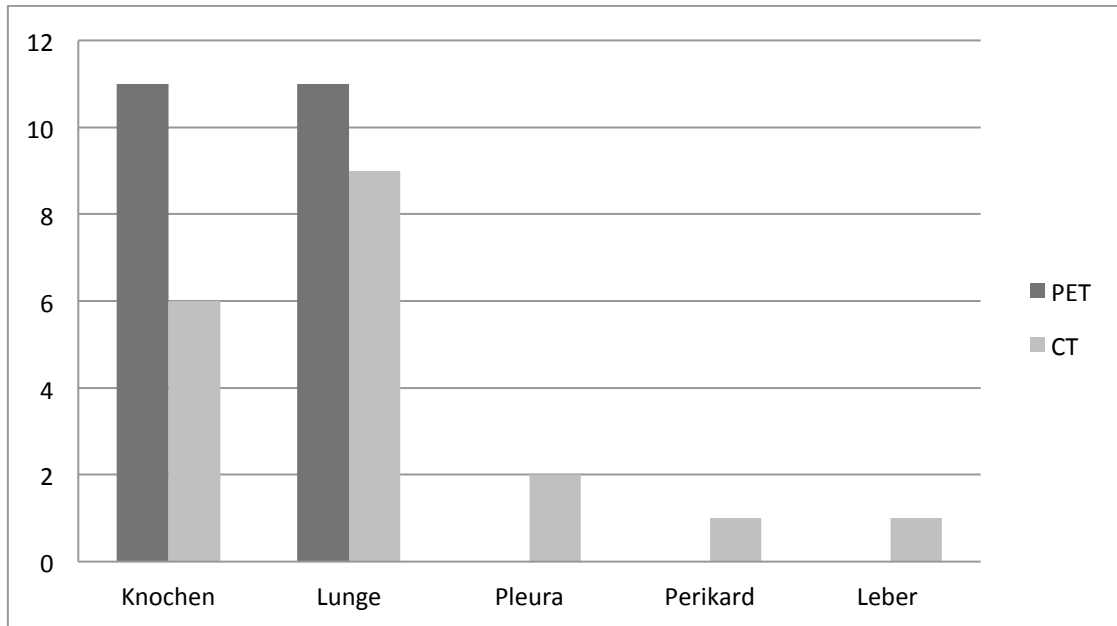


Abbildung 4-1: Extralymphatischer Befall in den Primäruntersuchungen bei FDG-PET und CT (n = 54 betrachtete Patienten)

Eine tiefergehende Analyse der Daten zeigte, dass beide Methoden gemeinsam an 111 Lymphknotenstationen Lymphombefall darstellten. Die FDG-PET stellte an 53 Lymphknotenstationen Lymphombefall dar, die jedoch in der CT als nicht befallen gewertet oder nicht untersucht wurden. Acht dieser 53 waren durch die CT nicht untersuchte Lymphknotenstationen. Gleichzeitig wertete die CT 46 Lymphknotenstationen als befallen, die durch die FDG-PET als nicht befallen bewertet wurden.

Wichtig ist zu erwähnen, dass nie eine Ganzkörper-CT durchgeführt und daher nicht alle Lymphknotenstationen durch die CT untersucht wurden (betrachtete Stationen FDG-PET = 648 und betrachtete Stationen CT = 562). Die CT zeigte dennoch ähnlich viele Lymphknotenstationen, wie die FDG-PET, als befallen an.

4. Ergebnisse

Tabelle 4-5: Lymphommanifestationen in der FDG-PET bei Zwischenuntersuchungen (n = 35 betrachtete Patienten)

LK-Stationen	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall
	n	n	n	n	n
zervikal	1	2	2	5	30
submandibulär	0	0	0	0	35
supraklavikulär	1	1	3	5	30
axillär	0	0	0	0	35
mediastinal	3	4	8	15	20
hilär	0	2	0	2	33
oberes Abdomen	0	1	0	1	34
unteres Abdomen	1	0	1	2	33
iliakal	0	0	1	1	34
inguinal	0	0	1	1	34
Milz	0	0	1	1	34
extralymph. Gew.	0	4	4	8	27
Summe der Lymphknotenstationen				41	379

Tabelle 4-6: Lymphommanifestationen in der CT bei Zwischenuntersuchungen (n = 35 betrachtete Patienten)

LK-Stationen	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall	nicht untersucht
	n	n	n	n	n	n
zervikal	1	0	4	5	7	23
submandibulär	0	0	0	0	12	23
supraklavikulär	2	1	1	4	9	22
axillär	2	0	1	3	26	6
mediastinal	1	3	18	22	7	6
hilär	0	0	1	1	28	6
oberes Abdomen	0	0	5	5	21	9
unteres Abdomen	1	1	3	5	15	15
iliakal	1	0	2	3	17	15
inguinal	1	0	1	2	18	15
Milz	0	0	0	0	23	12
extralymph. Gew.	1	2	5	8	22	5
Summe der Lymphknotenstationen				58	205	157

Bei den Zwischenuntersuchungen wurden mit der CT weniger Lymphknotenstationen untersucht, aber mehr Lymphommanifestationen festgestellt (PET = 41; CT = 58). Beide Methoden stellten gemeinsam an 25 Lymphknotenstationen Lymphombefall dar. Bei 16 Lymphknotenstationen wies die FDG-PET Lymphombefall auf, diese wurden in der CT als nicht befallen bewertet oder nicht untersucht. Sieben der 16 entstanden dadurch, dass diese Lymphknotenstationen mit der CT nicht untersucht wurden. Dagegen diagnostizierte die CT an 33 Lymphknotenstationen Lymphombefall, die durch die PET als nicht befallen bewertet wurden.

4. Ergebnisse

In den Tabellen 4-7 bis 4-10 ist die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor auf Basis der FDG-PET- und CT-Ergebnisse für die Primär- und für die Zwischenuntersuchungen dargestellt.

Tabelle 4-7: Stadieneinteilungen bei Primäruntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

		n	Anteil
Ann-Arbor-Stadium (FDG-PET)	0	0	0 %
	I	7	13,0 %
	II	15	27,8 %
	IIE	1	1,9 %
	III	10	18,5 %
	IV	21	38,9 %
Ann-Arbor-Stadium (CT)	0	0	0 %
	I	7	13,0 %
	II	14	25,9 %
	IIE	4	7,4 %
	III	14	25,9 %
	IV	15	27,8 %
		n	Anteil
Staging :	höheres Stadium durch FDG-PET (Upstaging)	16	29,6 %
	niedrigeres Stadium durch FDG-PET (Downstaging)	13	24,1 %
	gleiches Stadium durch beide Methoden	25	46,3 %

Tabelle 4-8: Mehrfeldertafel Stadien bei Primäruntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

		FDG-PET					
		0	I	II	II E	III	IV
CT	0	-	-	-	-	-	-
	I	-	2	2	-	1	2
	II	-	2	6	-	3	3
	II E	-	1	-	1	-	2
	III	-	2	4	-	5	3
	IV	-	-	3	-	1	11

Beim Vergleich von FDG-PET und CT im Rahmen der Primäruntersuchungen wurde in weniger als der Hälfte der Fälle (46,3 %) ein gleiches Ann-Arbor-Stadium festgestellt. Identische Ergebnisse beider Verfahren fanden sich am häufigsten bei einem disseminierten Lymphombefall, im Stadium IV.

In 16 Fällen (29,6 %) führten die Ergebnisse der FDG-PET im Vergleich mit denen der CT zu einem Upstaging und in 13 Fällen (24,1 %) zu einem Downstaging. Somit kam es auf Grundlage der Ergebnisse der FDG-PET in etwa gleicher Größenordnung zum Up- und Downstaging, verglichen mit den Ergebnissen der CT.

Tabelle 4-9: Stadieneinteilungen bei Zwischenuntersuchungen (n = 35 betrachtete Patienten)

		n	Anteil
Ann-Arbor-Stadium (FDG-PET)	0	11	31,4 %
	I	7	20,0 %
	II	8	22,9 %
	IIIE	0	0 %
	III	1	2,9 %
	IV	8	22,9 %
Ann-Arbor-Stadium (CT)	0	1	2,9 %
	I	16	45,7 %
	II	8	22,9 %
	IIIE	0	0 %
	III	2	5,7 %
	IV	8	22,9 %
		n	Anteil
Staging :	höheres Stadium durch FDG-PET (Upstaging)	10	28,6 %
	niedrigeres Stadium durch FDG-PET (Downstaging)	15	42,9 %
	gleiches Stadium durch beide Methoden	10	28,6 %

Tabelle 4-10: Mehrfeldertafel Stadien bei Zwischenuntersuchungen (n = 35 betrachtete Patienten)

		FDG-PET					
		0	I	II	II E	III	IV
CT	0	1	-	-	-	-	-
	I	4	4	3	-	1	4
	II	2	2	3	-	-	1
	II E	-	-	-	-	-	-
	III	-	-	1	-	-	1
	IV	4	1	1	-	-	2

Die Ergebnisse der Zwischenuntersuchungen zeigten in beiden Methoden den beginnenden Therapieerfolg an, denn die Stadien III und IV traten seltener auf. Es dominierten hingegen die Stadien I und II. Dabei ergaben die Ergebnisse beider Methoden in ca. 30 % ein gleiches Ann-Arbor-Stadium. In fast 50 % der Fälle führten die Ergebnisse der FDG-PET, im Vergleich mit denen der CT, zu einem Downstaging und sie sprachen zu diesem Zeitpunkt in ca. 31 % der Fälle für völlige Lymphomfreiheit. Bei der CT war dies in rund 3 % der Fall.

4.3 Abschlussuntersuchungen

Es lagen Daten von 54 Abschlussuntersuchungen vor. Durch die FDG-PET wurden insgesamt 648 Lymphknotenstationen betrachtet und 48 Lymphommanifestationen festgestellt, wohingegen die CT 88 Lymphommanifestationen bei der Betrachtung von 422 Lymphknotenstationen feststellte.

Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 zeigen die Untersuchungsergebnisse der FDG-PET und der CT für die Abschlussuntersuchungen.

4. Ergebnisse

Tabelle 4-11: Lymphommanifestationen in der FDG-PET bei Abschlussuntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

LK-Stationen	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall
	n	n	n	n	n
zervikal	2	2	4	8	46
submandibulär	0	0	0	0	54
supraklavikulär	0	2	3	5	49
axillär	0	1	2	3	51
mediastinal	5	2	6	13	41
hilär	1	3	0	4	50
oberes Abdomen	0	0	0	0	54
unteres Abdomen	1	0	0	1	53
iliakal	0	0	1	1	53
inguinal	1	0	0	1	53
Milz	0	0	1	1	53
extralymph. Gew.	2	4	5	11	43
Summe der Lymphknotenstationen				48	600

Tabelle 4-12: Lymphommanifestationen in der CT bei Abschlussuntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

LK-Stationen	linksseitig	rechtsseitig	beidseitig	befallen total	kein Befall	nicht untersucht
	n	n	n	n	n	n
zervikal	2	1	6	9	12	33
submandibulär	1	0	0	1	20	33
supraklavikulär	5	1	0	6	16	32
axillär	1	1	3	5	45	4
mediastinal	1	4	23	28	21	5
hilär	0	3	2	5	43	6
oberes Abdomen	0	4	3	7	33	14
unteres Abdomen	4	0	3	7	25	22
iliakal	3	0	1	4	28	22
inguinal	1	0	0	1	31	22
Milz	0	0	2	2	32	20
extralymph. Gew.	5	5	3	13	28	13
Summe der Lymphknotenstationen				88	334	226

4. Ergebnisse

Beim Vergleich der Ergebnisse von FDG-PET und CT im Rahmen der Abschlussuntersuchungen wurde deutlich, dass die CT weiterhin wesentlich mehr Manifestationen darstellt als die FDG-PET, obwohl auch hier insgesamt weniger Stationen untersucht wurden.

Zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen den Manifestationen in der FDG-PET und der CT soll Abbildung 4-2 dienen. Ersichtlich wird hier, dass die Unterschiede im Bereich des Mediastinums und des unteren bzw. oberen Abdomens besonders stark ausgeprägt waren. Die Mehrzahl der Lymphommanifestationen fand sich weiterhin bei beiden Methoden im Bereich des Mediastinums und im extralymphatischen Gewebe.

