

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

**PET/CT als Kombinationsmethode versus an separaten  
Geräten durchgeführte PET- und CT-Untersuchungen zum  
Staging und Restaging bei Patienten mit malignen Lymphomen**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Nicole Bröckel  
aus  
Traunstein

2009

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** **Priv. Doz. Dr. Reinhold Tiling**

**Mitberichterstatter:** **Priv. Doz. Dr. Armin Huber**

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** **Dr. med. la Fougère**

**Dekan:** **Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR**

**Tag der mündlichen Prüfung:** **09.07.2009**

## Inhaltsverzeichnis

<b>PET/CT als Kombinationsmethode versus an separaten Geräten durchgeführte PET- und CT-Untersuchungen zum Staging und Restaging bei Patienten mit malignen Lymphomen.....</b>	<b>I</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Klinische Aspekte .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Morbus Hodgkin .....	3
1.1.2. Non-Hodgkin-Lymphome .....	10
<b>1.2. Bildgebende Diagnostik .....</b>	<b>17</b>
1.2.1. Ultraschall, Röntgen, MRT, Szintigraphie .....	17
1.2.2. CT (Computertomographie) .....	18
1.2.3. PET (Positronen-Emissions-Tomographie) .....	24
1.2.4. PET/CT .....	29
<b>2. Material und Methodik .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Patientenkollektive .....</b>	<b>33</b>
<b>2.2. Geräte.....</b>	<b>34</b>
2.2.1. PET/CT .....	34
2.2.2. PET und CT .....	34
<b>2.3. Aufnahmemodi.....</b>	<b>35</b>
2.3.1. PET und PET/CT .....	35
2.3.2. CT .....	36
<b>2.4. Auswerteverfahren .....</b>	<b>37</b>
<b>2.5. Diagnosesicherungen .....</b>	<b>38</b>
<b>2.6. Statistische Auswertung .....</b>	<b>39</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Primärstaging.....</b>	<b>40</b>
3.1.1. Getrennt ausgeführte PET und CT –Untersuchung.....	40
3.1.2. PET/CT .....	41
<b>3.2 Restaging.....</b>	<b>47</b>
3.2.1. Getrennt durchgeführte PET und CT-Untersuchungen .....	47
3.2.2. PET/CT .....	49
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1. PET versus CT bei malignen Lymphomen .....</b>	<b>53</b>

4.1.1. Primärstaging .....	53
4.1.2. Restaging .....	55
<b>4.2. Fusionsbildgebung PET/CT und PET und CT bei malignen Lymphomen.....</b>	<b>57</b>
4.2.1. Primärstaging .....	58
4.2.2. Restaging .....	60
<b>4.3. Einschränkungen im Studiendesign.....</b>	<b>60</b>
<b>4.4. Schlussfolgerung.....</b>	<b>62</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>73</b>
<b>8. Curriculum vitae.....</b>	<b>74</b>

# 1. Einleitung

Im Jahr 2001 wurden erste PET/CT-Hybridgeräte zum ersten Mal in der Klinik eingesetzt [13]. Dieses von Townsend und Mitarbeiter seit 1994 entwickelte Gerät ist eine Kombination aus einem Positronenemissionstomographen (PET) mit einem Computertomographen (CT) [12].

Bei dieser neuen Modalität werden der funktionellen PET-Bildgebung, die genaue morphologische Information durch die CT hinzugefügt. Somit ermöglicht die PET/CT eine Fusionsbildgebung, bei der die beiden Untersuchungen (PET und CT) während nur eines Termins (one-stop-shop) innerhalb einer Akquisitionsdauer von ungefähr 30 Minuten erfolgen [11]. Hierbei erhält der Untersucher sowohl Aussagen über funktionelle Auffälligkeiten und deren exakten anatomischen Lokalisation, als auch über morphologische Veränderungen, ohne pathologische Wertigkeit (z. B. Narbengewebe).

Ein weiterer Vorteil ist, dass aufgrund der fast gleichzeitigen Untersuchung die Positionierung des Patienten in den beiden Modalitäten genau gleich ist. Außerdem werden lageverschiebliche Strukturen, wie zum Beispiel der Darm, in beiden Untersuchungen annähernd gleich dargestellt, wenn sich der Patient zwischenzeitlich nicht bewegt.

Darüber hinaus reduziert diese Hybrid-Bildgebung mittels PET/CT die zeitliche und psychische Belastung des Patienten, zum einem durch die Reduktion der Anzahl von Untersuchungsterminen und einer kürzeren Gesamtuntersuchungszeit, zum anderem durch eine schnellere und sichere Diagnosestellung. Ebenso wird der logistische Aufwand durch die einfachere Terminplanung deutlich vermindert [76].

In der klinischen Nutzung hat sich inzwischen gezeigt, dass mit der PET/CT eine genauere funktionelle und anatomische Aussage getroffen werden kann [29].

Die PET/CT wird derzeit v. a. dann angewendet, wenn man die Größenausdehnung eines Tumors, die Verteilung von Metastasen und die Therapieansprechrates einer Tumorthherapie bestimmen oder Rezidive früh erkennen möchte [1]. So sind zum Beispiel klinische Einsatzgebiete der PET/CT bei Lymphomen das Staging, das Restaging nach Therapie, die Rezidivdiagnostik und die Planung der Therapie [86].

Der hohe finanzielle Aufwand und die eingeschränkte Zahl von PET/CT-Geräten erschwert in Europa jedoch den weiten Gebrauch dieser Modalität, wohingegen separate PET- und CT-Geräte in ganz Europa erhältlich sind.

Deshalb stellt sich die Frage, ob mit getrennten Modalitäten (PET und CT) nicht die gleichen oder bessere Ergebnisse erzielt werden können und ob ein klinischer Vorteil dieses teureren Kombinationsgerätes wirklich vorhanden ist.

### Ziel:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den diagnostischen Aussagewert von PET/CT-Aufnahmen mit dem von getrennt ausgeführten PET- und -CT-Aufnahmen, welche bei Patienten mit malignen Lymphomen durchgeführt wurden, zu vergleichen.

## **1.1. Klinische Aspekte**

Maligne Lymphome sind bösartige Tumoren des lymphatischen Systems. Sie werden anhand histologischer Kriterien in zwei Hauptgruppen unterteilt: die Hodgkin-Lymphome und die Non-Hodgkin-Lymphome. Lymphome machen etwa 8 % aller Malignome aus [23, 66].

Hauptsächlich sind die lymphatischen Organe wie Lymphknoten und Milz von der Erkrankung betroffen. Es können jedoch auch extralymphatische Organe entweder per continuitatem durch eine Tumordinfiltration oder auf hämatogenen Weg befallen werden.

Von nodalen Lymphomen spricht man, wenn es sich um primäre Neoplasien innerhalb von Lymphknoten handelt. Von extranodalen Lymphomen, wenn sich die Krankheit außerhalb dieser manifestiert [20, 92].

Maligne Lymphome stellen eine sehr heterogene Krankheitsgruppe hinsichtlich Histologie, Pathologie, Klinik, Therapieansprechen und Outcome dar [86].

Es können sehr unspezifische Beschwerden wie Lymphknotenschwellungen, Leistungsschwäche und Fieber auftreten. Spezifische Beschwerden der Krankheit führen zu einer Schwellung der befallenen Lymphknoten, wobei die zervikalen Lymphknoten am

häufigsten befallen werden. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu einer Hepato- und/oder Splenomegalie kommen. Während zervikale, supraclaviculäre, axilläre und inguinale Lymphknoten palpatorisch auf eine Vergrößerung untersucht werden können, lassen sich Veränderungen an inneren Organen sowie die mediastinalen und abdominellen Lymphknoten nur apparativ untersuchen. Bei Verdacht auf eine Lymphom-Erkrankung muss jedoch zur weiteren Abklärung wie auch zur genauen Einteilung eine histologische Untersuchung von Lymphknoten oder Lymphgewebe erfolgen, da nur so die verschiedenen Krankheitsbilder aus dem Kreis der malignen Lymphome identifiziert werden können.

Für die bildgebende Diagnostik bei malignen Lymphomen ausschlaggebend sind zum einen die Erfassung der Lymphomausbreitung beim primären Staging und die Differenzierung von residuellen Tumorgewebe nach Therapie als Narbe oder vitales Restlymphom (Restaging), zum anderen die Bestimmung des Ansprechens der gewählten Therapie und der Nachweis der kompletten Rückbildung des Lymphoms im Langzeitverlauf [86].

Das Therapiekonzept der malignen Lymphome ist bei den verschiedenen Lymphomentitäten sehr unterschiedlich. Es hängt u. a. von der histologischen Klassifikation, dem Ausbreitungsgrad (Staging) und den speziellen prognostischen Faktoren ab.

### **1.1.1. Morbus Hodgkin**

#### 1.1.1.1. Definition und Epidemiologie

Das Hodgkin-Lymphom (syn: Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose, engl. Hodgkin's disease, abgekürzt HD) wurde erstmals 1832 von Thomas Hodgkin, beschrieben. Jährlich erkranken 2,1 pro 100 000 Personen pro Jahr. Die Krankheit hat einen Altersgipfel im dritten (25-30) und siebten (ab 70) Lebensjahrzehnt [92]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (10:6) [20, 50, 83, 92].

### 1.1.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird, dass eine vorausgegangene Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), z. B. im Rahmen eines Pfeiffer'schen-Drüsenfieber, das Risiko, einen Morbus Hodgkin zu entwickeln, erhöht [42, 95].

Zum anderen nehmen Störungen des Immunsystems eine bedeutende Rolle ein. So wird zum Beispiel immer häufiger ein vermehrtes Auftreten des Morbus Hodgkin nach immunsuppressiven Therapien beobachtet [42, 68, 95].

Mathas et al. berichtet über eine Störung des Transkriptionsfaktors E2A als mögliche Ursache einer Fehldifferenzierung der B-Lymphozyten [68].

### 1.1.1.3. Pathologie und Klassifikation

Die einkernigen Hodgkin-Zellen und die mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen sind für den Morbus Hodgkin pathognomonisch. Hodgkin-Zellen sind große Blasten, welche in ihrem Kern auffällig große Nukleolen enthalten. Sternberg-Reed-Zellen entstehen dagegen aus der Fusion von zwei oder mehreren Hodgkin-Zellen. Diese machen aber nur ca. 0,01 - 0,1 % der Lymphom bildenden Zellen aus. Der Hauptteil des Lymphomgewebes wird durch reaktive Zellbeteiligung von CD-4-positiven Lymphozyten, Monozyten, eosinophile Granulozyten und Fibroblasten gebildet. Dadurch entsteht ein „buntes“ zytologisches Bild. Nach der WHO-Klassifikation [20, 39, 92] lassen sich folgende Subtypen unterscheiden:

#### Tabelle 1: WHO-Klassifikation [20, 39, 92]:

Die WHO unterscheidet vier histologische Typen des klassischen Hodgkin-Lymphoms (95 %) von dem lymphozytenprädominanten Lymphom (5 %).

#### Noduläre klassische Hodgkin-Lymphome

1. Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom
2. Noduläre Sklerose
3. Mischtyp



4. Lymphozytenarmer Typ
Lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphome

Ca. 5 % der Fälle gehören zur lymphozytenreichen Form. Hier dominieren histologisch die B-Lymphozyten. Diese Form tritt meistens als zervikaler oder axillärer Lymphknotenbefall auf und kommt gehäuft bei männlichen Patienten um das 30. Lebensjahr vor.

Ca. 65 % der Erkrankungen gehören zum Subtyp der nodulären Sklerose (häufigster Typ). Diese ist gekennzeichnet durch eine noduläre Infiltration lymphatischer Zellen und das Vorkommen von Kollagenfibrillen.

Die gemischtzellige Form (25 % der Fälle), zeigt histologisch ein buntes Bild. Typisch ist ein zervikales, aber auch abdominales Vorkommen. Dies ist die häufigste Form bei den über Fünfzigjährigen, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind.

Bei der lymphozytenarmen Form (ca. 5 % der Fälle) zeigen sich im Zellbild wenige Lymphozyten und atypische HRS-Zellen mit Mitosen. Dies ist eine sehr seltene Form, die sich eher bei Patienten im höheren Alter und oft im Abdomen manifestiert. Das lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom ist typischerweise CD-30 und CD-15 negativ, jedoch positiv für den B-Zell-Marker CD-20. Die eigentlichen Tumorzellen dieses Typs sind lymphozytische und/ oder histiozytische Zellen [50].

#### 1.1.1.4. Manifestation

Die Erkrankung führt in den meisten Fällen zu lokalisierten Lymphknotenschwellungen. Am häufigsten befallen sind der Halsbereich (60 %), das Mediastinum (30 %), die Axillen (20 %), die Inguinalregion (15 %) und das Abdomen (15 %). Seltener sind dagegen der Gastrointestinaltrakt und die Haut betroffen. In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu einem Knochenmark-, Milz-, Leber- und/oder Lungenbefall kommen.

Diagnostisch wegweisend ist der histologische Nachweis von wenigen (0,01 - 1 %) ein- und mehrkernigen malignen Riesenzellen (Hodgkin- und Sternberg-Reed-Riesenzellen), die von einer Vielzahl reaktiver, vorwiegend lymphatischer Zellen umgeben sind.

### 1.1.1.5. Stadieneinteilung

Das klinische Stadium stellt ein Maß für den Ausbreitungsgrad der Erkrankung dar. In der allgemein verwendeten Stadieneinteilung nach Ann-Arbor werden vier Stadien unterschieden.

Diese erfolgt derzeit vorwiegend mittels morphologischer Bildgebung (CT / Sonographie), wobei anatomische Veränderungen und Lymphknotenvergrößerungen für einen evtl. Lymphombefall herangezogen werden.

*Tabelle 2: Stadieneinteilung der Hodgkin-Lymphome nach Ann-Arbor [20, 36, 47, 50, 98] mit Modifikation durch die Cotswold-Konferenz 1989 [67]*

Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N=Lymphknoten) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (I/E).

Stadium II: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E = extranodal).

Stadium III: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/E) vorliegt.

Stadium IV: Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten.

Die Stadien I bis IV erhalten den Zusatz B, wenn eines oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorliegen, und den Zusatz A, falls diese fehlen.

Allgemeinsymptome sind:

- nicht erklärbares Fieber
- nicht erklärbarer Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

⇒ Zusatz X: Bulky disease >10 cm oder >1/3 der Thoraxbreite

⇒ Zusatz E: Befall extralymphatischer Organe durch angrenzende Lymphknoten oder Lymphstrukturen durch limitierte direkte Ausbreitung

⇒ Zusatz S: Beteiligung von Milz

⇒ Zusatz H: Beteiligung von Leber

⇒ Zusatz M: Beteiligung von Knochenmark

⇒ Zusatz P: Beteiligung von Lunge

⇒ Zusatz O: Beteiligung von Knochen

⇒ Zusatz D: Beteiligung von Haut

⇒ Zusatz CS: Klinisches Staging

⇒ Zusatz PS: Pathologisches Staging

#### 1.1.1.6. Therapiemöglichkeiten/Strategien

Für die Behandlung eines M. Hodgkin sind hauptsächlich zwei Therapiestrategien üblich, zum einen die Strahlentherapie und zum anderen die Chemotherapie.

Bei der Strahlentherapie werden hochenergetische Röntgenstrahlen (60 Kobalt) zur Verkleinerung des Tumors und zur Eliminierung der Tumorzellen eingesetzt. Die Bestrahlung erfolgt dabei in involved-field Technik, worunter man eine Bestrahlung jedes klinisch manifesten Befalls mit einer Gesamtdosis von 30 Gy, unter Aussparung der angrenzenden Region versteht [98].

Die Chemotherapie nutzt Zytostatika zur Abtötung der malignen, entarteten Zellen.

In der Regel werden in einer Polychemotherapie mehrere Zytostatika miteinander kombiniert. Nach international anerkannten Therapieprotokollen werden die Zytostatika in

einer bestimmten Dosierung und zeitlichen Abfolge, also nach einem bestimmten Zyklus, verabreicht. In Deutschland kommen vor allem das so genannte ABVD-Protokoll und das BEACOPP-Protokoll zur Anwendung [98]. Dabei steht jeder Buchstabe für ein bestimmtes Zytostatikum: ABVD für Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin, BEACOPP für Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin und Prednison [98].

Die Therapie wird an das jeweilige Stadium der Krankheit angepasst, wobei anhand vorhandener Risikofaktoren und des Ann-Arbor-Stadiums drei Gruppen, nämlich die limited disease, intermediate disease und advanced disease unterschieden werden.

Tabelle 3: Übersicht über die stadienorientierte Initialtherapie des Morbus Hodgkin bei Erwachsenen (Empfehlungen der GHSG)[98]

<b>Gruppe</b>	<b>Stadium/Risikofaktoren</b>	<b>Standardtherapie</b>
limited disease	Stadien I und II ohne Risikofaktoren	Chemotherapie: 2 x ABVD Radiotherapie: 30 Gy <i>involved field</i>
intermediate disease	Stadien I und II mit Risikofaktoren	Chemotherapie: 4 x ABVD Radiotherapie: 30Gy <i>involved field</i>
advanced disease	Stadium IIB mit Bulkumor, III und IV	Chemotherapie: 8 x BEACOPP eskaliert  Radiotherapie: 30 Gy <i>involved field</i> von Resttumor oder Bulk-Regionen

Risikofaktoren sind [26]:

- Großer Mediastinaltumor (>1/3 des Thoraxdurchmessers)
- Tumorwachstum außerhalb von LK
- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Befall von mehr als drei LK-Arealen

Die Deutsche Hodgkin-Studienruppe unterscheidet wie bereits erwähnt drei Prognosegruppen bei denen unterschiedliche Therapiestrategien eingesetzt werden [26, 98].

Zum einen eine Gruppe mit günstiger Prognose (limited disease), welche Patienten mit Stadium I und II ohne weitere Risikofaktoren erfasst. Bei diesen Patienten ist eine alleinige Radiatio ausreichend. Zum anderen eine Gruppe mit intermediärer Prognose (intermediated disease), welche Patienten in den Stadien I und II umfasst, die weitere Risikofaktoren aufweisen sowie Patienten im Stadium IIIA. Die Behandlung ergibt sich hier aus Polychemotherapie und Bestrahlung. Und eine dritte Gruppe mit ungünstiger Prognose (advanced disease), welche aus Patienten mit Stadium IIIB und IV besteht. Therapie der Wahl ist hier eine Polychemotherapie über sechs Monate und ggf. zusätzlich eine Strahlentherapie [98]. Anzumerken ist, dass in den neuen Studienprotokollen der Deutschen Hodgkin-Studiengesellschaft (HD 10-HD 20) auch bei günstiger Prognose eine Chemotherapie durchgeführt wird [98].

Eine neuartige Behandlungsmethode stellt die Knochenmarkstransplantation dar. Sie kommt zum Einsatz, wenn sich der Morbus Hodgkin gegenüber Strahlen- oder Chemotherapie resistent zeigt.

Eine weitere Art der autologen Transplantation ist die Stammzellen-Transplantation. Hierbei wird das Blut des Patienten durch eine Maschine geleitet, welche die Stammzellen aus dem Blut entfernt und wieder in den Kreislauf zurückfundiert. Dabei werden die Stammzellen mit Chemotherapeutika behandelt [98].