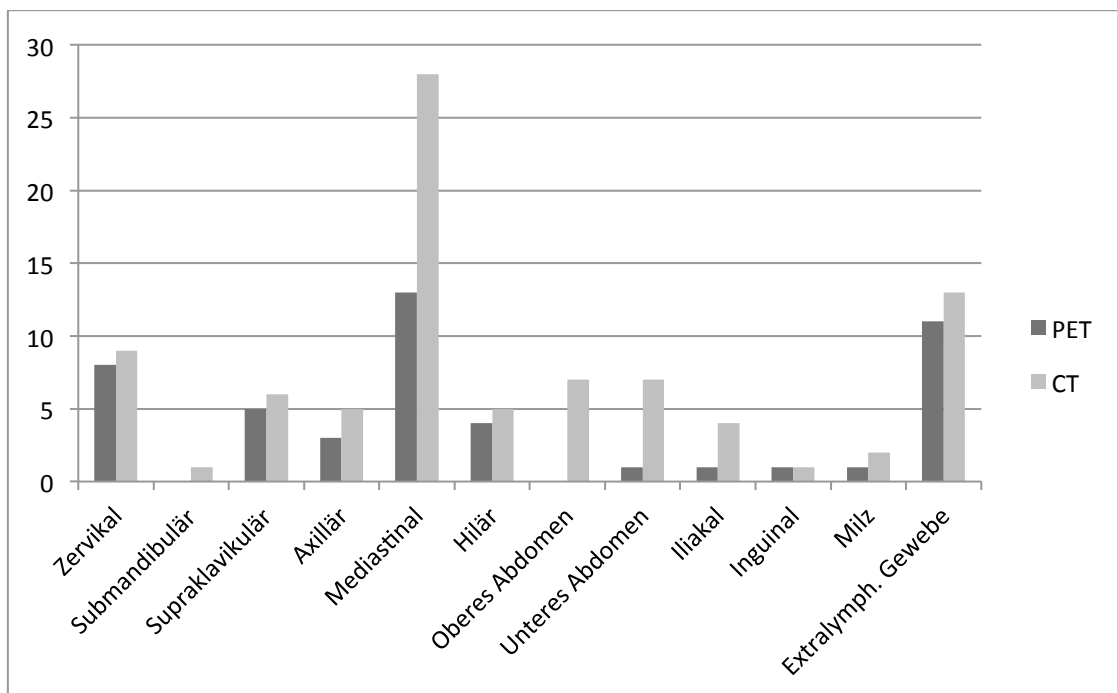


Abbildung 4-2: Lymphommanifestationen im Vergleich

4. Ergebnisse

In Tabelle 4-13 ist die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor auf Basis der FDG-PET- und CT-Ergebnisse für die Abschlussuntersuchungen dargestellt.

Tabelle 4-13: Stadieneinteilungen bei Abschlussuntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

		n	Anteil
Ann-Arbor-Stadium (FDG-PET)	0	28	51,9 %
	I	6	11,1 %
	II	8	14,8 %
	III	1	1,9 %
	IV	11	20,4 %
Ann-Arbor-Stadium (CT)	0	5	9,3 %
	I	17	31,5 %
	II	12	22,2 %
	III	7	13,0 %
	IV	13	24,1 %

		n	Anteil
Staging:	höheres Stadium durch FDG-PET (Upstaging)	7	13,0 %
	niedrigeres Stadium durch FDG-PET (Downstaging)	28	51,9 %
	gleiches Stadium durch beide Methoden	19	35,2 %

Tabelle 4-14: Mehrfeldertafel Stadien bei Abschlussuntersuchungen (n = 54 betrachtete Patienten)

		FDG-PET					
		0	I	II	II E	III	IV
CT	0	2	1	-	-	-	2
	I	10	3	3	-	-	1
	II	6	1	5	-	-	-
	II E	-	-	-	-	-	-
	III	6	-	-	-	1	-
	IV	4	1	-	-	-	8

Beim Vergleich der Ergebnisse von FDG-PET und CT im Rahmen der Abschlussuntersuchungen war die Konkordanz im Hinblick auf das Ann-Arbor-Stadium weiterhin rückläufig. In 35 % stellten beide Methoden das gleiche Stadium fest. Die Ergebnisse der FDG-PET führten nicht nur zu einem vermehrten Downstaging, sondern sie zeigten in über 50 % der Fälle eine komplette Remission, während die Ergebnisse der CT nur in unter 10 % für völlige Lymphomfreiheit sprachen.

4.4 Sensitivität und Spezifität im Vergleich

Wie in Tabelle 4-15 zu sehen ist, erreichte die FDG-PET eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 65,0 %. Es ergab sich ein positiver Vorhersagewert (pVW) von 46,2 %, ein negativer Vorhersagewert (nVW) von 92,9 % und eine Testgenauigkeit von 70,4 %.

Die 14 falsch positiven Ergebnisse der FDG-PET setzten sich zusammen aus drei Untersuchungen, in denen die Ergebnisse für einen Progress der Lymphomerkrankung sprachen, was sich im Verlauf allerdings nicht bestätigte. Die restlichen elf Untersuchungen zeigten eine Reduktion der Tumoraktivität (partielle Remission) an, jedoch keine völlige Lymphomfreiheit. In allen Fällen in denen die FDG-PET eine partielle Remission anzeigte, jedoch noch keine komplette Lymphomfreiheit feststellte, ergab sich im Verlauf eine komplette Remission.

Sprach das Ergebnis der FDG-PET nach Abschluss der Therapie für eine partielle Remission (elf Fälle), kam in allen Fällen eine Wait-and-see-Strategie zur Anwendung. In den 15 Fällen in denen das Ergebnis der FDG-PET für einen Progress der Lymphomerkrankung sprach, wurde bei vier Patienten eine Wait-and-see-Strategie durchgeführt. Bei den restlichen elf Patienten wurde eine weitere Therapie begonnen bzw. wurde dies durch den Tod des Patienten verhindert.

Tabelle 4-15: FDG-PET: Vier-Felder-Tafel

PET		
	Progress	anhaltende komplette Remission
FDG-Anreicherung	12	14
keine FDG-Anreicherung	2	26
Sensitivität	=	85,7 %
Spezifität	=	65,0 %
pVW	=	46,2 %
nVW	=	92,9 %
Testgenauigkeit	=	70,4 %

Wie in Tabelle 4-16 zu sehen ist, erreichte die CT mit 10,0 % einen deutlich schlechteren Wert für die Spezifität als die FDG-PET. Die Sensitivität war mit 92,9 % gut. Der positive Vorhersagewert (pVW) lag bei 26,5 %, der negative Vorhersagewert (nVW) bei 80,0 % und die Testgenauigkeit bei 31,5 %.

Tabelle 4-16: CT: Vier-Felder-Tafel

CT		
	Progress	anhaltende komplette Remission
Lymphombefall	13	36
kein Lymphombefall	1	4
Sensitivität	=	92,9 %
Spezifität	=	10,0 %
pVW	=	26,5 %
nVW	=	80,0 %
Testgenauigkeit	=	31,5 %

In 36 von 54 Fällen deuteten die Ergebnisse der CT auf eine noch vorhandene Krankheit hin, was jedoch durch den Verlauf nicht bestätigt wurde. Die 36 falsch positiven Ergebnisse der CT setzten sich zusammen aus zwei Untersuchungen, in denen die Ergebnisse für einen Progress der Lymphomerkrankung sprachen und acht Untersuchungen in denen ein unverändertes Bestehen der Lymphomerkrankung (Status idem) dargestellt wurde, welches sich im Verlauf nicht bestätigen ließ. Die übrigen 26 der 36 Untersuchungen zeigten eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 30 % (partielle Remission nach RECIST-Definition), im Verlauf stellte sich allerdings eine komplette Remission ein.

In den Fällen wo die Ergebnisse der CT für einen Progress der Lymphomerkrankung sprachen, kam bei drei Patienten eine Wait-and-see-Strategie zur Anwendung und bei acht Patienten erfolgte der Entschluss zur Einleitung einer weiteren Therapie. Vier der acht Patienten verstarben vor dem erneuten Therapiebeginn.

Eine Wait-and-see-Strategie wurde ebenfalls durchgeführt bei den acht Patienten bei denen das CT-Ergebnis für eine „stable disease“ sprach. Stellten die CT-Ergebnisse eine

Reduktion der Tumormasse um mindestens 30 % (partielle Remission nach RECIST-Definition) dar, erfolgte bei drei Patienten die Einleitung einer weiteren Therapie und bei 25 Patienten eine Wait-and-see-Strategie.

Wie in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zu erkennen ist, kam es bei der FDG-PET zu zwei und bei der CT zu einem Fall einer falsch negativen Aussage. Hierbei handelte es sich um unterschiedliche Patienten.

4.5 Rezidivfreies Überleben

Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Korrelation zwischen den Ergebnissen der FDG-PET- bzw. CT-Untersuchungen und dem rezidivfreien Überleben.

Mit $p = 0,005$ ($\alpha = 5\%$) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne FDG-Anreicherung in Bezug auf den rezidivfreien Überlebenszeitraum. Der rezidivfreie Verlauf bei kompletter Remission in der FDG-PET lag im Median bei 40 Monaten, hingegen bei FDG-Anreicherung als Hinweis auf ein persistierendes Lymphom bei 22 Monaten.

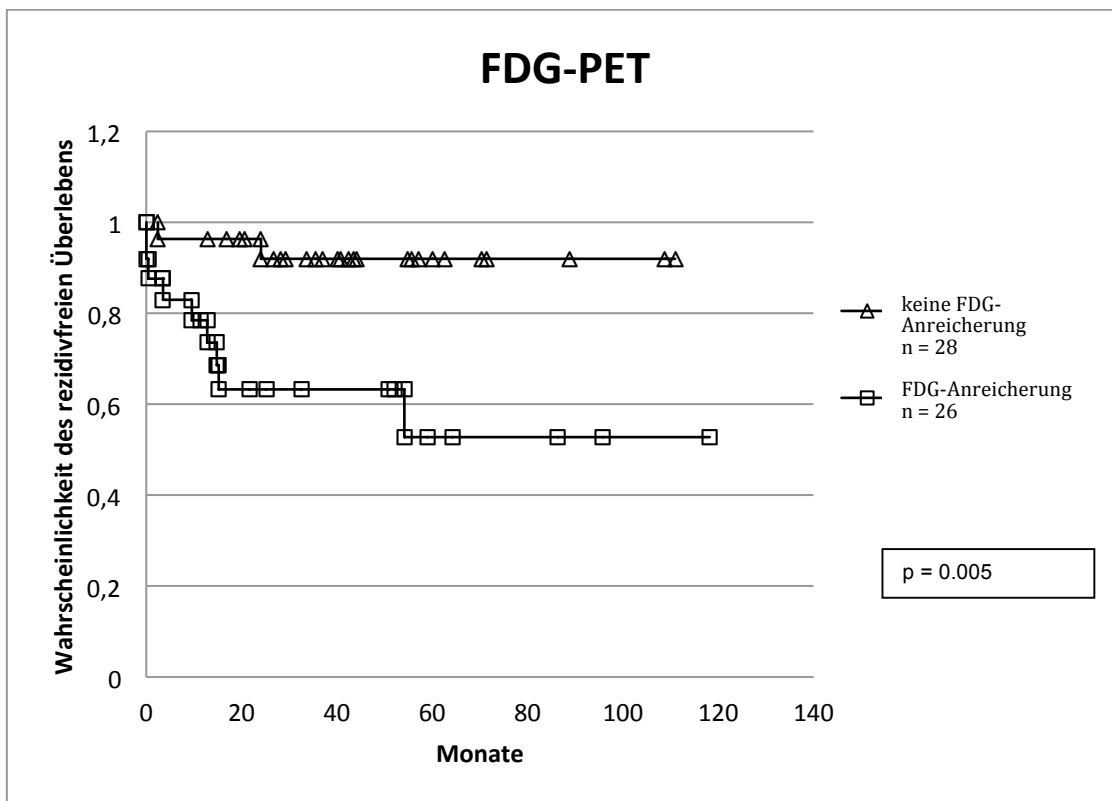


Abbildung 4-3: Rezidivfreies Überleben nach FDG-PET (n = 54 betrachtete Patienten)

Im Rahmen der FDG-PET-Abschlussuntersuchungen ohne FDG-Anreicherung kam es nur in zwei von 28 Fällen zu einem Rezidiv. Diese zwei Rezidive traten nach zwei und 24 Monaten auf.