### 1.1.1.7. Therapieerfolgskontrollen (Restaging)

Um den Therapieerfolg von Chemotherapie und Strahlentherapie zu kontrollieren, wird in regelmäßigen Abständen bei malignen Lymphomen ein erneutes Staging durchgeführt. Diese Untersuchungen werden als Restaging bezeichnet. Dabei kommen die gleichen Untersuchungen wie beim Staging im Rahmen der Erstdiagnose zum Einsatz. Die Ergebnisse des Restagings werden dann mit den Ergebnissen des Stagings verglichen. Somit kann man das Ansprechen auf die Therapie bestimmen. Restaging-Untersuchungen werden in der Regel nach 2, 4 oder 6 Zyklen Chemotherapie sowie vor und nach Strahlentherapie angefertigt.

## 1.1.2. Non-Hodgkin-Lymphome

### 1.1.2.1. Definition und Epidemiologie

Die malignen Lymphome, die sich vom Hodgkin-Lymphom durch den fehlenden Nachweis von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen abgrenzen lassen, werden unter dem Oberbegriff Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) zusammengefasst. Eine maligne Entartung ist auf jeder Entwicklungsstufe der lymphatischen B- und T-Zellen möglich und es kommt zur Ausbildung unreifer und reifer lymphatischer Neoplasien.

Der klinische Verlauf von reifen Lymphomen mit niedriger Malignität ist eher protrahiert. In der Regel treten generalisierte Krankheitsbilder auf und häufig auch ein leukämischer Verlauf.

Im Gegensatz dazu zeigen die unreifen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) einen aggressiven Verlauf. Sie entsprechen bei leukämischer Präsentation den akuten lymphatischen Leukämien.

Jährlich erkranken insgesamt 14 - 20 von 100000 Einwohnern pro Jahr an einem NHL (CLL eingeschlossen) [20, 83]. Die große Mehrzahl der NHL sind Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters, mit einem Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter (ca. 5. - 7. Lebensjahrzehnt) [20, 83, 92].

Die lymphoblastischen NHL weisen wie die Hodgkin-Lymphome eine zweigipflige Alterskurve auf mit einer Häufung in den ersten beiden Lebensjahrzehnten und einem zweiten Gipfel nach dem 40. Lebensjahr.

#### 1.1.2.2. Ätiologie

Die Ätiologie der NHL ist noch nicht bekannt. In den meisten Fällen handelt es sich wohl um erworbene genetische Veränderungen, welche entscheidend für die Entstehung der Erkrankung sind.

Es existieren bestimmte Risikofaktoren, wie Strahlenexposition, eine vorangegangene Chemotherapie, Umgang mit mutagenen Substanzen etc., die zur Entstehung eines NHL prädisponieren. Bei der Mehrzahl der Betroffenen lassen sich solche Faktoren aber nicht finden.

Inzwischen sind eine Reihe von genetischen Veränderungen identifiziert worden, die teilweise von diagnostischer Bedeutung sind, wenn es um die genaue Klassifikation der NHL geht. Bei einigen NHL-Subtypen ist auch eine Beteiligung von bestimmten onkogenen Viren festgestellt worden, zum Beispiel das EBV-Virus, das Humane Herpesvirus Typ 8 und das Humane T-Zell-lymphotrope Virus Typ 1.

Laut einer Fallstudie aus Schweden können auch Pestizide als mögliche Auslöser in Frage kommen .

#### 1.1.2.3. Pathologie und Klassifikation

Bei den NHL werden niedrigmaligne von hochmalignen NHL unterschieden. Die niedrigmalignen NHL bestehen hauptsächlich aus kleinen bis mittelgroßen –„zyten“.

Hochmaligne Lymphome sind dagegen mitosereiche Tumoren. Sie bestehen aus großen „-blasten“ [65].

Die folgende Einteilung der verschiedenen Typen folgt in Europa der Kieler Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome [65, 85].

Tabelle 4: Kiel- Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (überarbeitet 1988 und 1992)

Niedrig maligne B-Zell-NHL	Niedrig maligne T-Zell-NHL
Lymphozytisch: CLL, PLL, HCL	Lymphozytisch: CLL, PLL
Lymphoplasmozytisch/-zytoid	Kleinzellig zerebriform (Mycosis fungoides, Sezary Syndrom)
Plasmozytisch	Lymphoepitheloidzellig (Lennert's)
Zentroblastisch-zentrozytisch (CB-CC)	Angioimmunoblastisch (AILD, LgX)
Zentrozytisch (CC)	T-Zonenlymphom
	Pleomorph, kleinzellig
Hoch maligne B-Zell-NHL	Hoch maligne T-Zell-NHL
Zentroblastisch	Pleomorph mittel- und großzellig
Immunoblastisch	Immunoblastisch
Burkitt Lymphom	
Großzellig anaplastisch	Großzellig anaplastisch
Lymphoblastisch	Lymphoblastisch
Legende:	
CLL	= chronische lymphatische Leukämie
PLL	= Prolymphozyten Leukämie
HCL	= Haarzell-Leukämie
LgX = Lymphogranulomatosis X	



#### 1.1.2.4. Manifestation

Da die NHL sowohl von den Lymphknoten als auch von jedem anderen lymphatischen Gewebe ihren Ausgang nehmen können, teilt man die NHL in nodale und extranodale NHL ein.

Zwei Drittel davon sind nodale NHL. Bevorzugt entstehen sie in den Lymphknoten am Hals, in der Schlüsselbeingrube, in den Axillarregionen, im Mediastinum sowie in der Leiste, aber auch im Nasen-Rachen-Raum. Ungefähr ein Drittel der NHL hat seinen Ursprung außerhalb von Lymphknoten, z. B. im Magen-Darm-Trakt, HNO-Gebiet, Hoden, Gehirn, Schilddrüse, Knochen oder Haut. Die Ausbreitung erfolgt lymphogen oder hämatogen.

Das Beschwerdebild und auch die B-Symptomatik ähneln dem des M. Hodgkin. Hauptbefund ist die periphere Lymphknotenschwellung. In 40 - 60 % der Fälle ist das Knochenmark infiltriert. Häufiger sind aber extranodale Manifestationen. Die Lymphknoten sind derb, schlecht verschieblich und schmerzlos. Bei einem extranodalen Befall treten z. B. Bauchschmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Knochenschmerzen durch eine Infiltration des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Lymphomen im Gehirn auf.

#### 1.1.2.5. Stadieneinteilung

Die NHL werden ebenfalls entsprechend der Ann-Arbor Klassifikation in Stadien eingeteilt. Das klinische Stadium gilt hierbei als Maß für den Ausbreitungsgrad der Erkrankung.

Tabelle 5: Stadieneinteilung der NHL nach Ann-Arbor [20]

Stadium I: Befall einer Lymphknotenregion oder Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes.

Stadium II/1: Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe. Oder Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten Organs ober- oder unterhalb des Zwerchfells

Stadium II/2: Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes. Oder Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann.

Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes oder der Milz oder beides. Oder Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs oder Gewebes oder der Milz oder beide.

Stadium IV: Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe. Oder diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall.

<u>Zusätze:</u>
<u>A:</u> keine Allgemeinsyptome
<u>B:</u> mit Allgemeinsymptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
<u>S:</u> mit Milzbefall
<u>E:</u> Befall außerhalb von Lymphknoten und Milz

#### 1.1.2.6. Therapiemöglichkeiten/Strategien

Für die verschiedenen Formen von NHL gibt es eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten.

Tabelle 6:

<b>Stadium</b>	<b>niedrigmaligne Lymphome</b>	<b>hochmaligne Lymphome</b>
I	Bestrahlung	IA: Bestrahlung IB: Chemotherapie
II	evtl. Chemotherapie	Chemotherapie
III und IV	Chemotherapie	Chemotherapie

Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, werden oft verschiedene Therapien miteinander kombiniert. Diese Kombinationen sind für jedes Lymphom unterschiedlich, so dass man nicht von einem generellen Standard in der NHL-Therapie sprechen kann.

Die Wahl der Behandlung hängt dabei vom jeweiligen Stadium der Erkrankung ab. Außerdem muss man die Histologie, das Grading, das Alter des Patienten und dessen Allgemeinzustand berücksichtigen. Weiterhin muss man bei der Therapie beachten, ob ein niedrigmalignes oder hochmalignes Lymphom vorliegt.

Die niedrigmalignen NHL haben auch ohne Behandlung einen langsamen natürlichen Verlauf von mehreren Jahren. Im Gegensatz dazu verlaufen die hochmalignen NHL ohne Behandlung innerhalb weniger Monate letal. Trotz aggressiver Therapie neigen diese Lymphome häufig zu Rezidiven.

Das Vorhandensein von bestimmten Faktoren, wie Alter unter 60 Jahren, eine Erhöhung der LDH, der Befall von mehreren extranodalen Organen und ein reduzierter Allgemeinzustand, weisen auf eine schlechte Prognose hin.

Es besteht die Möglichkeit, erst einmal auf eine Therapie zu verzichten, wenn die Erkrankung nur sehr langsam fortschreitet und nur geringe Beschwerden bereitet (Watch and Wait) [50]. Allerdings eignet sich diese Art der Behandlung nur für indolente Lymphome. Die Symptome werden dabei engmaschig kontrolliert und eventuell zu einem späteren Zeitpunkt eine Behandlung durchgeführt.

Von den niedrigmalignen NHL sind nur die primär lokalisierten Formen, welche selten auftreten, in kurativer Intervention therapierbar. Dies ist die Domäne der Strahlentherapie, welche eine andere Therapiestrategie darstellt. Hier werden hochdosierte Röntgenstrahlen eingesetzt, um den Tumor zu vernichten oder zu verkleinern.

Die generalisierten niedrigmalignen NHL weisen einen protrahierten klinischen Verlauf auf, der durch eine Chemotherapie nicht wesentlich beeinflusst werden kann. Man versucht daher durch gezielten Einsatz niedrig dosierter Chemotherapeutika, den unvermeidlich tödlichen Verlauf möglichst zu verzögern.

Bei den hochmalignen NHL strebt man eine möglichst rasche Remission an, um dem Patienten eine Heilungschance zu sichern. Mit dem CHOP-Protokoll erreicht ein großer Teil der Patienten eine komplette Remission, selten werden aber Patienten dauerhaft geheilt, da Rezidive häufig sind [50].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die Zytokintherapie dar. Sie nutzt körpereigene Botenstoffe, wie Interleukine und Interferone, um die eigene Körperabwehr anzuregen sowie das Immunsystem zu stimulieren und den Tumor zu bekämpfen. Die bei NHL nicht selten zentralnervöse Beteiligung ist systemisch nicht kurativ behandelbar, da die entsprechenden Wirkstoffe nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Hier versucht man

durch intrathekale Gabe von Methotrexat und/oder Cytarabin, eine Remission zu erreichen [50].

Künstlich hergestellte Antikörper bieten eine weitere Möglichkeit, Lymphome zu behandeln. Sie sind in der Lage, Giftstoffe oder Radioisotope gezielt an die malignen Zellen heranzutragen. Der Antikörper Rituximab, der gegen das Antigen CD 20 gerichtet ist, erzielt einen direkt zellschädigenden Effekt. Eine solche Therapie ist allerdings nur möglich, wenn die entarteten Zellen auch das entsprechende Antigen auf ihrer Oberfläche präsentieren. Zum Teil wird eine Antikörpertherapie in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt [50].

## **1.2. Bildgebende Diagnostik**

### **1.2.1. Ultraschall, Röntgen, MRT, Szintigraphie**

Lymphome sind in erster Linie fokale Erkrankungen, die aber häufig zu einer Generalisierung neigen. Daher sind bei der Diagnostik von Lymphomen sämtliche Körperregionen, wie Hals, Thorax, Abdomen, periphere Lymphknoten und das Knochenmark mit einzubeziehen.

Zur Erfassung des Erkrankungsstadiums und anderen therapielevanten prognostischen Faktoren werden apparative Untersuchungen zur Diagnostik durchgeführt.

Dazu gehören der Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, eine Computertomographie des Hals, Thorax und Abdomens, eine Sonographie des Abdomens und eine Knochenmark- oder Skelettszintigraphie. Zusätzlich werden bioptische Untersuchungen des Knochenmarks und der Leber unternommen [46].

Bei unklaren Herden in der CT, wird zur Diagnosesicherung häufig eine PET-Aufnahme gemacht. In Kliniken, die mit einem PET-CT-Gerät ausgerüstet sind, wird immer öfter ein solches zur Diagnostik verwendet.

## 1.2.2. CT (Computertomographie)

### 1.2.2.1. Grundprinzip der CT

Bei der Computertomographie dringt analog wie bei der konventionellen Röntgentechnik ein fächerartiger Röntgenstrahl durch den Körper des Patienten und tastet ihn aus verschiedenen Richtungen ab. Diese Strahlung wird dabei je nach durchdrungener Struktur, wie zum Beispiel Haut, Fett, Muskulatur, Organe und Knochen, verschieden stark geschwächt. Diese stark abgeschwächte Strahlung wird dann von Detektoren an der Körperaustrittsseite erfasst und durch den Schwächungs- oder Absorptionskoeffizienten  $\mu$  angegeben. Die erfasste Strahlung wird dann in elektrische Signale umgewandelt und in definierte kleine Volumenelemente zu einem Schnittbild zusammengefügt. Die lokalen Röntgenschwächungswerte werden in CT-Werte umgerechnet, in Graustufen kodiert und als Bild dargestellt. Nach jedem erhaltenen Schnittbild wird der zu untersuchende Patient um eine festgelegte Distanz in der Körper-Hauptachse vorgeschoben. Somit werden Querschnittsbilder der untersuchten Region angefertigt. Dabei werden Bilder mit vorher festgelegter Schichtdicke und Tischvorschub erhalten. Durch den Tischvorschub erhält man eine überlagerungsfreie Abbildung der untersuchten Struktur, da man damit den Abstand zwischen zwei Schichten festlegen kann. Im CT können über 3000 unterschiedliche Dichtewerte unterschieden werden.

### 1.2.2.2. Entwicklungsgeschichte der CT

In den 1970er Jahren wurden die ersten Computertomographen entwickelt. Godfrey N. Hounsfield und Allen M. Cormack entwickelten bereits 1971 einen Schädelscanner. Nur drei Jahre später folgte ein Ganzkörperscanner. Die wichtigen Stadien in der Weiterentwicklung des CT werden in Generationen angegeben. Bei den ersten beiden Generationen war die Röntgenröhre noch starr mit einem bzw. mehreren Detektoren auf der Gegenseite verbunden. Diese wurden dann wiederum abgelöst von Scannern der 3. und 4. Generation. Bei den Geräten der dritten Generation rotiert die Röntgenröhre gemeinsam mit den ihr gegenüberstehenden Detektoren um den Patienten. Geräte der 4. Generation besitzen einen starren Kreis aus Detektoren und lediglich die Röntgenröhre führt eine Kreisbewegung aus [75]. Dabei muss nach Abschluss der Aufnahmen einer

Schicht die Patientenliege auf dem Tischvorschub zur nächsten Schicht weiterbewegt werden. Diese diskontinuierliche Art der Bildentwicklung lässt sich durch die Spiral-CT-Technik vermeiden [25, 55]. Diese wurde entwickelt, um eine schnellere Bildgebung zu erreichen. Die Röntgenröhre beschreibt hier eine Spiralbahn um den Körper, während der Tisch mit dem Patienten durch die Gantry fährt. Die Bilder lassen sich dann aus dem gewonnen Datensatz in der gewünschten Schichtdicke rekonstruieren [55].

### 1.2.2.3 Prinzip Spiral-CT

1989 wurde die Spiral-CT in die radiologische Diagnostik eingeführt. Gegenüber der konventionellen Technik zeichnet sie sich dadurch aus, dass die Untersuchungszeit erheblich verkürzt ist und Bildartefakte durch atmungs- oder organbedingte Bewegungen minimiert sind, da durch die kurze Gesamtscanzeit viele Aufnahmen innerhalb eines Atemstillstands durchgeführt werden können. Auch die Partialvolumeneffekte, welche bei Überschneidung sich überlappender Schichten entstehen, werden durch die überlappende Bildrekonstruktion reduziert. Das wiederum bedeutet, dass selbst kleine Läsionen in mindestens einer Schicht in ihrer gesamten Ausdehnung erfasst werden können. Des Weiteren wird durch die lückenlose Erfassung eines Gesamtvolumensatzes die dreidimensionale Rekonstruktion der Bilder in unüblichen Schichtebenen ermöglicht.

Durch die Einführung der Mehrzeilentechnik in der Spiral-CT-Technologie ist es möglich geworden, gegenüber der Röntgenröhre mehrere Detektorreihen anzubringen. Dadurch kann man mehrere Schichten gleichzeitig aufzunehmen. Die Untersuchungsdauer wird durch diese Technik nochmals verringert [54].

#### 1.2.2.4. Hounsfield-Einheiten und Bildrekonstruktion

Der Schwächungskoeffizient verschiedener Gewebe wird in Hounsfield-Einheiten angegeben und nach folgender Formel berechnet [77].

$$HE = 1000 \times \frac{\mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})}$$

Wasser dient dabei als Bezugsgröße und hat per definitionem 0 HE. Der Dichte von Luft ist der Wert -1000 HE zugeordnet. Negative HE weisen darüber hinaus Fettgewebe auf. Körpergewebe wie Milz, Leber, aber auch Blut liegen bei ca. 50 HE, Knochenkompakta kann bis zu 3000 HE erreichen.

Bei modernen CT-Geräten gibt es genau 4096 CT-Grauwerte, die die unterschiedlichen Dichtewerte des Gewebes in Hounsfield-Einheiten repräsentieren. Nur 256 davon werden aber am Bildschirm dargestellt und lediglich ca. 20 - 80 Graustufen (je nach Vigilanz des Betrachters und Helligkeit im Befundungsraum), kann das menschliche Auge unterscheiden. Die Fenstertechnik vereinfacht die Befundung, da so je nach untersuchtem Organsystem die Grauwert-Darstellung begrenzt werden kann.

#### **Typische Dichtewerte in der CT in Hounsfield-Einheiten (HE) [77]**

*Lunge: -500HE*

*Fett: -100-0HE*

*Wasser: 0HE*

*Leber (nativ): 40-60HE*

*Frische Blutung: 70-90HE*

*Leber (nach KM): ca. 150HE*

*Spongiosa: 300HE*

*Kompakta: >1000HE*



#### 1.2.2.5. Kontrastmittel

Durch den Einsatz von Kontrastmittel können die Dichteunterschiede zwischen den einzelnen Strukturen besser dargestellt werden.

Röntgen-Kontrastmittel sind chemische Verbindungen, die durch ihren Gehalt an schweren Elementen Röntgenstrahlen stärker absorbieren als das übrige Gewebe und deswegen auch positive Kontrastmittel genannt werden. Zur positiven Kontrastdarstellung werden Verbindungen des Elements Jod eingesetzt. Zur intravasalen Anwendung werden im Allgemeinen nichtionische Produkte benutzt.

Röntgennegative Kontrastmittel sind dagegen Luft und CO<sub>2</sub>.