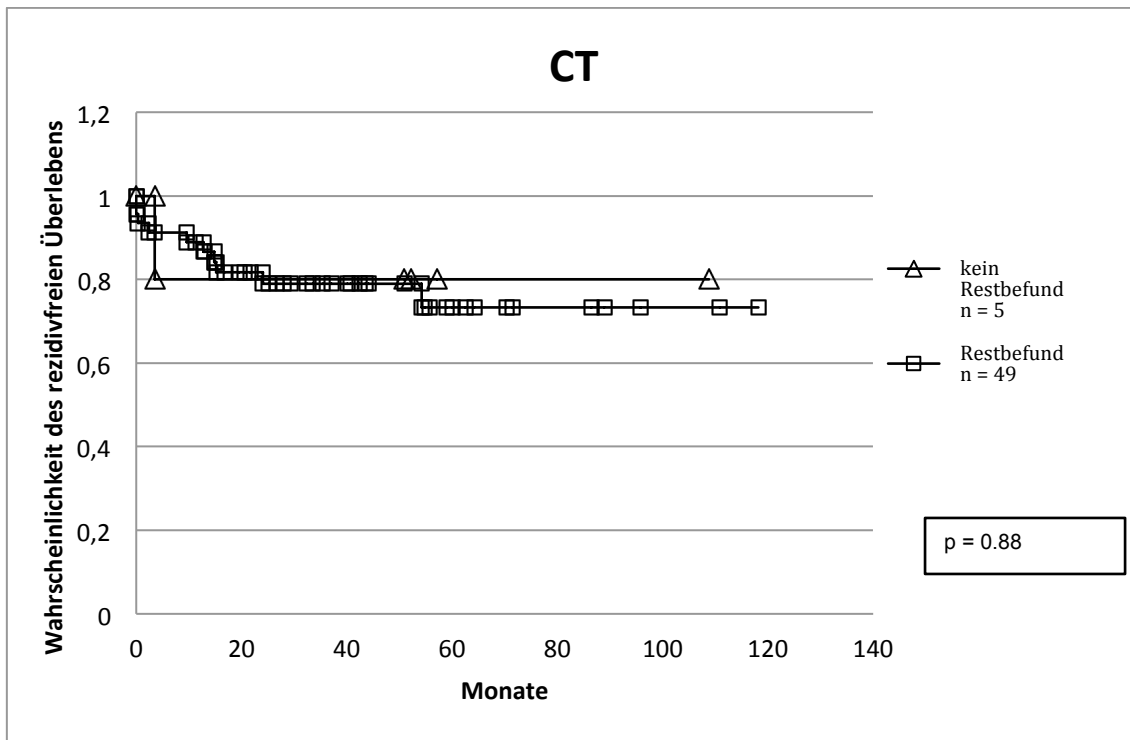


Abbildung 4-4: Rezidivfreies Überleben nach CT (n = 54 betrachtete Patienten)

Mit $p = 0,88$ ($\alpha = 5\%$) ergab sich anhand der vorliegenden Stichprobe kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit kompletter Remission und der Gruppe mit Restbefunden im CT in Bezug auf den rezidivfreien Verlauf. Allerdings bestand die Gruppe mit negativen CT-Ergebnissen nur aus fünf Patienten, bei denen es in einem Fall zu einem Rezidiv kam.

Der rezidivfreie Verlauf bei kompletter Remission in der CT lag im Median bei 52 Monaten und bei Restbefunden in der CT bei 35 Monaten.

4.6 Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung

Zunächst mussten zwei der 54 Abschlussuntersuchungen aus der Betrachtung genommen werden, da sie einen Abstand von mehr als sechs Monate zum Therapieende aufwiesen. Es verblieben $n = 52$ FDG-PET-Untersuchungen in der Betrachtung. Hiervon waren 37 nach Ende einer Chemotherapie und 15 nach Beendigung einer Strahlentherapie durchgeführt worden.

Die Untersuchungen nach Beendigung einer Chemotherapie besaßen einen Abstand von mindestens fünf und maximal 130 Tagen (Median = 36 Tage). Die Untersuchungen nach Beendigung einer Strahlentherapie hingegen besaßen einen Abstand von mindestens 32 und maximal 131 Tagen (Median = 67 Tage).

Es wurde in vier Fällen eine FDG-PET-Untersuchung in einem Zeitraum von ≤ 14 Tagen nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt. Gleichzeitig betrug in keinem Fall der Abstand zwischen Ende der Strahlentherapie und der FDG-PET-Untersuchung weniger als 30 Tage.

Die vier Fälle in denen die FDG-PET-Untersuchung mit einem Abstand von weniger als 15 Tagen durchgeführt wurde, bestanden aus:

- einer Untersuchung mit einem Abstand von fünf Tagen mit richtig negativem Ergebnis,
- einer Untersuchung mit einem Abstand von zehn Tagen mit richtig negativem Ergebnis,
- einer Untersuchung mit einem Abstand von elf Tagen mit falsch positivem Ergebnis und
- einer Untersuchung mit einem Abstand von 14 Tagen mit richtig positivem Ergebnis.

Im Rahmen der FDG-PET-Untersuchungen, die mit einem Abstand von ≤ 14 Tagen nach Ende einer Chemotherapie stattfanden, kam es somit nur in einem Fall zu einem falschen Ergebnis.

4. Ergebnisse

Die folgenden Tabellen stellen die Verteilung der Ergebnisse für die Untersuchungen unterteilt nach Chemo- und Strahlentherapie dar.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für FDG-PET-Untersuchungen nach Chemotherapie (n = 37)

		Tage nach Therapieende		total
		≤ 14	> 14	
PET	richtig positiv	1	9	10
	richtig negativ	2	17	19
	falsch positiv	1	6	7
	falsch negativ	0	1	1
	total	4	33	37

Tabelle 4-18: Ergebnisse für FDG-PET-Untersuchungen nach Strahlentherapie (n = 15)

		Tage nach Therapieende		total
		≤ 30	> 30	
PET	richtig positiv	0	2	2
	richtig negativ	0	6	6
	falsch positiv	0	6	6
	falsch negativ	0	1	1
	total	0	15	15

Die Qualität der Daten bzw. die geringe Untersuchungszahl ließ eine Prüfung auf statistische Signifikanz nicht zu.

Den vorhandenen Daten konnte keine Häufung von falschen Ergebnissen bei zu geringem Abstand zwischen Ende der Chemotherapie und FDG-PET-Untersuchung entnommen werden. Tendenziell schienen mehr falsche FDG-PET-Ergebnisse nach Strahlentherapie aufzutreten.

4.7 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Insgesamt konnten 21 BSG der Patienten verglichen werden. In fünf Fällen kam es zu einem Rezidiv und drei Patienten verstarben. Der Abstand zwischen Ende der Therapie und der Bestimmung der BSG lag im Mittel bei 72 Tagen (Median: 72,6; Spannweite: 25 - 119 Tage). In elf Fällen war die BSG erhöht.

Beim Vergleich des Verlaufs von Patienten mit und ohne erhöhter BSG im Hinblick auf auftretende Rezidive stellte sich der Unterschied bei sehr kleiner Fallzahl als nicht signifikant dar. Ein schwacher Trend war allerdings zu erkennen.

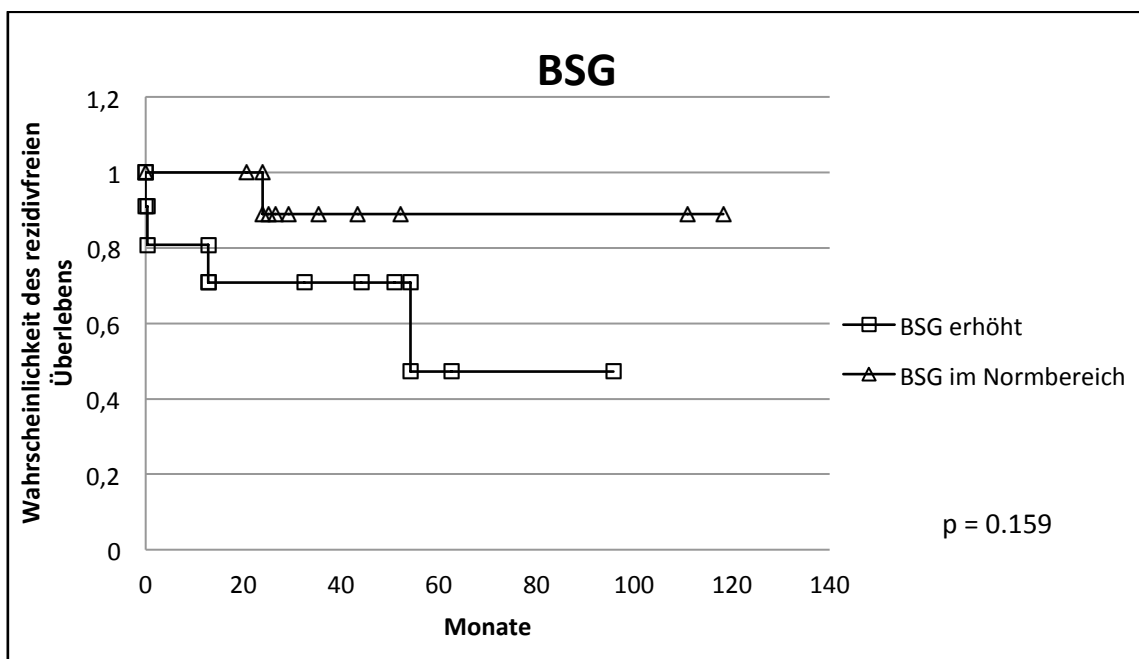


Abbildung 4-5: Rezidivfreies Überleben nach BSG (nach Westergren)

4.8 Häufigkeit von Sekundärneoplasien

Folgende Sekundärneoplasien traten im Rahmen des Beobachtungszeitraums auf:

- Non-Hodgkin-Lymphom (n = 2),
- Myelodysplastisches Syndrom (n = 2), hiervon in einem Fall Entwicklung einer sekundären AML fünf Jahre später,
- Akute Myeloische Leukämie (n = 1),
- Papilläres Schilddrüsenkarzinom (n = 1).

Die kumulierte Inzidenz betrug 6,7 %.

Tabelle 4-19: Sekundärneoplasien

Art der Sekundärneoplasie	erfolgte Therapien	Abstand der Therapie zur Sekundärneoplasie [in Jahren]	Bestrahlung im Bereich der Neoplasie
NHL	- 2 Zykl. ABVD - 40 Gy extended field	7,6 7,3	ja
NHL	- 8 Zykl. BEACOPP - 30 Gy involved field	0,9 0,8	nicht bekannt
MDS	- 8 Zykl. COPP	0,3	nein
AML	- 2 Zykl. ABVD / COPP - 40 Gy extended field	7,4 7,1	nicht bekannt
AML	- 4 Zykl. ABVD / COPP - 8 Zykl. BEACOPP Basis	17 5,8	nein
Schilddrüsenkarzinom	- 6 Zykl. OPPA / COPP - 20 Gy involved field	3 2,7	ja

4.9 Zusammenfassung

Beim Vergleich der FDG-PET- und CT-Ergebnisse für die Primäruntersuchungen war festzustellen, dass beide Methoden zu einer ähnlichen Anzahl befallener Lymphknotenstationen kamen und in fast der Hälfte der Fälle ein gleiches Ann-Arbor-Stadium bestand.

Im Rahmen der Zwischenuntersuchungen reduzierte sich die Konkordanz der Untersuchungsmethoden in Bezug auf das Ann-Arbor-Stadium, da die CT weiterhin Lymphommanifestationen darstellte, die in der FDG-PET nicht mehr als aktives Tumorgewebe zu erkennen waren. Somit führten die Ergebnisse der FDG-PET im Vergleich zur CT zum vermehrten Downstaging und sprachen in 31 % der Fälle für völlige Lymphomfreiheit.