In der CT-Diagnostik kommen dabei röntgenpositive orale und intravasale Kontrastmittel zum Einsatz.

Die intravasale Applikation des Kontrastmittels führt prinzipiell zu einer zeitabhängigen Verteilung dessen in den unterschiedlichen Kompartimenten des Organismus. Das Ausmaß dieses Enhancements ist nicht nur von Faktoren wie der Kontrastmitteldosis, der Injektionsrate und pharmakokinetischen Parametern, sondern auch von patientenspezifischen Faktoren abhängig. Die wichtigste Kennzahl ist dabei das Gewicht des Patienten. In Bezug auf die Verträglichkeit und Gefäßkontrastierung hat sich z. B. die Dosierung von 1,2 ml/kg Körpergewicht von Ultravist 300 bewährt [25]. Nach der Applikation des jodhaltigen wasserlöslichen Kontrastmittels erfolgt die Ausscheidung bevorzugt über die Nieren und nur in einem geringen Ausmaß über die Galle bzw. Faezes. Mögliche Nebenwirkungen bei der Anwendung intravenöser jodhaltiger Kontrastmittel sind Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, eine thyreotoxische Krise bei Patienten mit latenter Hyperthyreose oder autonomen Adenom sowie Nierenschäden. Diese Kontrastmittelzwischenfälle können aber meist durch eine ausführliche Anamnese und laborchemische Voruntersuchungen vermieden werden.

Bei CT-Untersuchungen z. B. des Abdomens werden dagegen orale Kontrastmittel wie Bariumsulfat verabreicht, um damit die Dichte des Magen-Darm-Traktes anzuheben. Die oralen Kontrastmittel werden hauptsächlich mit den Faezes ausgeschieden. Mit signifikanten Nebenwirkungen ist hier nicht zu rechnen.

#### 1.2.2.6. Anwendungsgebiete der CT und Strahlenbelastung

Die Strahlendosis einer CT zum Beispiel des Thorax mit 25 Schichten liegt bei 5 - 16 mSV und ist damit ca. 20 - 70 mal höher als die der konventionellen Thoraxübersichtsaufnahme und somit nicht unerheblich [77].

#### 1.2.2.7. CT in der Lymphomdiagnostik

Die CT ist nach wie vor eines der wichtigsten Verfahren zum Staging von malignen Lymphomen. Sie ist das am besten geeignete Verfahren zur Detektion von Metastasen in der Lunge [54].

Ein wesentlicher Vorteil der Spiral-CT in der Diagnostik von Lymphompatienten liegt also in der großen Treffsicherheit bei der Erfassung kleiner fokaler Herde, wenn deren Durchmesser unter dem der Schichtdicke liegt. Durch die überlappende, also lückenlose Schichtrekonstruktion gelingt es, solche Herde mit kleinerem Durchmesser als die Schichtdicke zu erfassen. Gerade bei Lymphompatienten, bei denen häufig Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um das Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen, ist die genaue Bestimmung von Zahl und Größe der Rundherde u. a. in der Lunge sehr wichtig. Die kurzen Scanzeiten ermöglichen hierbei die Erfassung des gesamten Untersuchungsvolumens zwischen zwei Atemzügen.

Die sehr gute Darstellung kleiner Rundherde in der Spiral-CT schafft allerdings auch Probleme. Denn es wird wahrscheinlicher, z. B. kleine intrapulmonale Lymphknoten und andere benigne Läsionen fälschlicherweise als pathologisch zu werten.

Normale Lymphknoten haben zumeist eine ovalere Form. Dabei verläuft die Längsachse parallel zu den meist vaskulären Leitstrukturen. Das Verhältnis von Längs- und Transversaldurchmesser, der L/T-Quotient, ist normalerweise  $>2$ . In der Nativ-CT entspricht die Dichte von Lymphknoten annähernd der von anderen Weichteilstrukturen. Erst nach einer i.v. Kontrastmittelapplikation ist bei normalen, physiologischen Lymphknoten ein mäßiger, homogener Dichteanstieg zu beobachten. Ein positives Lymphknotenhilusfettzeichen, dass oft bei mediastinalen Lymphknoten nachgewiesen werden kann, spricht in der Regel für die Benignität eines Lymphknoten. Ein Querdurchmesser von mehr als 10 mm wird im Rahmen der diagnostischen Bewertung als suspekt angesehen. Zur Unterscheidung von normalen und pathologisch veränderten Lymphknoten existieren keine sicheren Ergebnisse. Da die Lymphknotengröße in der

Regel das einzige Bewertungskriterium in der CT ist, kommt ihr bei der Dignitätsabschätzung die entscheidende Bedeutung zu.

Tabelle 7: Auflistung der differentialdiagnostischen wichtigen Hinweise bei Lymphknotenveränderungen [30]

**Form:**

**Längsoval(L/T>2)** : normale Lymphknoten, frühe Pathologiestadien

**Rundlich(L/T<2)**: Entzündung, Metastase, Lymphom

**Dichte:**

**Verfettung**: postenzündlicher Zustand, fibrolipomatöse Degeneration

**Verkalkung**: Tuberkulose, Histoplasmose, Sarkoidose, Silikose, Amyloidose, Metastasen knochenbildender Tumoren, nach Strahlen- und Chemotherapie

**Einschmelzung**: Tuberkulose, Staphylokokkeninfekt, Metastasen, nach Strahlen- und Chemotherapie

**Starke Dichteanhebung**: nach Lymphographie

**Kontrastmittelanreicherung:**

**Homogen**: normale LK, Lymphom, Entzündung, hypervaskularisierte Metastasen

**Peripher**: Plattenepithelmetastasen, Tuberkulose

**Inhomogen**: Metastasen, Amyloidose

### 1.2.3. PET (Positronen-Emissions-Tomographie)

#### 1.2.3.1. Grundprinzip der PET

Die PET, welches ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin ist, zeigt das Verteilungsmuster eines Radiopharmakons im Körper des Patienten auf. Dabei werden primär physiologische Vorgänge des Körpers dargestellt und weniger anatomische Strukturen. Deswegen zählt die PET zu den Techniken der funktionellen Bildgebung [16]. Durch die Anwendung geeigneter Radiopharmaka können somit Stoffwechselfvorgänge dargestellt werden. Hierfür werden so genannten Radionuklide an Trägersubstanzen (Tracer) gekoppelt.

Für die Bildgebung mittels PET werden sogenannte Positronen-Strahler verwendet, welche bei ihrem Zerfall Positronen emittieren. Das Positron tritt im Gewebe dann mit einem Elektron in Wechselwirkung. Dies wird auch Annihilation genannt. Die Wahrscheinlichkeit dieser Wechselwirkung hängt von der Energie der Positronen ab. Durch diese Annihilation werden beide Teilchen vernichtet. Als Vernichtungsstrahlung werden zwei Photonen, welche sich diametral entgegengesetzt auseinander bewegen und eine Energie von 511keV besitzen, ausgesandt (Gammastrahlung).

Diese Gammaquanten können von ringförmig um den Patienten angeordneten Gammadetektoren, welche aus einem Szintillationskristall und einem angekoppelten Photomultiplier zur Lichtverstärkung bestehen, registriert werden. Da bei jeder Annihilation zwei Photonen entstehen, lässt sich der Zerfall durch den gleichzeitigen Nachweis zweier Photonen in zwei gegenüberliegenden Detektoren ermitteln. Zu diesem Zweck ist jeder Detektor mit einer Vielzahl anderer in Koinzidenz geschaltet. Das bedeutet, dass bei Nachweis eines Photons in einem Detektor geprüft wird, ob in einem der mit ihm verschalteten übrigen Detektoren innerhalb einer sehr kleinen Zeitspanne (ca. 20 ns) ebenfalls ein Photon registriert wurde. Ist dies der Fall, so muss der Emissionsort auf einer gedachten Linie liegen, welche beide Detektoren miteinander verbindet.

Für die Bildgebung mit PET stehen verschiedene Positronen-Strahler zur Verfügung (C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68, I-124) [74]. Die Elemente Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Fluor (F), Gallium (GA) und Iod (I) sind Bestandteile allen organischen und biologischen Materials, so dass die Markierung mit Radioisotopen dieser Elemente für die

Untersuchung biologischer, physiologischer und pathophysiologischer Stoffwechselforgänge von größtem Interesse ist.

Ein wesentlicher Nachteil der meisten Positronen-Strahler besteht in der Tatsache, dass aufgrund deren kurzen Halbwertszeit (C-11: 20 min, N-13:10 min O-15: 2 min) der Gebrauch an ein nah gelegenes Zyklotron gekoppelt ist, wodurch diese Untersuchungen auf nur wenige nuklearmedizinische Zentren beschränkt ist.

Ein wesentlicher Vorteil von F-18 ist die im Vergleich zu den meisten anderen Isotopen eine etwas längere Halbwertszeit von 109 min, wodurch eine Handhabung und auch der Transport der radioaktiven Substanz in peripheren Zentren ohne Zyklotron möglich sind.

Darüber verfügt F-18 im Vergleich zu den anderen Positronen-Strahlern über eine niedrigere mittlere Energie (633keV) (C-11: 960 keV, N-13: 1200 keV, O-15: 1700 keV), wodurch die Wahrscheinlichkeit der Annihilation und somit auch die Auflösung der Untersuchung erhöht wird. Anhand der gemessenen Strahlung kann dargestellt werden, an welchen Stellen im Körper sich das Radiopharmakon vermehrt angereichert hat. Abhängig der Trägersubstanz können somit verschiedene Stoffwechselforgänge gemessen werden.