Der bereits bei den Zwischenuntersuchungen festgestellte Trend verstetigte sich für die Abschlussuntersuchungen, d.h. die FDG-PET-Ergebnisse sprachen in der Hälfte der Fälle für Lymphomfreiheit, während in der CT weiterhin eine Vielzahl vergrößerter Lymphknotenstationen gesehen wurden und somit ein höheres Ann-Arbor-Stadium bestand.

Zusammenfassend ist in Tabelle 4-20 ein Überblick über die ermittelten Gütekriterien der untersuchten Methoden zu sehen. Insgesamt erreichte die FDG-PET hierbei deutlich bessere Werte als die CT.

Tabelle 4-20: Gütekriterien im Vergleich

Methode	Sensitivität	Spezifität	pVW	nVW	Testgenauigkeit
FDG-PET	85,7 %	65,0 %	46,2 %	92,9 %	70,4 %
CT	92,9 %	10,0 %	26,5 %	80,0 %	31,5 %

Im Rahmen der Abschlussuntersuchungen zeigte nur die FDG-PET, nicht aber die CT, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen prognostizierten und beobachteten Verlauf.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der FDG-PET in Abhängigkeit vom Abstand zum Therapieende war den vorliegenden Daten nicht zu entnehmen.

Für die BSG als prognostischer Faktor zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung bei kleiner Fallzahl lediglich ein schwacher Trend ($p = 0,159$).

In der Stichprobe traten sechs Sekundärneoplasien auf. Dies entsprach einer kumulierten Inzidenz von 6,7 %.

5. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, d.h. die verwendeten Daten wurden Patientenakten nachträglich entnommen und ausgewertet. Da die Dokumentation in den Akten nicht auf die Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit ausgelegt war, führte dies zum Ausschluss von 147 der insgesamt 237 betrachteten Patienten.

Der in dieser Studie vorhandene Stichprobenumfang von 90 Patienten, an denen insgesamt 89 Primär- und Zwischenuntersuchungen und 54 Abschlussuntersuchungen durchgeführt wurden, ist für eine Untersuchung dieser Art nicht ungewöhnlich. Neben der Größe der Stichprobe ist aber auch die Repräsentativität von entscheidender Bedeutung, d.h. inwieweit Merkmale der Grundgesamtheit auch für die Stichprobe zutreffen bzw. an der Stichprobe gewonnene Daten auf die Grundgesamtheit übertragen werden können. Beim Vergleich des Patientenkollektivs mit den Daten des Robert Koch-Instituts von 2008 war festzustellen, dass dies tendenziell den Erwartungen entsprach. Allerdings war in der eigenen Studie der Anteil der weiblichen Patienten mit 55,6 % größer als durch das Robert Koch-Institut und Hübel et al. beschrieben. Diese sprachen von einem leichten Überwiegen der Inzidenz für Männer in der Gesamtbevölkerung (Hübel et al. 2005, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008).

Bei den Subtypen war mit 60 % ein Überwiegen des nodulär-sklerosierenden Subtyps feststellbar, dies entspricht den bekannten Literaturdaten (Hübel et al. 2005, Behringer et al. 2006, Heinz 2006, Rank et al. 2008, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008, German Hodgkin Study Group 2010).

In Bezug auf die Altersverteilung der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung konnte in dieser Stichprobe nur der erste Häufigkeitsgipfel im jungen Erwachsenenalter, nicht jedoch der erwartete zweite im höheren Erwachsenenalter, festgestellt werden. Der Hauptanteil der Erkrankungen fand sich im Bereich zwischen 20 und 50 Jahren. Dies ähnelt der in der Literatur beschriebenen Verteilung.

Die genannten Unterschiede zwischen Stichprobe und der Grundgesamtheit sind am ehesten durch Verschiebungen aufgrund der Einschlusskriterien zu erklären. So wurde

festgestellt, dass deutlich mehr Männer als Frauen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (89 Männer, 58 Frauen). Zudem war der Altersdurchschnitt der ausgeschlossenen Patienten über 10 Jahre höher als bei den Patienten, die in der Studie betrachtet wurden. Diese ungleiche Verteilung ist vermutlich ein Artefakt.

5.1 Primär- und Zwischenuntersuchungen

Im Rahmen der Primäruntersuchungen ergab sich bei der FDG-PET und der CT eine annähernd gleich große Anzahl befallener Lymphknotenstationen (FDG-PET = 164; CT = 157). Beide Methoden stellten gemeinsam an 111 Lymphknotenstationen Lymphombefall dar. Bei 25 der 54 Patienten wurde durch beide Methoden das gleiche Ann-Arbor-Stadium ermittelt, wodurch die Konkordanz mit 46,3 % gering ausfiel. Bei den verbleibenden 29 Patienten (53,7 %) führten in 16 Fällen (29,6 %) die FDG-PET-Ergebnisse zum Upstaging und in 13 Fällen (24,1 %) zu einem Downstaging.

Zur Beantwortung der Frage nach dem Stellenwert der FDG-PET im Rahmen der Primäruntersuchungen kann diese retrospektive Arbeit nicht beitragen, da aufgrund des fehlenden Goldstandards kein Rückschluss über die Richtigkeit der Ergebnisse gezogen werden konnte. Eine Abschätzung welche der beiden Methoden Ergebnisse mit höherem Stellenwert für die Planung der weiteren Therapie und damit Grundlage für eine Therapieentscheidung liefert, war aufgrund dieser Studie ebenfalls nicht möglich. Vorausgegangene Studien präsentierten bezüglich dieser Fragestellung unterschiedliche Ergebnisse.

Beim Vergleich der FDG-PET mit konventionellen Stagingtechniken bei den Primäruntersuchungen zeigten Hueltenschmidt et al. in ihrer retrospektiven Studie eine Testgenauigkeit von 96 % für die FDG-PET und 56 % für die konventionellen Stagingtechniken. Bei 15 (60 %) der 25 Patienten kamen beide Methoden zu konkordanten Ann-Arbor-Stadien, bei drei Patienten (12 %) führte die FDG-PET zum Upstaging und bei sieben Patienten (28 %) zu einem Downstaging. Zusammenfassend stellten Hueltenschmidt et al. fest, dass die FDG-PET mit einer hohen Genauigkeit das Ann-Arbor-Stadium bestimmen kann und waren deshalb der Meinung, dass sie routinemäßig beim Staging eingesetzt werden sollte (Hueltenschmidt et al. 2001).

Ebenso sprachen Partridge et al. der FDG-PET im Rahmen der Primäruntersuchungen beim Hodgkin-Lymphom einen höheren Stellenwert gegenüber der CT zu. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die FDG-PET eine wertvolle Untersuchungsmethode ist, während die CT Manifestationen in normal großen Lymphknoten und im extralymphatischen Gewebe nicht verlässlich evaluieren kann. Partridge et al. stellten in ihrer retrospektiven Studie fest, dass bei 21 (47,7 %) von 44 betrachteten Hodgkin-Lymphom-Patienten das Stadium aufgrund der PET-Ergebnisse verändert werden musste. 18 Patienten (40,9 %) hatten aufgrund zusätzlicher Befunde in der FDG-PET ein höheres Stadium (Upstaging). Hiervon neun aufgrund einer FDG-Anreicherung in der Milz oder dem extralymphatischen Gewebe. Bei den restlichen drei Patienten (6,8 %) führten die FDG-PET-Ergebnisse zu einem niedrigeren Stadium (Downstaging), da keine FDG-Anreicherung an CT-positiven Stellen festgestellt werden konnte. Ebenso wurde in der Studie von Partridge et al. aufgrund der FDG-PET-Ergebnisse bei elf (25 %) der 44 betrachteten Patienten eine Therapiemodifikation durchgeführt. Somit erhielten zehn der 18 Patienten mit Upstaging eine Intensivierung der Therapie und einer von den drei Patienten mit Downstaging eine Reduktion der Therapie (Partridge et al. 2000).

Weihrauch et al. konstatierten in ihrer Studie, dass die FDG-PET zwar zusätzliche Informationen zur konventionellen Bildgebung beiträgt, aber aufgrund ihrer Fehlerquote nicht in der Lage ist, die CT im Rahmen der Primäruntersuchungen beim Hodgkin-Lymphom zu ersetzen (Weihrauch et al. 2001). Sie verglichen in ihrer prospektiven Studie die FDG-PET und die CT im Rahmen des Primärstaging bei 22 neu diagnostizierten Hodgkin-Lymphom-Patienten. Da es unmöglich war alle angezeigten Befunde histologisch zu verifizieren, gab es keinen wirklichen Goldstandard mit dem die bildgebenden Verfahren verglichen werden konnten. Somit verwendeten auch Weihrauch et al. in ihrer Studie einen konstruierten Goldstandard, aus der Summe der Ergebnisse aller Stagingtechniken und dem sich anschließenden Verlauf ein bis zwei Monate nach Therapieende. Analog der Studie von Partridge et al. fanden in dieser Studie ebenfalls Therapiemodifikationen aufgrund der PET-Ergebnisse statt. Bei CT-positiven Befunden, die in der PET keine FDG-Anreicherung zeigten, musste jedoch zuerst eine Biopsie mit dem histologischen Nachweis der Tumorfreiheit vorliegen, bevor ein Downstaging erfolgte. Grund dafür war, dass es sich bei der FDG-PET um ein

experimentelles Verfahren handelte, dessen Güte anhand der Studie geprüft werden sollte und somit kein Patient der Gefahr einer Untertherapie ausgesetzt wurde. Bei den 22 betrachteten Patienten erfolgten keine Downstagings, jedoch vier Upstagings (18,2 %) aufgrund der FDG-PET-Ergebnisse. Nur bei einem Patient wurde daraufhin eine Therapiemodifikation durchgeführt.

Weihrauch et al. ermittelten in ihrer Studie für die FDG-PET eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 100 % und für die CT eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 100 %. Die Daten zeigten, dass die FDG-PET eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose des Befalls durch ein Hodgkin-Lymphom besitzt und sie das Potential hat, die Ergebnisse der konventionellen Untersuchungstechniken beim Primärstaging zu verbessern. Zusammenfassend äußerten Weihrauch et al., dass die FDG-PET zusätzliche Läsionen bei neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom entdecken kann. In einigen Fällen zeigte sie jedoch keinen Befall von Tumorkläsionen, die sich im CT positiv darstellten. Somit ist es ihr nicht möglich, die CT zu ersetzen. Hieraus leiteten sie die Forderung ab, dass PET-negative Befunde bei gleichzeitiger Positivität im CT histologisch untersucht werden sollten, bevor ein Downstaging und eine eventuelle Reduktion der Therapie erfolgt (Weihrauch et al. 2001).

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch Naumann et al. in ihrer prospektiven Studie mit 88 Hodgkin-Lymphom-Patienten. Sie waren der Meinung, dass die FDG-PET eine relevante nichtinvasive Methode ist, um das konventionelle Staging zu ergänzen. Naumann et al. sprachen sich jedoch dafür aus, dass aufgrund falsch negativer FDG-PET-Ergebnisse an CT-positiven Stellen die FDG-PET nicht als Ersatz, sondern in Kombination mit der CT in der klinischen Routine des Primärstagings bei Hodgkin-Lymphom-Patienten zu verwenden ist (Naumann et al. 2004). In ihrer Studie waren bei 70 von 88 Patienten (79,5 %) die Ergebnisse von PET und CT konkordant, bei den restlichen 18 Patienten (20,5 %) traten nicht konkordante Befunde auf und führten somit zur Veränderung des Ann-Arbor-Stadiums. Bei elf Patienten (12,5 %) führten die Ergebnisse der FDG-PET zum Upstaging und bei sieben Patienten (8,0 %) zum Downstaging. Allerdings erfolgte in dieser Studie keine Therapiemodifikation aufgrund der PET-Ergebnisse, wie in den Studien von Partridge et al. und Weihrauch et al. (Naumann et al. 2004).