#### 1.2.3.2. Entwicklungsgeschichte der PET

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt. Die erste Einrichtung in Europa wurde 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, 1994 17 PET-Standorte, und 1983 waren es dann bereits 48. Seit den 90er Jahren hat PET eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Tumorerkrankungen erlangt.

#### 1.2.3.3. FDG als Tracer

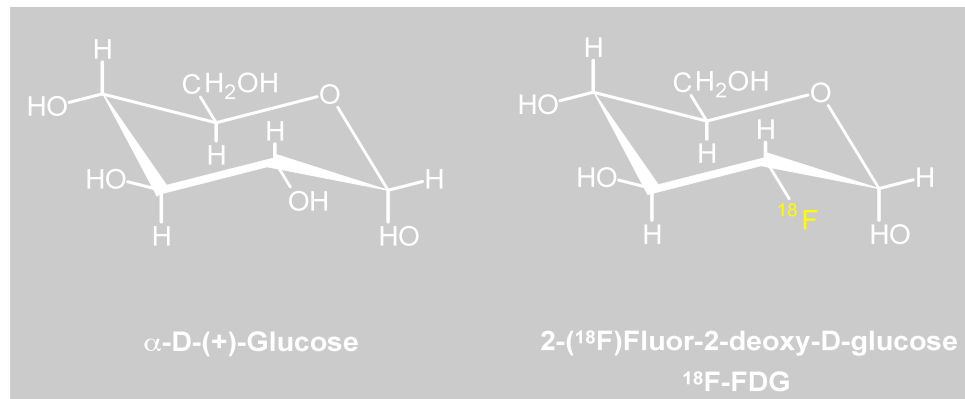
Das FDG (F-18-Desoxyglucose) ist ein in der Tumordiagnostik eingesetzter Tracer. Es handelt sich hierbei um ein mit Fluor-18 markiertes Zuckermolekül Desoxyglucose. Das fertige Radiopharmakon wird in der Regel mit einer Aktivität von 200-400 MBq FDG intravenös injiziert. Um eine ungestörte Glucoseaufnahme in die relevanten Gewebe zu gewährleisten, sollten die Patienten ca. sechs Stunden vor der Untersuchung nichts gegessen haben und keine zuckerhaltigen Flüssigkeiten zu sich genommen haben. Das F-18- FDG wird bis zu einer bestimmten Stufe analog wie Glucose verstoffwechselt, die

wiederum einer der Hauptbrennstoffe nahezu aller Körperzellen ist. FDG wird wie Glukose durch passive Transporter über die Zellmembran transportiert. Derzeit sind beim Menschen 5 dieser Transporter bekannt, die mit Glut-1 bis Glut-5 bezeichnet sind. Für die Anreicherung in Tumoren und normalen Hirngewebe ist der Glut-1 Transporter der wichtigste Transportmechanismus. Die durch Insulin stimulierbare Aufnahme in Skelett- und Herzmuskel erfolgt über den Glut-4 Transporter. Intrazellulär wird FDG durch das Enzym Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Da an der 1 Position des Zuckermoleküls keine OH-Gruppe vorliegt, kann FDG im Gegensatz zu Glukose nicht weiter verstoffwechselt werden. Die Dephosphorylierung von FDG-6-Phosphat zu FDG erfolgt mit Ausnahme der Leber in allen Organen und im Tumorgewebe sehr langsam. Es kommt dadurch nach intravenöser Injektion von FDG in stoffwechselaktiven Geweben zu einer kontinuierlich steigenden intrazellulären Konzentration von FDG-6-Phosphat. Daraus resultiert in der Regel ein hoher Kontrast zwischen Tumorgewebe und umgebenden normalen Organen.

In der Tumordiagnostik macht man sich zunutze, dass Tumorzellen aufgrund ihres unkontrollierten Wachstums einen deutlich erhöhten Glucose-Verbrauch gegenüber gesunden Zellen haben. Die FDG reichert sich also in den entarteten Zellen an. So kann man auf die Aktivität des Glucosestoffwechsels in verschiedenen Geweben rückschließen und demzufolge Tumorzellen, welche einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweisen, gut darstellen [9, 51, 87, 99].

Im späteren PET-Bild hebt sich deswegen der Tumor vom umliegenden, gesunden Gewebe durch seine Mehranreicherung ab. Schon Metastasen, die nur wenige Millimeter betragen, können so erkannt werden. Damit eignet sich FDG prinzipiell zur Frühdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapiekontrolle von Tumorerkrankungen.

### Abbildung 1:F-18-FDG



#### 1.2.3.4. Anwendungsgebiete der PET und Strahlenbelastung

Die PET findet hauptsächlich Anwendung in der Onkologie, Kardiologie und Neurologie. In der Onkologie hilft die PET v. a. in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen, sowohl im Primärstaging als auch im Restaging, besonders aber in der Therapieverlaufskontrolle [9, 87].

Für eine F-18FDG-PET-Ganzkörperuntersuchung beträgt die Strahlenbelastung ca 8mSV, ähnlich der einer CT-Thorax-Untersuchung.

#### 1.2.3.5. PET in der Lymphomdiagnostik

Zum Staging und Restaging nach Therapie bei Lymphompatienten wurde lange Zeit als nuklearmedizinische Methode die Ga-67-Szintigraphie eingesetzt. Mehrere Autoren konnten jedoch zeigen, dass mit der F-18FDG-PET mehr Läsionen erkannt werden können und ein exakteres Staging ermöglicht wird [96]. PET zeigt aber nicht nur einen Vorteil gegenüber der Ga-67-Szintigraphie und der CT [24, 29, 43, 52, 57, 70, 81], sondern es wurde auch nachgewiesen, dass die PET bei der Identifizierung von Knochenbefall bei malignen Lymphomen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Skelettszintigraphie zeigt [18, 71].

Die PET hat also eine große Bedeutung in der klinischen Diagnostik von Tumorerkrankungen (insbesondere bei malignen Lymphomen), da in der PET durch einen erhöhten Glucosestoffwechsel Tumore von gesundem Gewebe unterschieden werden können.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die F-18-FDG-PET bei folgenden Fragestellungen eine hohe Aussagekraft besitzt [20]:

- Für das Primärstaging besonders bei Verdacht auf abdominellen Organbefall.
- Für das Restaging nach Chemo- oder Strahlentherapie bei klinischen Verdacht auf Residual- oder Rezidivtumor und sonst negativer Bildgebung sowie bei unklarer Bildgebung (z. B. bulky disease).
- Zur Prognose und Therapieansprechbarkeit, wobei hier noch keine standardisierten Indikationen vorliegen.

Das PET hilft also dabei kleine Raumforderungen wie zum Beispiel Lymphknoten <1cm zu erfassen, ein Ganzkörperstaging durchzuführen, maligne von benignen Herden zu unterscheiden, aber auch im Restaging nach Strahlen- und/oder Chemotherapie zur Differenzierung von Rezidiven gegenüber therapieinduzierten Veränderungen beizutragen.

Nachteil der PET ist allerdings die schwierige Zuordnung einer vermehrten Traceranreicherung zu einer exakten anatomischen Struktur, wegen einer unzulänglichen Kontrastierung dieser. Anatomische Strukturen werden im Allgemeinen nur schwach oder gar nicht dargestellt. Eine genaue anatomische Zuordnung hat aber gerade bei onkologischen Fragestellungen eine hohe Relevanz. Denn gerade dort ist eine präzise Kenntnis der anatomischen Lage einer Läsion erforderlich. Deswegen muss der Vergleich, mit einem morphologiebasierten reproduzierbaren Schnittbildverfahren wie z. B. der Computertomographie erfolgen.

Die F-18-FDG-PET eignet sich auch nicht für alle Lymphomtypen. Hoffmann et al. untersuchten zum Beispiel in einer prospektiven Studie die F-18FDG-PET im Staging bei Patienten mit extranodalen B-Zell-Lymphomen vom MALT-Typ. Nach 10 Patienten mit MALT-Lymphomen unterschiedlicher Lokalisationen (6x Magen, 2x Lunge, 1x Ohrspeicheldrüse, 1x Tränendrüse) sowie unterschiedlichen Malignitätsgrades (9x low grade, 1x high grade) wurde jedoch die Studie abgebrochen, da bei keinem der



untersuchten Patienten mit MALT-Lymphom eine FDG-Anreicherung in den bekannten MALT-Läsionen darstellbar war. Somit scheinen Lymphome vom MALT-Typ keine Indikation für die FDG-PET darzustellen [48].

#### **1.2.4. PET/CT**

##### 1.2.4.1. Entwicklungsgeschichte der PET/CT

In den 1990er Jahren hat man bereits begonnen CT und PET Bilder mittels einer speziellen Software zu fusionieren und somit morphologischer mit funktioneller Bildgebung zu kombinieren.

Der erste PET/CT-Hybridscanner wurde 1998 an der University of Pittsburgh Medical Center in Betrieb genommen [91].

Die Technik wurde seitdem immer weiterentwickelt und wird nun weltweit sowohl in der Diagnostik, Therapieplanung und Verlaufskontrolle eingesetzt [14].

##### 1.2.4.2 Prinzip der PET/CT

Seit etwa 7 Jahren befindet sich das PET/CT, also die Kombination von PET und CT, im Einsatz. Bei diesem Verfahren werden in einem Untersuchungsgang in gleicher Position des Patienten sowohl ein Ganzkörper-PET als auch ein Ganzkörper-CT aufgenommen. Der Patient wird dabei auf einen Lagerungstisch durch zwei mit einander verbundene Gantrys gefahren, zunächst durch die CT-Gantry und anschließend durch die PET-Gantry. Dabei erfolgt für jedes der beiden Systeme die Bildakquisition und –rekonstruktion wie in den Einzelmodalitäten. Die erhaltenen Bilder werden dann durch eine spezielle Software kombiniert und fusioniert. Der Betrachter kann somit die ausgegebenen Bilder einzeln auswerten oder sich in der Fusion ein gemeinsames Schnittbild zeigen lassen, welches die morphologischen Aussagen des CT mit den funktionellen Ergebnissen der PET vereint. Somit können PET-positive Läsionen besser detektiert werden und auch von nicht pathologischen Mehranreicherungen unterschieden werden. Das kann in den meisten Fällen helfen, PET positive Läsionen im Bezug auf eine Malignität zu beurteilen [59]. Das Kontrastmittel der CT und die F-18FDG-Glucose beeinflussen einander nicht in Ihrer Aufnahme und Verteilung [3].