Jerusalem et al. stellten in ihrer Studie fest, dass die FDG-PET im Gegensatz zu konventionellen Methoden zusätzliche Manifestationen erkennt und stärker in der Lage ist, die Abwesenheit von Manifestationen an Stellen zu identifizieren an denen konventionelle Verfahren diese vermuten. In ihrer prospektiven Studie mit 33 Hodgkin-Lymphom-Patienten führten die FDG-PET-Ergebnisse in drei Fällen (9,1 %) zu einem Upstaging und in vier Fällen (12,1 %) zu einem Downstaging. Es erfolgte in dieser Studie ebenfalls keine Therapiemodifikation aufgrund der FDG-PET-Ergebnisse. Jerusalem et al. bescheinigten der FDG-PET eine Sensitivität von bis zu 91 % im Thoraxbereich bei der Identifizierung pathologischer Lymphknoten. Auch in dieser Studie kam ein konstruierter Goldstandard zur Anwendung (Jerusalem et al. 2001).

In Zusammenschau mehrerer Untersuchungen kamen Burton et al. und Erturk et al. zu dem Ergebnis, dass durch die FDG-PET die Genauigkeit der Primäruntersuchungen erhöht wird, da sie im Gegensatz zu konventionellen Methoden in der Lage ist, einen Krankheitsbefall auch in Strukturen zu erkennen, die keine morphologischen Auffälligkeiten aufweisen (Burton et al. 2004, Erturk et al. 2007).

Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen der angesprochenen Studien ist festzustellen, dass in der eigenen Studie die geringste Konkordanz in Bezug auf das Ann-Arbor-Stadium festgestellt werden konnte. Inwieweit die FDG-PET der CT im Rahmen der Primäruntersuchungen überlegen ist, lässt sich anhand der Daten nicht klären. Trotz der hohen Varianz der Ergebnisse der dargestellten Untersuchungen kann festgehalten werden, dass der FDG-PET eine höhere diagnostische Güte zugesprochen, aber trotzdem zumeist die Kombination beider Methoden für die klinische Praxis empfohlen wird. Die FDG-PET kann die Ergebnisse beim Primärstaging verbessern, sie ist aber nicht in der Lage die CT zu ersetzen.

Im Rahmen der Zwischenuntersuchungen reduzierte sich die Anzahl der Lymphknotenstationen, die von beiden Untersuchungsmethoden gleichzeitig als befallen gewertet wurden weiter. In Folge dessen sank die Konkordanz in Bezug auf das Ann-Arbor-Stadium unter 30 %. Somit wurde nur bei zehn von den 35 betrachteten Patienten durch beide Untersuchungsmethoden das gleiche Ann-Arbor-Stadium ermittelt. Im Gegensatz zur CT wurden durch die FDG-PET, bei den Zwischenuntersuchungen weniger Lymphknotenstationen als befallen gewertet, was

niedrigeren Stadien nach Ann-Arbor entspricht. Die Ergebnisse der FDG-PET führten bei 15 (42,9 %) von 35 betrachteten Patienten zu einem Downstaging. Dies kann ein erstes Indiz dafür sein, dass die funktionelle FDG-PET schon zu diesem Zeitpunkt in der Lage war das Therapieansprechen zu erkennen, während die CT noch keine morphologischen Veränderungen feststellte. Diese These wird unter anderem durch Hutchings et al., MacManus et al. sowie Brepoels und Stroobants gestützt, die der FDG-PET im Gegensatz zur CT im Rahmen der Zwischenuntersuchungen einen hohen Stellenwert bei der Beurteilung des Therapieansprechens und der Vorhersage des progressionsfreien Überlebens einräumen (Hutchings et al. 2005, MacManus et al. 2007, Brepoels und Stroobants 2008).

Hutchings et al. prüften in ihrer Studie mit 85 Hodgkin-Lymphom-Patienten den Stellenwert der FDG-PET in der Vorhersage des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, nach zwei oder drei Zyklen einer Chemotherapie. Von den 85 PET-positiven Patienten bei der Primäruntersuchung, zeigten nach zwei oder drei Zyklen einer Chemotherapie 63 Patienten keine FDG-Anreicherung mehr, neun Patienten eine minimale Restanreicherung und 13 Patienten pathologische FDG-Anreicherungen. Es rezidierten von den 85 Patienten drei ohne FDG-Anreicherung, ein Patient mit minimaler Restanreicherung und neun Patienten mit pathologischen FDG-Anreicherungen in der PET-Untersuchung. Alle Patienten mit fortgeschrittenen Stadien und positiven FDG-PET-Ergebnis rezidierten innerhalb von zwei Jahren. Eine Zwischenuntersuchung mittels FDG-PET ist somit, laut der Studie von Hutchings et al., ein genaues und unabhängiges Instrument zur Vorhersage des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Hodgkin-Lymphom-Patienten. Ebenso hat eine positive FDG-Anreicherung einen hohen prädiktiven Wert zur Vorhersage eines Rezidivs bei fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin-Lymphoms. Die meisten Patienten mit negativer FDG-PET oder minimaler Restanreicherung überlebten das Follow up (Median = 3,3 Jahre) ohne Rezidiv, während die Mehrheit der Patienten mit FDG-Anreicherung ein Rezidiv erlitten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für PET-negative Patienten (inklusive der Patienten mit minimaler Restanreicherung) ergab 91,5 %, im Vergleich zu 38,5 % für Patienten mit pathologischer FDG-Anreicherung in der PET. Überlebensanalysen ergaben hohe signifikante Zusammenhänge von FDG-PET und progressionsfreiem Überleben ($p < 0,0001$) und dem Gesamtüberleben ($p < 0,03$) im

Rahmen der Zwischenuntersuchungen. Zusammenfassend bietet die im Rahmen der Zwischenuntersuchungen durchgeführte FDG-PET laut Hutchings et al. eine reliable Methode für ein frühes Vorhersagen einer langanhaltenden Remission und eines progressionsfreien Überlebens bei Hodgkin-Lymphom-Patienten. Ebenfalls ermöglicht sie in Kombination mit dem Stadium, Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv als potentielle Kandidaten zur Therapieintensivierung zu identifizieren (Hutchings et al. 2005).

In einer anderen Studie kamen Hutchings et al. zu dem Ergebnis, dass die FDG-PET ein gutes Instrument zur Planung risikoangepasster Therapien ist und sie so früh wie möglich im Therapieverlauf eingesetzt werden sollte (Hutchings et al. 2006). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Brepoels und Stroobants in ihrer Studie. Sie stellten fest, dass die FDG-PET nach zwei Zyklen ABVD ein starker prognostischer Faktor ist, um das Therapieansprechen vorherzusagen und sie ermöglicht in ausreichendem Maße das Design von klinischen Studien bezüglich risikoadaptierter Behandlungsstrategien zu beurteilen (Brepoels und Stroobants 2008).

In diesem Sinne wird aktuell durch die German Hodgkin Study Group (GHSg) in den Studienprotokollen HD 16 und HD 18 der Stellenwert der FDG-PET für die Zwischenuntersuchungen überprüft. Ziel ist es zu bestimmen, ob die FDG-PET in der Lage ist, ein frühes Ansprechen auf die Therapie darzustellen, somit eine Individualisierung der folgenden Behandlung ermöglicht und dadurch wiederum die Toxizität durch unnötige Therapien verringert werden kann (German Hodgkin Study Group 2009).

Aufgrund des fehlenden Goldstandards für Primär- und Zwischenuntersuchungen konnte in dieser Studie keine Aussage über die letztendliche Güte der Ergebnisse getroffen werden, so dass die Betrachtung der Ergebnisse dieser Untersuchungen zweitrangig in Bezug auf die Hauptfragestellung dieser Arbeit wird. Tendenziell lassen die Ergebnisse der Zwischenuntersuchungen ein früheres Ansprechen der FDG-PET auf die durchgeführten Therapien vermuten, während Therapieerfolge in der CT erst zu einem späteren Zeitpunkt sichtbar werden. Dieser Unterschied findet vermutlich in den andersartigen Funktionsweisen der beiden Methoden seinen Ursprung.

5.2 Abschlussuntersuchungen

Konnte im Rahmen der Auswertung der Zwischenuntersuchungen nur vermutet werden, dass die FDG-PET früher den Therapieerfolg darstellt bzw. exaktere Ergebnisse liefert, so kann dies für die Abschlussuntersuchungen bewiesen werden. Im Gegensatz zur CT, wurden durch die FDG-PET deutlich weniger Lymphknotenstationen als befallen gewertet. Durch die FDG-PET kam es im Vergleich zur CT im Rahmen der Abschlussuntersuchungen in über 50 % der Fälle zu einem Downstaging der Ann-Arbor Stadien.

Auch beim Vergleich der ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten sowie der Testgenauigkeit zeigte sich klar der Vorteil der FDG-PET gegenüber der CT. So erreichte die CT mit 92,9 % eine hohe Sensitivität, die geringe Spezifität von 10,0 % relativiert das Gesamtergebnis ebenso wie die Testgenauigkeit mit 31,5 % deutlich.

Durch Guay et al. wurden im Rahmen der Abschlussuntersuchungen bei Hodgkin-Lymphom-Patienten für die CT Werte von 83 % für die Sensitivität, 40 % für die Spezifität und 56 % für die Testgenauigkeit, durch Mikosch et al. Werte von 88 % für die Sensitivität, 35 % für die Spezifität und 56 % für die Testgenauigkeit und durch Bucerius et al. Werte von 91 % für die Sensitivität, 38 % für die Spezifität und 55 % für die Testgenauigkeit ermittelt (Guay et al. 2003, Mikosch et al. 2003, Bucerius et al. 2006). Dies entspricht in etwa dem Wert der Sensitivität der CT dieser Studie. Die ermittelte Spezifität der CT von 10,0 % ist aber deutlich geringer als in den Vergleichsstudien.

Die in dieser Studie im Rahmen der Abschlussuntersuchungen ermittelten FDG-PET-Ergebnisse spiegeln ebenso nur in Teilen die Ergebnisse aktuell vorliegender Studien mit ähnlicher Vorgehensweise wieder. Zwar ordnet sich die ermittelte Sensitivität von 85,7 % in die Datenlage ein, die ermittelte Spezifität mit 65,0 % ist jedoch deutlich geringer. Für die Spezifität der FDG-PET sind Werte im Bereich von 81 % bis 97 % zu finden (Dittmann et al. 2001, Guay et al. 2003, Mikosch et al. 2003, Bucerius et al. 2006). Der relativ geringe Wert für die Spezifität der FDG-PET in dieser Arbeit, ist wie bei der CT, am ehesten dadurch bedingt, dass die Ergebnisse, die für eine partielle Remission sprachen, als falsch positiv gewertet wurden und nicht als richtig negativ, wenn es im Verlauf zu einer kompletten Remission kam. Diese Vorgehensweise betraf bei der FDG-PET elf von 14 falsch positiven Ergebnissen. Diese elf Fälle mit einer

Reduktion der Tumoraktivität (partielle Remission) in der FDG-PET entwickelten im Verlauf eine komplette Remission, so dass die FDG-PET die richtige Tendenz anzeigte. Neben der Spezifität, waren auch der positive und negative Vorhersagewert sowie die Testgenauigkeit der FDG-PET (65,0 % / 46,2 % / 92,9 % / 70,4 %) im Vergleich zur CT (10,0 % / 26,5 % / 80,0 % / 31,5 %) deutlich besser. Das heißt die FDG-PET ist in einem stärkeren Maße dazu geeignet, das Vorliegen bzw. das Nichtvorliegen von Lymphommanifestationen nach Abschluss der Therapie, zu bestimmen. Im Gegensatz zur CT kann durch sie stoffwechselaktives Resttumorgewebe und nicht pathologisch aktives nekrotisches oder fibrotisches Gewebe unterschieden werden. Zu diesem Ergebnis kamen auch Mikosch et al., Guay et al. und Specht (Mikosch et al. 2003, Guay et al. 2003, Specht 2007).

Der positive Vorhersagewert der FDG-PET lag mit 46,2 % deutlich niedriger als in anderen Studien. Die durch Juweid in seiner Metaanalyse betrachteten Studien zeigten bis auf wenige Ausnahmen positive Vorhersagewerte von über 60 % (Juweid 2008). Dieser niedrige positive Vorhersagewert der FDG-PET in der eigenen Studie, kam ebenso wie der niedrige Wert für die Spezifität durch die hohe Anzahl falsch positiver Ergebnisse zustande.

Auffallend ist der mit 92,9 % sehr gute negative Vorhersagewert der FDG-PET, welcher durch viele andere Studien bestätigt wird (Hueltenschmidt et al. 2001, Weihrauch et al. 2001, Reske und Kotzerke 2001, Guay et al. 2003, Kobe et al. 2008, Juweid 2008).

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben nach positiver bzw. negativer FDG-PET konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Prognose und beobachteten Verlauf festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wiesen Prognose und Verlauf bei der CT keinen statistisch signifikanten Zusammenhang auf und erschienen eher zufällig (FDG-PET: $p = 0,005$; CT: $p = 0,88$).

Die Ergebnisse der FDG-PET und der CT für das rezidivfreie Überleben halten einem Vergleich mit denen ähnlicher Untersuchungen stand. So wurden in einer Studie von De Wit et al. für eine Stichprobe von 37 Patienten Werte von $p = 0,001$ für die FDG-PET und $p = 0,733$ für die CT festgestellt (De Wit et al. 2001). Somit erlangte im Rahmen der Abschlussuntersuchungen die FDG-PET eine höhere Güte als die CT für die Prognose des Verlaufs.

Bereits Weihrauch et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den diagnostischen und prognostischen Wert der FDG-PET bei 28 Hodgkin-Lymphom-Patienten mit residuellen mediastinalem Tumor nach vollendeter Therapie. Sie beobachteten, dass sich im ersten Jahr des Beobachtungszeitraumes 95 % aller FDG-PET-negativen Patienten und nur 40 % der FDG-PET-positiven Patienten in Remission befanden. Der positive Vorhersagewert der FDG-PET für ein Rezidiv betrug somit 60 % und der negative Vorhersagewert 95 %. Somit war bei Patienten mit negativen FDG-PET-Ergebnis ein Progress oder ein Rezidiv innerhalb des ersten Jahres oder später unwahrscheinlich. Bei einer positiven FDG-PET-Untersuchung bestand dagegen ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidiv, so dass diese Patienten im Verlauf engmaschig kontrolliert werden müssen (Weihrauch et al. 2001).

Auch Advani et al. konnten 2007 in ihrer Untersuchung an 81 Patienten statistisch signifikant nachweisen, dass ein negatives FDG-PET-Ergebnis in 96 % der Fälle ein rezidivfreies Überleben von vier Jahren nach sich zieht (Advani et al. 2007).

Die Gesamtheit der Ergebnisse macht die FDG-PET, bei der Untersuchung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Therapieende zu einer verlässlichen Methode bei der Feststellung noch vorhandener Resttumoren bzw. möglicher Rezidive. So attestierten auch Stumpe et al., Mainolfi et al., Jerusalem et al. sowie Altamirano et al. der FDG-PET einen hohen Stellenwert bei der Abklärung residualer Raumforderungen und stellten eine höhere Spezifität im Vergleich zur CT fest (Stumpe et al. 1998, Mainolfi et al. 1998, Jerusalem et al. 2003, Altamirano et al. 2008).

Von gleicher, wenn nicht größerer Bedeutung ist die Verlässlichkeit mit der die FDG-PET während des Therapieverlaufs, ein Ansprechen auf die Therapie bzw. eine komplette Remission festzustellen vermag. Um diese Fragestellung zu beleuchten, betrachteten Kobe et al. die 817 Hodgkin-Lymphom-Patienten der HD 15-Studie. Bei 311 dieser Patienten wurde nach Beendigung der BEACOPP-Chemotherapie in der CT ein Resttumor mit einem Durchmesser $\geq 2,5$ cm festgestellt. Dieser Resttumor zeigte in der PET-Untersuchung bei 66 der 311 Patienten eine FDG-Anreicherung, bei 245 nicht. Abhängig von dem FDG-PET-Ergebnis erfolgte die Radiatio bei Patienten mit FDG-Anreicherung im Bereich des Resttumors, während die Patienten ohne FDG-anreichernden Resttumor keine Bestrahlung erhielten sondern im Verlauf beobachtet wurden. Kobe et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass aufgrund des hohen

negativen Vorhersagewertes der FDG-PET von 94 %, bei Verzicht auf eine Bestrahlung nach negativem FDG-PET-Befund das rezidivfreie Überleben nicht negativ beeinträchtigt wurde (Kobe et al. 2008). Somit hat die FDG-PET nicht nur prognostischen Wert, sondern spielt auch eine große Rolle für die Therapieentscheidung.

Ausgehend von den Ergebnissen der eigenen und der anderen erwähnten Studien ist eine alleinige CT-Untersuchung am Therapieende nicht sinnvoll, da die CT als Abschlussuntersuchung mit einer Spezifität von 10 % keinen Erkenntnisgewinn verspricht. Die Ergebnisse der CT sind aufgrund der geringen Spezifität eher irreführend und könnten zu einer eventuellen Übertherapie der Hodgkin-Lymphom-Patienten führen. Die im Rahmen der Abschlussuntersuchungen ermittelten Ergebnisse der FDG-PET waren zwar deutlich besser als die der CT, allerdings führte auch die FDG-PET zu vor allem falsch positiven Ergebnissen, die zu einem späteren Zeitpunkt noch intensiver diskutiert werden.

¹⁸F-FDG ist kein spezifischer Tracer für Hodgkin-Lymphome und kann so zum Beispiel bei Entzündungen oder anderen Tumorerkrankungen zu falsch positiven Ergebnissen führen. Darüber hinaus können auch Fehler bei der Beurteilung einer FDG-PET-Untersuchung, vor allem durch Missinterpretation einer FDG-Anreicherung oder deren anatomischen Zuordnung entstehen. Die Kombination funktioneller und morphologischer Bildgebung in Form der PET/CT ermöglicht eventuell die Vermeidung von weiteren belastenden Untersuchungen aufgrund von Fehlinterpretationen.

So stellt sich die Frage, ob nicht der FDG-PET/CT gegenüber den Einzeluntersuchungen der Vorzug gegeben werden sollte. Es war im Rahmen dieser Studie nicht möglich, den eventuellen Vorteil oder Nachteil der Kombination gegenüber den Einzeluntersuchungen zu beurteilen. In der Literatur beschriebene Vorteile der FDG-PET/CT gegenüber den Einzeluntersuchungen sind höhere Genauigkeit bezüglich Lokalisation und Charakterisierung von Läsionen, kürzere Untersuchungszeiten, weniger Strahlenbelastung und eine schnellere zielführende Diagnostik (Bockisch et al. 2006, Boellaard et al. 2009).

Freudenberg et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die FDG-PET/CT-Untersuchung deutlich bessere Ergebnisse erzielte als die CT und aufgrund der exakten anatomischen

Lokalisation zusätzliche Vorteile gegenüber der FDG-PET besitzt. Sie untersuchten daher in ihrer retrospektiven Studie 27 Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten posttherapeutisch und kamen zu dem Ergebnis, dass die FDG-PET/CT verglichen mit der CT die Sensitivität und Spezifität im Re-Staging von Lymphomen signifikant ($p = 0,002$) verbessert. Die festgestellten Vorteile gegenüber der singulären FDG-PET konnten nicht statistisch signifikant abgesichert werden. Zusammenfassend waren Freudenberg et al. der Meinung, dass die FDG-PET/CT den Einzeluntersuchungen im Rahmen des Re-Stagings bei Lymphomen überlegen ist (Freudenberg et al. 2004).

Auch Schaefer et al. bescheinigten der FDG-PET/CT in ihrer Studie mit 66 Hodgkin-Lymphom-Patienten nach Erstlinientherapie einen Vorteil gegenüber den Einzeluntersuchungen. Sie ermittelten in ihrer Studie für die FDG-PET/CT eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 91 %, einen negativen Vorhersagewert von 100 % und einen positiven Vorhersagewert von 85 %. Zusammenfassend äußerten sie, dass die FDG-PET/CT helfen kann persistierenden oder rezidivierenden Hodgkin-Lymphom-Befall auszuschließen, aber aufgrund falsch positiver Ergebnisse und hoher Toxizität von Salvage-Chemotherapien, nicht auf eine bioptische Untersuchung positiver Befunde verzichtet werden sollte (Schaefer et al. 2007).

5.3 Zeitabstand zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung

Aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs bzw. des Nichtauftretens benötigter Werte konnte der Einfluss des zeitlichen Abstandes zwischen Therapieende und FDG-PET-Untersuchung auf die Qualität der Ergebnisse nicht beantwortet werden.

Die Ergebnisse sprachen nicht dafür, dass FDG-PET-Untersuchungen, die einen Abstand ≤ 14 Tage zum Ende einer Chemotherapie bzw. einen Abstand ≤ 30 Tage zum Ende einer Strahlentherapie besitzen falsch waren. Die Durchführung der Untersuchung in einem kürzeren Zeitraum als 14 bzw. 30 Tage nach Ende einer Chemo- bzw. Strahlentherapie blieb die Ausnahme, so dass nicht genug Fälle betrachtet werden konnten. Guay et al. zeigten, dass in Folge einer zu kurzen Zeitspanne zwischen Therapieende und Staging falsch negative Ergebnisse gehäuft auftraten (Guay et al. 2003).

Dies konnte in der eigenen Studie nicht bestätigt werden, denn die beiden falsch negativen Ergebnisse traten bei Untersuchungen auf, die 19 Tage nach Beendigung einer Chemotherapie und 90 Tage nach Strahlentherapieende stattfanden.

5.4 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung konnte bei sehr geringer Fallzahl (n = 21) kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter BSG und dem Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden. Die Stichprobe war nicht repräsentativ. Der Trend, welcher bereits in einer Studie von De Wit et al. beobachtet wurde, zeigte sich erneut und sollte als Ausgangspunkt für weitere prospektive Untersuchungen dienen (De Wit et al. 2001).

5.5 Häufigkeit von Sekundärneoplasien

Nach Abschluss der kurativen Therapie kam es bei sechs Patienten, d.h. 6,7 % der Stichprobe zu Sekundärneoplasien. Hierbei handelte es sich ausschließlich um hämatologische Neoplasien wie NHL, MDS oder AML, die in der Literatur bereits Erwähnung finden (Diehl 2002, Josting et al. 2003, Behringer et al. 2004, Travis 2004, Hübel et al. 2005, Rank et al. 2008). Aufgrund der Unterschiede in den einzelnen Verlaufszeiträumen konnte diese Inzidenz aber nicht mit einem Zeitraum versehen werden und eignete sich somit nicht für einen Vergleich mit anderen Studien. Die Beobachtung dieser Häufung, der auch in der Literatur erwähnten Krankheitsbilder, bekräftigt jedoch die Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Sekundärneoplasien und dem Hodgkin-Lymphom bzw. seiner Therapie besteht. Die Daten ließen keinen Zusammenhang mit einer bestimmten Art der Therapie erkennen.

5.6 Falsch positive und falsch negative Befunde

In der eigenen Studie traten 14 falsch positive und zwei falsch negative FDG-PET-Befunde auf. Die Thematik falsch positiver FDG-PET-Befunde ist in der Literatur gut beschrieben. So äußern zum Beispiel Weihrauch et al. das falsch positive FDG-Anreicherungen in der PET-Untersuchung bei Hodgkin-Lymphom-Patienten ein großes Problem darstellen (Weihrauch et al. 2001).

Da 18-F-FDG keine tumorspezifische Substanz ist, können neben den bekannten physiologischen FDG-Anreicherungen im Gehirn, Myokard, Thymus, lymphatischen Gewebe, Speicheldrüsen, Leber, Milz, Magen-Darm-Trakt, Urogenitalsystem, Knochenmark, Skelettmuskulatur und braunem Fettgewebe auch sogenannte pathologische FDG-Anreicherungen auftreten. Tumorerkrankungen führen zu malignen pathologischen FDG-Anreicherungen, die meist nicht von benignen pathologischen FDG-Anreicherungen zu unterscheiden sind, was leicht zu Fehlinterpretationen führen kann. Typische benigne pathologische FDG-Anreicherungen sind zum Beispiel Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen oder Frakturen, degenerative Veränderungen, entzündliche Prozesse, benigne Neoplasien, Hyperplasien und Veränderungen im Knochenmark und der Milz nach G-CSF-Therapie. Die Qualität der FDG-PET-Untersuchung kann durch physiologische Veränderungen wie zum Beispiel Bewegungsartefakte, Hyperglykämie oder Anreicherung von FDG in der Muskulatur und im braunen Fettgewebe limitiert sein (Schelbert et al. 1998, Kazama et al. 2005, Erturk et al. 2007, Krause et al. 2007, Boellaard et al. 2009).