Das CT dient hierbei neben der Absorptionskorrektur der sicheren morphologischen Zuordnung von Bezirken vermehrter FDG-Anreicherung. Somit ist es möglich, exakt fast auf den Millimeter genau Radioaktivitätsanreicherungen einem morphologischen Befund im CT zuzuordnen. Während die Sensitivität nur marginal erhöht wird, lässt sich die Spezifität insbesondere der CT signifikant verbessern, da fragliche Befunde einem malignen oder benignen Geschehen zuzuordnen sind. Die PET/CT ist also eine Fusionsbildgebung, die die anatomisch hochauflösende Darstellung des Mehrzeilen-Spiral-CT's mit der spezifischen molekularen Bildgebung der PET kombiniert. Meist wird die CT-Information schwarzweiß und die PET-Information farbig überlagert. Diese Methode kombiniert die hohe Ortsauflösung (ca. < 1mm) einer CT mit der funktionellen Information einer PET. Hierdurch können z. B. Ganzkörperuntersuchungen zur Stadieneinteilung maligner Tumoren in einem einzigen Untersuchungsgang durchgeführt werden.

Die Untersuchung erfolgt dabei im Liegen und dauert ca. 30 min. In der Regel wird die CT nach i.v.-Injektion eines Röntgenkontrastmittels durchgeführt. Bei bestimmten Fragestellungen kann auch eine Kontrastierung des Magens und/oder Darms durch Trinken von 1 - 2 Liter Wasser oder einem wässrigen Röntgenkontrastmittels notwendig sein.

Abbildung 2: PET/CT



### 1.2.4.3. Problemquellen

Durch Lagerung der Arme neben dem Körper des Patienten kommt es zu so genannten Aufhängungsartefakten. Diese zeigen sich als streifige Schleier in den CT-Aufnahmen, welches zu einer diagnostischen Unsicherheit führt, da eine morphologische Korrelation der PET-Bilder erschwert wird. Bei adipösen Patienten treten diese Artefakte verstärkt auf [79]. Deswegen sollten die Arme des Patienten wenn möglich über den Kopf genommen gelagert werden

Auch Metallimplantate können zu streifigen Aufhängungsartefakten ausgehend vom Metallkörper im CT-Bild führen [32, 56]. In der PET stellen sich Metallimplantate als so genannte „kalte“ Areale dar, da es an dieser Stelle zu keiner Traceranreicherung kommt. Auch nach der Schwächungskorrektur durch einen CT-Datensatz bleiben diese Areale kalt, außer der Patient hat sich bewegt. Solche verwackelten Aufnahmen können zu Artefakten in den korrigierten PET-Bildern führen, die allerdings von einem erfahrenen Untersucher in der Regel erkannt werden sollten [32, 56].

Weiterhin wird derzeit noch über störende Artefakte durch eine Kontrastmittelgabe diskutiert [7, 79].

Durch die Auswahl eines geeigneten Untersuchungsprotokolls können aber solche Artefakte reduziert werden.

#### Es stehen drei Protokolle zur Verfügung:

1. Anstatt einer diagnostischen CT wird lediglich eine Low-dose-CT gefahren. Bei diesem Vorgehen sind kaum Artefakte zu erwarten und die Strahlenexposition für den Patienten ist gering, allerdings ist die Aussagekraft der CT nicht optimal.

2. Nachdem zunächst eine Low-dose-CT zur Schwächungskorrektur und eine PET durchgeführt wurden, wird noch eine diagnostische CT durchgeführt. Dieses Verfahren liefert in der Bildqualität optimale Resultate, jedoch ist es zeitaufwändig, kompliziert und mit der höchsten Strahlenbelastung verbunden.

3. Die PET/CT wird mit einer diagnostischen CT erstellt. Kontrastmittelbedingte Artefakte müssen hier in Kauf genommen werden, treten jedoch auch bei intravenösen Kontrastmitteln nicht immer auf [10]. Ansonsten liefert diese Methode generell Bilder in

guter Gesamtqualität. Es hat sich gezeigt, dass orale Kontrastmittel auf Wasserbasis die geringsten Artefakte hervorrufen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Patientenkollektive**

Eingeschlossen in diese retrospektive Studie wurden insgesamt 100 Patienten mit einem mittel- oder hochgradigen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bzw. Morbus Hodgkin (HD). Diese wurden entweder einer F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung, oder getrennt durchgeführten F-18-FDG-PET und CT-Untersuchungen innerhalb eines Zeitraums von 10d zum Primärstaging oder Restaging nach Therapie unterzogen.

Unter den ersten 50 Patienten, die eine F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung erhielten, befanden sich 40 Männer und 10 Frauen in einem Alter zwischen 29 und 70 Jahren (NHL (n= 38) und HD (n= 12)).

Ein weiteres Kollektiv von 50 Patienten, darunter 24 Männer und 26 Frauen, in einem Alter zwischen 19 - 70 Jahren mit einem mittel- oder hochgradigen NHL(n=32) und HD(n=18), wurde wegen unklaren Anreicherungen in der PET-Untersuchung zusätzlich zur weiteren Befundabklärung in einem Zeitraum von bis zu 10 Tagen mit einem CT untersucht oder umgekehrt [61].

#### Primärstaging

Zum Primärstaging erhielten 12 Patienten (NHL:n=8, HD:n=4) eine PET/CT-Untersuchung, während 22 Patienten (NHL:n=11, HD:n=11) mit PET und CT untersucht wurden.

#### Restaging

38 Patienten (NHL:n=30, HD:n=8) wurden zum Restaging nach Therapie einer PET/CT Untersuchung unterzogen, während 28 Patienten (NHL:n=21, HD:n=7) mit getrennt

ausgeführten PET und CT –Scans untersucht wurden. Die Diagnose eines malignen Lymphoms wurde dabei hauptsächlich durch den histologischen Befund gestellt [61], welcher den Goldstandard in der Diagnostik maligner Lymphome darstellt. Zur Sicherung der Diagnose eines Lymphoms ist die Entnahme eines vollständigen verdächtigen Lymphknotens erforderlich. Dazu wird ein Lymphknoten ausgewählt, der einfach zugänglich und möglichst groß ist. Der Lymphknoten wird anschließend feingeweblich (histologisch) aufgearbeitet, gefärbt und mikroskopisch untersucht. Dabei erkennt der Pathologe typische Merkmale der verschiedenen Erkrankungen, wie etwa die charakteristischen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen des klassischen Hodgkin Lymphoms [49].

## **2.2. Geräte**

### **2.2.1. PET/CT**

Die PET-CT-Untersuchungen erfolgten an einem Philips Gemini PET/CT–Scanner (Philips, Hamburg/Deutschland), bestehend aus einem GSO-Vollring–PET-Scanner und einem Mehrschicht-Spiral-CT-Scanner (Zweizeiler).

### **2.2.2. PET und CT**

Bei Patienten, die mit getrennten Modalitäten untersucht wurden, erfolgte die PET-Untersuchung an einem Philips Allegro PET-Scanner (GSO Vollring PET)(Philips Hamburg/Deutschland), während eine Hals-, Thorax- und Abdomen-Computertomographie mit Kontrastmittel an einem Philipps MX 8000 CT-Scanner (Philipps Hamburg/Deutschland) durchgeführt wurde [61].

## 2.3. Aufnahmemodi

### 2.3.1. PET und PET/CT

Alle FDG-PET oder PET/CT-Untersuchungen wurden folgendermaßen durchgeführt:

- mindestens sechsstündiges Fasten vor der Aufnahme
- keine zuckerhaltige Flüssigkeit vor der Aufnahme
- Blutzuckerkontrolle vor FDG-PET (<120mg/dl)
- Gewichtsabhängige Applikation von 2-Deoxy-2-[18]fluoro-D-Glucose (hier ca. 200 MBq i.v.)
- Direkt im Anschluss Gabe von jeweils 20 mg Furosemid (beschleunigt renale Ausscheidung) und Butylscopolamin (vermindert die intestinale Aufnahme des Radiopharmakons) ebenfalls i.v.
- 60 Minuten nach Applikation von F-18-FDG und unmittelbar nach vollständiger Entleerung der Blase, Ganzkörperaufnahme im PET-Vollring-Scanners.
- Die Aufnahmen wurden dabei caudo-cranial in einem 3-D-Modus und einer 144 x 144 Matrix angefertigt. Bei einer Aquisitionszeit von 3 Minuten/Bettposition wurden 12 Bettpositionen gefahren.