In dieser retrospektiven Studie wurden die auffälligen Befunde nicht histologisch verifiziert. Deshalb war eine detaillierte Angabe der Gründe für falsch positive Befunde im Nachhinein nicht möglich.

Kazama et al. äußerten in ihrer Studie, dass es zu falsch positiven FDG-Anreicherungen entzündlicher Genese, bei Zustand nach Chemo- oder Strahlentherapie und konsekutiv erhöhten Infektionsrisiko aufgrund der Knochenmarksuppression, kommen kann. Ebenso besteht die Möglichkeit entzündlicher Veränderungen die durch Medikamententoxizität (z.B. Bleomycin) oder Strahlenwirkung induziert wurden. So sind zum Beispiel Veränderungen des Lungengewebes im Sinne einer Pneumonitis, die mit einer erhöhten FDG-Anreicherung einhergehen, beschrieben wurden, die zu falsch positiven Ergebnissen führen könnten (Kazama et al. 2005). Bei jüngeren Patienten

sollte die Möglichkeit einer posttherapeutischen Thymushyperplasie beachtet werden, die zu falsch positiven Ergebnissen führen kann (Weihrauch et al. 2001, Kazama et al. 2005). Hutchings et al. vermuteten, dass ein Grund für die falsch positiven Ergebnisse ist, dass ein großer Anteil der Tumormasse beim Hodgkin-Lymphom von Entzündungszellen gebildet wird, die ebenso FDG anreichern. So dass obwohl die Tumorzellen beseitigt sind, weiterhin milde FDG-Anreicherungen auftreten können (Hutchings et al. 2005).

Falsch negative Befunde traten in der eigenen Studie seltener auf als falsch positive Befunde. Sie können zum Beispiel bei sehr kleinen Tumoren, unzureichender FDG-Avidität, vermehrter Bewegung, hohem Blutzuckerspiegel oder Befunden in Bezirken hoher physiologischer FDG-Anreicherung auftreten.

5.7 Kritische Bewertung

Alle zur Beantwortung der Fragestellungen herangezogenen Daten, wurden retrospektiv aus Befunden der klinischen Routine erhoben, wodurch Details oft nicht vollständig dokumentiert wurden. Dies stellt eine Einschränkung in der Qualität der Ergebnisse dar. Bei der Anwendung der Ausschlusskriterien wurden mehr Männer ausgeschlossen, was die Repräsentativität der Stichprobe beeinflusst haben könnte.

Im Rahmen des Vergleichs der Untersuchungsmethoden musste entschieden werden, welchen Charakter das Ergebnis einer partiellen Remission besitzt. Sie kann als unvollständige Heilung (noch krank) oder als noch nicht abgeschlossene Heilung (Heilung wird ohne weitere Therapie eintreten) verstanden werden. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei diesem Ergebnis von einer unvollständigen Heilung ausgegangen, da sowohl Lymphome als auch FDG-Anreicherungen nachweisbar waren und somit keine komplette Remission prognostiziert werden konnte. Dieses Vorgehen hatte natürlich weitreichende Folgen für die Ergebnisse. Wäre auf andere Weise vorgegangen worden, so wäre die Anzahl der richtig negativen Ergebnisse höher und die der falsch positiven niedriger. Ebenso wäre es zu einer Veränderung der Gütekriterien gekommen, wie in den beiden folgenden Tabellen zu sehen ist.

Wird bei der alternativen Auswertung, bei dem Ergebnis einer partiellen Remission von einer vollständigen Heilung ausgegangen und somit eine komplette Remission

prognostiziert treten erwartungsgemäß die größten Veränderungen bei der Spezifität, dem positiven Vorhersagewert sowie der Testgenauigkeit auf. Auch wenn deutliche Verbesserungen in den Ergebnissen der Gütekriterien auftreten, erreicht die FDG-PET weiterhin überall höhere Ergebnisse als die CT und ist somit auch bei der alternativen Auswertungsvariante der CT deutlich überlegen.

Ebenso nähern sich insgesamt die Ergebnisse der FDG-PET bei der alternativen Auswertung, den beschriebenen Ergebnissen anderer Studien stärker an.

Tabelle 5-1: Bisherige und alternative Auswertung der FDG-PET

FDG-PET	Bisherige Auswertung	Alternative Auswertung
Sensitivität	85,7 %	85,7 %
Spezifität	65,0 %	92,5 %
positiver Vorhersagewert	46,2 %	80,0 %
negativer Vorhersagewert	92,9 %	94,9 %
Testgenauigkeit	70,4 %	90,7 %

Tabelle 5-2: Bisherige und alternative Auswertung der CT

CT	Bisherige Auswertung	Alternative Auswertung
Sensitivität	92,9 %	78,6 %
Spezifität	10,0 %	75,0 %
positiver Vorhersagewert	26,5 %	52,4 %
negativer Vorhersagewert	80,0 %	90,9 %
Testgenauigkeit	31,5 %	75,9 %

In dieser retrospektiven Studie wurde mit der CT zur Vermeidung erhöhter Strahlenbelastung nie der gesamte Körper untersucht. Es wurden im Gegensatz zur FDG-PET nur die befallenen und somit weniger Lymphknotenregionen mittels CT untersucht. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Untersuchungen ein und kann zu Verschiebungen der Ergebnisse führen.

Alle Ergebnisse der FDG-PET-Untersuchungen wurden ausschließlich auf Grundlage einer visuellen Auswertung und nicht unter Zuhilfenahme des SUV ermittelt. Die visuelle Auswertung erschien als adäquat zur Beurteilung eines positiven oder negativen Befundes. Dies könnte eine Fehlerquelle in sich bergen. Allerdings weisen verschiedene Studien darauf hin, dass der SUV-Wert der visuellen Auswertung nicht überlegen ist und somit nicht notwendigerweise erhoben werden muss (Dittmann et al. 2001, Guay et al. 2003, Juweid et al. 2007, Schaefer et al. 2007). Auch Guay et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass das krankheitsfreie Intervall nicht signifikant unterschiedlich ist bei Patienten mit hohen und niedrigen SUV-Werten (Guay et al. 2003). Ebenso kommen Schaefer et al. in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass sich der SUV-Wert von Strukturen mit Hodgkin-Lymphom-Befall nicht von denen mit entzündlicher Reaktion unterscheidet. Sie sind deshalb der Meinung, dass der SUV-Wert nicht sinnvoll anwendbar ist zur Unterscheidung zwischen aktivem Tumorgewebe und entzündlich verändertem Gewebe (Schaefer et al. 2007).

Aufgrund des Fehlens einer definitiven Aussage über den Befall der Stationen, was nur durch eine Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung möglich ist, musste wie in vielen anderen Studien ein Goldstandard auf Grundlage des beobachteten Verlaufs konstruiert werden. Dieser konstruierte Goldstandard enthält nur die Aussage, ob es im Verlauf zu einem Rezidiv kam oder nicht. Ob das Rezidiv dann wirklich durch eine bereits festgestellte oder durch eine bisher unentdeckte Manifestation hervorgerufen wurde, konnte aufgrund der Datenlage nicht beurteilt werden.

5.8 Fazit

Die Ergebnisse der FDG-PET und der CT wiesen für die Primäruntersuchungen eine geringe Konkordanz auf, die sich für die Zwischenuntersuchungen weiter reduzierte. Bei den Zwischenuntersuchungen ließ sich ein Therapieansprechen deutlich besser durch die FDG-PET als durch die CT darstellen. Der Grund hierfür wird in der funktionellen Untersuchungstechnik der FDG-PET gesehen, die in der Lage ist ein Ansprechen auf die Therapie in ihren Ergebnissen wesentlich früher widerzuspiegeln. Das morphologische Kriterium einer Tumorverkleinerung benötigt deutlich mehr Zeit, als die Veränderungen im Glukosemetabolismus des Tumors. Ohne Goldstandard

können die Daten der Primär- und Zwischenuntersuchungen nur als Ausgangspunkt für weitere prospektive Studien gesehen werden, und es müssen die Ergebnisse laufender Studien zum Beispiel der German Hodgkin Study Group abgewartet werden.

Für die Abschlussuntersuchungen ist der Stellenwert der FDG-PET eindeutig höher als der der CT zu bewerten. Insbesondere bei der Bewertung von Resttumoren bzw. als prognostisches Instrument der Rezidivwahrscheinlichkeit zu fungieren, ist die FDG-PET der CT deutlich überlegen. Dies konnte sowohl beim Vergleich der Gütekriterien, als auch durch die Betrachtung des rezidivfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Methode gezeigt werden.

Nach diesen Ergebnissen besitzt die CT als Abschlussuntersuchung nahezu keinen diagnostischen Stellenwert und sollte nie ohne vergleichende FDG-PET-Untersuchung Grundlage für eine Therapiefortführung sein, sondern höchstens als Ausgangspunkt für weitere Verlaufskontrollen dienen. Der hohe Anteil der falsch positiven Ergebnisse und die sich daraus ergebende Spezifität von 10 %, würde unnötige Therapien induzieren und die Toxizität erhöhen, ohne dem Patienten zu helfen.

Eine Kombination der beiden Methoden erscheint aus Kostengründen und zur Reduzierung der Strahlenbelastung nur im Rahmen einer FDG-PET/CT, also in einem Gerät, sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und Gesamtüberlebensraten des Hodgkin-Lymphoms führen zum Versuch der Reduktion therapiebedingter Spätfolgen. Dies ist nur mit einer exakten Einschätzung des Befalls bzw. des erreichten Therapieerfolgs im Rahmen des Re-Stagings möglich.

In dieser Untersuchung sollte der Stellenwert der 18 F-FDG-PET in der Diagnostik und Therapiekontrolle bei Hodgkin-Lymphomen untersucht werden.

Die FDG-PET und die CT wiesen für die Primäruntersuchungen eine geringe Konkordanz auf, die sich für die Zwischen- und Abschlussuntersuchungen weiter reduzierte. Die Ergebnisse liefern einen Hinweis, dass die FDG-PET früher Therapieansprechen im Rahmen der Zwischenuntersuchungen darstellt. Diese Hypothese kann aber nicht statistisch signifikant belegt werden.

Bei den Abschlussuntersuchungen erreichte die FDG-PET sowohl für den positiven und negativen Vorhersagewert, als auch für die Spezifität und die Testgenauigkeit ein deutlich besseres Ergebnis als die CT, lediglich die Sensitivität der FDG-PET stellte sich geringfügig schlechter dar. Patienten mit FDG-Anreicherung haben eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit, als Patienten mit negativem FDG-PET-Befund, während anhand von CT-Untersuchungen keine prognostischen Aussagen getroffen werden konnten. Ein negatives FDG-PET-Ergebnis ist somit ein sicherer Prädiktor für ein progressions- und rezidivfreies Überleben.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine FDG-PET-Untersuchung wesentlich effektiver und aussagekräftiger ist. Sie ist als nichtinvasive funktionelle Methode in der Lage, die Anzahl derjenigen Patienten zu reduzieren, die ansonsten der Gefahr von Spätfolgen durch toxische und zumeist kostenintensive Therapien ausgesetzt würden. Der in dieser Studie ermittelte überraschend geringe Wert der Spezifität der CT spricht nicht dafür, dass eine CT-Untersuchung im Rahmen der Abschlussuntersuchung überhaupt zu empfehlen ist. Diese These wird in weiteren prospektiven Studien überprüft werden müssen. Der Zusammenhang von erhöhter BSG und der Zeit des rezidivfreien Überlebens weist hier einen Trend auf und sollte künftig weiter für prognostische Untersuchungen berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

Advani R, Maeda L, Lavori P, Quon A, Hoppe R, Breslin S, Rosenberg SA, Horning SJ (2007): Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 25(25): 3902-3907

Aleman BMP, Klokman WJ, Mulder I, Bartelink H, van Leeuwen FE (2004): Incidence of cardiovascular disease in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma, treated during adolescence or young adulthood. *Eur J Haematol.* 73(65): 19

Altamirano J, Esparza JR, de la Garza Salazar J, Calvo PS, Vera SR, Chalapud Revelo JR, Estrada G (2008): Staging, response to therapy, and restaging of lymphomas with 18F-FDG PET. *Arch Med Res.* 39(1): 69-77

Behringer K, Breuer K, Reineke T, Sextro M, Nogová L, Diehl V, Engert A (2004): Gonadal dysfunction in female patients treated for Hodgkin's Disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Haematol.* 73(65): 20

Behringer K, Josting A, Rueffer U, Schiller P, Franklin JG, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, Engert A (2004): Secondary malignancies after primary Hodgkin's disease. Analyses of secondary AML/MDS (sAML/MDS), secondary NHL (sNHL), and secondary solid tumors registered and analysed in the database of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Haematol.* 73(65): 19-20

Behringer K, Thomas RK, Pfreundschuh M, Diehl V, Wolf J (2006): Maligne Lymphome. In: *Kompodium Internistische Onkologie – Standards in Diagnostik und Therapie.* Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.), 4. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 69-88

Beutel G, Ganser A (2000): *Kursbuch Hämatologie.* 3., völlig neubearbeitete Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 75-79

Bockisch A, Kühl H, Freudenberg L, Antoch G, Müller S, Forsting M (2006): PET/CT – Evolution oder Revolution in der onkologischen Diagnostik. Deutsches Ärzteblatt. 103(5): 249-254

Boellaard R, O’Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJG, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EFI, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ (2009): FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 37(1): 181-200

Brepoels L, Stroobants S (2008): PET scanning and prognosis in Hodgkin’s lymphoma. Curr Opin Oncol. 20(5): 509-516

Bucerius J, Herkel C, Joe AY, Althoefer C, Finke J, Moser E, Reinhardt MJ (2006): (18)F-FDG PET and conventional imaging for assessment of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. An analysis of 193 patient studies. Nuklearmedizin. 45(3): 105-110

Burton C, Ell P, Linch D (2004): The role of PET imaging in lymphoma. Br J Haematol. 126(6): 772-784

Delorme S, Goldschmidt H (2006): Lymphknotenmetastasen und maligne Lymphome. In: Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Band 1: Hals, Thorax, Mamma, Bewegungsapparat, Lymphatisches System. Layer G, van Kaick G, Delorme S (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 242-243

Dempke W (2006): Lehrbuch Hämato-Onkologie. Hämatologie – Onkologie – Hämostaseologie. Hans Huber Verlag, Bern, 566-578

Desser RK, Golomb HM, Ultmann JE, Ferguson DJ, Moran EM, Griem ML, Vardiman J, Miller B, Oetzel N, Sweet D, Lester EP, Kinzie JJ, Blough R (1977): Prognostic classification of Hodgkin disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. *Blood*. 49(6): 883-893

De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK (2001): ^{18}F FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 12(1): 29-37

Diehl V (2002): Therapiefortschritte beim Hodgkin-Lymphom. 1. Auflage, UNI-MED Verlag, Bremen

Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C (2001): Comparison of ^{18}F FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep*. 8(6): 1393-1399

Dörner K (1998): Klinische Chemie und Hämatologie. 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 112

Dollè F (2007): [^{18}F]Fluoropyridines: From Conventional Radiotracers to the Labeling of Macromolecules Such as Proteins and Oligonucleotides. In: *PET Chemistry. The Driving Force in Molecular Imaging*. Schubiger PA, Lehmann L, Friebe M (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 113-157

Erturk SM, Ng AK, van den Abbeele AD (2007): Functional imaging in Hodgkin Lymphoma. In: *Hodgkin Lymphoma*. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM (Hrsg.), 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, 143-155

Feller AC (2004): Lymphatisches System. In: Pathologie. Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.), 3., völlig überarbeitete Auflage, Urban&Fischer Verlag, München, Jena, 539-574

Fend F, Ihrler S, Kremer M, Permanetter W (2004): Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome. In: Manual Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Emmerich B (Hrsg.), 7. überarbeitete Auflage, Tumorzentrum München, 9-23

Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, Görges R, Nowrousian MR, Bockisch A, Debatin JF (2004): FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 31(3): 325-329

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (2002): AJCC Cancer Staging Handbook. 6th Edition, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 427-447

Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F (2003): Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. J Nucl Med. 44(8): 1225-1231

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (2000): The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. Hematol J. 1(1): 53-66

Heimpel H, Hoelzer D, Lohrmann HP, Seifried E (1996): Hämatologie in der Praxis. 2., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 137-147

Heinz J (2006): Hodgkin-Lymphom (M. Hodgkin). In: Das Rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Hrsg.), 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, ecomed Medizin Verlag, Landsberg, Lech, 504-513

Hiller E, Heim M, Munker R (1994): Klinische Hämatologie: Ein Leitfaden für Studierende und Ärzte. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 158-166

Hiller E, Rank A, von Schilling C, Wilkowski R (2004): Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). In: Manual Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Emmerich B (Hrsg.), 7. überarbeitete Auflage, Tumorzentrum München, 47-63

Hjermstad MJ, Oldervoll L, Fossa SD, Jacobsen AB, Holte H, Loge JH (2004): Persisting high levels of fatigue in disease-free Hodgkins survivors. Eur J Haematol. 73(65): 21

Hodgkin T (1832): On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med-Chir Trans. 17: 68-114

Hricak H, Husband J, Panicek DM (2009): Bildgebung in der Onkologie. Diagnostik und Bewertung – Das Wesentliche für das Konsil. Urban&Fischer Verlag, München, 8

Hübel K, Thomas RK, Diehl V (2005): Morbus Hodgkin. In: Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 52-75

Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl M, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H (2001): Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 91(2): 302-310

Huhn D (2000): Hodgkin-Lymphom. In: Internistische Onkologie. Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.), 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 402-411

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR (2005): Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 16(7): 1160-1168

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen A, Berthelsen AK, Specht L (2006): FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 107(1): 52-59

Ivančević V, Munz DL (2006): Prinzipien der nuklearmedizinischen Diagnostik. In: Kompendium Internistische Onkologie – Standards in Diagnostik und Therapie. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.), Teil 1. 4., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 449-466

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G (2001): Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 86(3): 266-273

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G (2003): Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 14(1): 123-130

Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, Engert A, Diehl V (2003): Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 21(18): 3440-3446

Juweid ME (2006): Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 259-265

Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD (2007): Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 25(5): 571-578

Juweid ME (2008): 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med.* 49(1): 9-12

Kaplan HS (1980): Hodgkin's Disease. 2nd Edition, Harvard University Press, Cambridge, London, 231-264

Kaufmann J, Werner C, Brunner E (2005): Nonparametric methods for analysing the accuracy of diagnostic tests with multiple readers. *Stat Methods Med Res.* 14(2): 129-146

Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA (2005): FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics.* 25(1): 191-207

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Gossmann A, Schicha H, Diehl V, Engert A (2008): Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 112(10): 3989-3994

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007): FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin*. 46(6): 291-301

Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML (1994): Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91(23): 10962-10966

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 7(11): 1630-1636

MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ (2007): Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. *Cancer Imaging*. 7: 10-18

Mainolfi C, Maurea S, Varrella P, Alaia C, Imperato C, Alfano B, Abate G, Bazzicalupo L (1998): Positron-emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the staging and control of patients with lymphoma. Comparison with clinico-radiologic assessment. *Radiol Med*. 95(1-2): 98-104

Mauch PM (1994): Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood*. 83(2): 318-329

Michl M (2005): BASICS Hämatologie. Urban&Fischer Verlag, München, Jena, 76-77

Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M, Kresnik E, Unterweger O, Linkesch W, Lind P (2003): Accuracy of whole-body 18F-FDG-PET for restaging malignant lymphoma. Acta Med Austriaca. 30(2): 41-47

Mohnike W, Hör G (2006): PET/CT-Atlas. Ein interdisziplinärer Leitfadens der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 341-361

Müller NE, Grufferman S, Chang ET (2007): The epidemiology of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM (Hrsg.), 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, 7-23

Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, Kühnel G, Kropp J, Hänel M, Laniado M, Kotzerke J, Ehninger G (2004): Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer. 90(3): 620-625

Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhael G (2000): 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol. 11(10): 1273-1279

Peters MV, Middlemiss KC (1958): A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 79(1): 114-121

Rank A, Buske C, Siefert A, Hiller E (2008): Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). In: Manual Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Dreyling M (Hrsg.), 7. überarbeitete Auflage, Tumorzentrum München, 51-65

Rennen HJJM, Bleeker-Rovers CP, WJG Oyen (2005): Imaging Infection and Inflammation. In: Diagnostic Nuclear Medicine. Schiepers C (Hrsg.), 2nd revised Edition, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 113-126

Reske SN, Kotzerke J (2001): FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III" 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med. 28(11): 1707-1723

Richter E, Feyerabend T, Stallmann C, Lauer I, Bähre M (2001): PET mit Koinzidenz-Gammakameras – klinischer Nutzen aus Sicht des Radioonkologen. Der Nuklearmediziner. 24: 209-214

Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2008): Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin, 90-93

Rosenberg SA (1966): Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26: 1310

Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF (2007): Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy – is biopsy of FDG-avid lesions still needed? Radiology. 244(1): 257-262

Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F, Wahl RL (1998): Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 39(7): 1302-1305

Schicha H, Schober O (2007): Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung. 6., überarbeitete und aktualisierte Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 298-320

Schmidt S, Dreyling M, Hölzel D (2004): Epidemiologie maligner Lymphome. In: Manual Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Emmerich B (Hrsg.), 7. überarbeitete Auflage, Tumorzentrum München, 1-8

Selby P, McElwain TJ (1987): Hodgkin`s Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh

Specht L (2007): 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography in staging, response evaluation, and treatment planning of lymphomas. Semin Radiat Oncol. 17(3): 190-197

Stein H, Hiddemann W (1999): Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Deutsches Ärzteblatt. 96(49): 3168-3176

Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK (1998): Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med. 25(7): 721-728

Travis LB (2004): Second cancers: international analytic studies. Eur J Haematol 73(65): 25-26

Weihrauch MR , Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H (2001): Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood. 98(10): 2930-2934

Weihrauch MR , Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansén S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H (2001): Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. Ann Hematol. 81(1): 20-25

Internetquellen

German Hodgkin Study Group (2009): Zukünftige Studiengeneration. Im Internet:
<http://www.ghsg.org/de/studien/studien-in-vorbereitung/19> am 22.08.2009, 10:00 Uhr

German Hodgkin Study Group (2010): Histologie. Im Internet:
<http://www.ghsg.org/de/das-hodgkin-lymphom/histologie-a-diagnostik> am 04.01.2010,
13:00 Uhr

8. Danksagung

Ich möchte auf diesem Wege ein paar Worte des Dankes aussprechen an all diejenigen, die es mir ermöglichten diese Dissertation zu schreiben.

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Maike de Wit. Ihrer Unterstützung, Beratung und Anleitung konnte ich mir in der zurückliegenden Periode trotz großer räumlicher Trennung immer gewiss sein.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Prof. Dr. Winfried Brenner für seine Expertise, Meinung und seine Mühe bzgl. der vorliegenden Arbeit.

Schließlich aber nicht weniger herzlich will ich mich bei Herrn Prof. Dr. Frank Griesinger für interessante Fragen und neue Blickwinkel auf die Ergebnisse bedanken.

Ebenso sei allen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen und onkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, sowie den Mitarbeitern des Zentralarchivs mein Dank für die gute Kooperation und Unterstützung ausgesprochen.

Während der ganzen Zeit wurde ich durch meine Familie mit viel Geduld und Verständnis unterstützt, hierfür möchte ich mich nun am Ende dieser zum Teil nervenaufreibenden Zeit bedanken.

Als letztes auf dem Papier, jedoch in aller erster Linie, gilt der tiefe Dank meinem Ehemann Dennis. Er war jederzeit für mich da, hat sich geduldig meine Probleme angehört und mich immer wieder motiviert und unterstützt. Danke, diese Dissertation ist für Dich.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: *Fauerbach*