Schwächungskorrektur: Diese erfolgte bei der PET auf Grundlagen einer Transmissionmessung, wobei mittels einer externen Strahlenquelle ein zur Emissionstomographie korrespondierendes Bild gewonnen wird. Bei der PET/CT erfolgte die Schwächungskorrektur durch ein Low-dose-CT, welche das Gebiet von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel abdeckte. Da eine Ganzkörperaufnahme mit einem modernen CT nicht länger als 30 Sekunden dauert, ist dieses Verfahren nicht nur deutlich genauer, sondern auch erheblich schneller. Mit Hilfe von Umrechnungstabellen wird einem gemessenen Hounsfield-Wert im Computertomographie-Schnitt der zugehörige lineare Schwächungskoeffizient  $\mu$  für Gammastrahlung der Energie 511 keV zugeordnet. Davor werden die CT-Daten jedoch segmentiert: Die gemessenen Daten werden geglättet und die Hounsfield-Werte auf einen festen Schwächungswert für Wasser, Knochen und Luft auf- bzw. abgerundet. Damit wird vermieden, dass durch die Schwächungskorrektur Bildrauschen ins Bild hineingerechnet

wird. Da das Computertomogramm oft unter Verwendung von Röntgenkontrastmittel aufgenommen wird, kann dies bei manchen Geräten zu Bildartefakten führen. Ein Metallimplantat kann ebenso nicht nur die Bildrekonstruktion des CT, sondern auch die Schwächungskorrektur und damit die Bildrekonstruktion des PET Bildes stören.

Das diagnostische Spiral-CT von Hals, Thorax, Abdomen und Becken als Teil des PET/CT wurde nach der automatischen intravenösen Injektion von 120ml (2 - 2,5ml/sec) eines iodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300, Schering, Berlin/Deutschland) angefertigt.

Die Scanverzögerung nach der Injektion betrug 30 sec, um die venöse Phase anzuzeigen. Die Aufnahme wurde bei 120 kV und 100 - 190 mAs durchgeführt. Die Aufnahmeparameter beinhalteten dabei eine Schichtdicke von 5 mm, einen Pitch-Faktor von 1.1, eine Rotationszeit von 0,75 sec, ein axialer FOV von 320 - 400 mm und eine 512 x 512 Matrix [61].

### **2.3.2. CT**

Das Routineaufnahmeprotokoll des verwendeten Mehrschicht-CTs beinhaltete eine Aufnahme des Hals, Thorax, Abdomen und Beckens in spiraler Aufnahmetechnik. Die CT-Aufnahme wurde nach einer automatischen Injektion von iodhaltigen Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Berlin/Deutschland) unter kontinuierlicher Aufnahme bei 120 kV und 100 - 190mAs durchgeführt, die von der gescannten Organregion abhingen. Die verwendeten Aufnahmeparameter bestanden aus einer Schichtdicke von 5mm (2 - 4 mm/sec), einer Rotationszeit von 0,75 sec, einem Pitch-Index von 1,1, einem axialen FOV von 320 - 400 mm (abhängig von der Größe des Patienten) und einer 512 x 512 Matrix [61].



## 2.4. Auswerteverfahren

Alle Untersuchungen bzw. Modalitäten (PET und CT Komponenten jeweils getrennt) wurden im ersten Schritt individuell, separat und geblendet ausgewertet, ohne Kenntnis der Ergebnisse der anderen Modalität. Alle suspekten Strukturen und Läsionen in der CT bzw. Stoffwechselsteigerungen in der PET wurden hierbei separat dokumentiert (Läsionen-basierte Auswertung) und anschließend in vordefinierte Regionen zusammengefasst (Regionen-basierte Auswertung). Diese Regionen-basierte Auswertung unterschied sich zum einem zwischen Hals-, Thorax-(einschließlich Mediastinum und Axilla), Bauch-, und Becken-Lymphknoten, Extranodalen-, Knochen- und Milzbefall, wobei dann die Anzahl der Läsionen innerhalb dieser Region nicht berücksichtigt wurde.

Anschließend wurde eine kombinierte Betrachtungsweise der beiden Modalitäten durchgeführt. Die Fusion der PET und CT-Untersuchungen wurde dabei nur in der PET/CT-Gruppe durchgeführt. Lediglich im Falle einer unklaren Diagnose bei der „Side-by-side“-Bewertung in der zweiten Gruppe wurden die verdächtigen Daten von denselben Untersuchern gemeinsam übereinander gelagert und ausgewertet (Hermes Software, Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden).

Jede Läsion wurde hinsichtlich des LK-Befalls in beiden Modalitäten entweder positiv oder negativ beurteilt. Dabei wurden die Läsionen mittels eines Bewertungssystems von 3 Stufen (Diagnostischer Sicherheits-Wert, DS-Wert 1 - 3) für jede Modalität klassifiziert:

Tabelle 8:

<u>DS-Wert</u>	<u>Definition</u>
1	beide Untersucher sind unsicher, ob eine Läsion als positiv bzw. negativ zu beurteilen ist
2	ein Untersucher ist unsicher, der andere ist sich sicher
3	beide Untersucher sind sich sicher

Dieses diagnostische Bewertungssystem wurde hier für jede verdächtige Läsion bei F-18-FDG-PET und CT separat verwendet. Für Läsionen mit unterschiedlichem Ergebnis bei den einzelnen separat ausgewerteten Modalitäten wurde der Befund mit der höheren Stufe des Bewertungssystems akzeptiert. Falls die Resultate von beiden Untersuchungen unterschiedlich waren, aber dennoch denselben Bewertungsgrad hatten, wurde die Läsion als positiv beurteilt.

Bei den CT-Untersuchungen wurden anatomische Abnormalitäten, wie z. B. osteolytische Veränderungen als pathologisch gewertet. Lymphknoten, die eine Größe von 1 cm überschritten, keinen Fetthilus aufwiesen, kombiniert mit einer abnormalen Kontrastmittelaufnahme wurden immer als positiv bewertet.

Im F-18-FDG-PET wurden Regionen mit fokal erhöhter Tracer-Aufnahme beurteilt. Dabei wurden alle gut umschriebenen Traceraufnahmen in der Leber, Milz und Mediastinum als verdächtig gesehen. Ebenso wurden fokale Läsionen in der Lunge als pathologisch gewertet, wenn diese sowohl in korrigierten, als auch in nicht korrigierten Aufnahmen identifizierbar waren. In Zweifelsfällen wurden zusätzlich die SUVmax –Werte berechnet. Bei einem cut-off-Wert von 2,0 wurde eine Läsion dann als pathologisch definiert.

## **2.5. Diagnosesicherungen**

Aufgrund der Tatsache, dass eine histologische Beurteilung aller entdeckten Läsionen nicht praktikabel war, gibt es keinen Goldstandard, um unsere Befunde zu validieren. Deshalb wurden die Befunde mit verschiedenen Nachfolgeuntersuchungen (Restaging) wie MRT, CT, PET und Sonographie verglichen, die innerhalb von mindestens sechs Monaten angefertigt wurden. Auf diese Weise konnte für die verschiedenen Techniken die regionsbasierte Diagnose beurteilt werden. Somit konnte also eine detailliertere statistische Analyse durchgeführt werden.

Nachfolgend wurden die Ergebnisse in zwei Patientenuntergruppen aufgeteilt, in Staging- und Restaging–Untersuchungen [61].

## 2.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Sensitivität, Spezifität das Konfidenzintervall sowie der positiv und negativ prädiktive Wert verwendet. Die Berechnung erfolgte sowohl für die befallenen Regionen im PET und CT als auch im PET/CT jeweils für die Staging- und Restaging- Untersuchung

Das Konfidenzintervall, auch Vertrauensintervall, gibt eine Aussage über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters (zum Beispiel eines Mittelwertes) aus. Das Vertrauensintervall schließt einen Bereich um den geschätzten Parameter ein, der mit einer zuvor festgelegten Wahrscheinlichkeit die wahre Lage des Parameters trifft.

Der positiv und negativ prädiktive Wert soll die Wirksamkeit oder die Relevanz eines statischen Tests beschreiben, d. h. der Wert gibt an, wie wahrscheinlich ein Ergebnis auch wirklich positiv oder negativ ist.

Der positive prädiktive Wert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, eine Erkrankung K anhand des positiven Testergebnisses zu erkennen, der negative prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, einen Gesunden anhand des negativen Befundes zu erkennen [27].

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Primärstaging

#### 3.1.1. Getrennt ausgeführte PET und CT –Untersuchung

Bei 22 Patienten, die mit getrennten PET und CT –Geräten untersucht wurden, wurden 111 Läsionen in 42 Regionen mittels CT detektiert, 113 Läsionen in 47 Regionen mittels PET alleine und 122 Läsionen in 47 Regionen durch die „Side-by-side“-Betrachtung von PET und CT.

Falsch positive Ergebnisse traten dabei in 36 Läsionen in 15 Regionen bei der CT und in 2 Läsionen in 2 Regionen im PET auf. Diese beiden PET-positiven Läsionen wurden nach einem Vergleich mit der CT als negativ bewertet, da sie durch eine erhöhte Aktivität im Bereich von Gefäßen und Darm verursacht wurden.

Die „Side-by-side“ Betrachtung von PET und CT versäumte die Entdeckung eines hilären Lymphknotens, der als nicht verdächtig eingestuft wurde, sich 3 Monate später in einer Nachuntersuchung aber pathologisch zeigte.

8 Läsionen in 6 Regionen wurden durch die alleinige CT-Untersuchung nicht entdeckt [61]. Im Primärstaging ergaben sich bei 22 Patienten mit 154 Regionen im CT eine Sensitivität von 88 % mit einem Konfidenzintervall von 74,8 - 95,3 % und eine Spezifität von 86 % (77,7 - 91,9 %), im PET eine Sensitivität von 98 % (88,9 - 99,9 %) und eine Spezifität von 98 % (93,4 - 99,8 %).

Für die Fusion beider Modalitäten errechnete sich eine Sensitivität von 98 % (88,9 - 99,9 %) und eine Spezifität von 100 % (96,9 - 100 %).

Der positiv prädiktive Wert fürs CT betrug 73,7 %, fürs PET 95,9 % und für die Fusion beider Modalitäten 100 %.

Der negativ prädiktive Wert für die CT dagegen 93,8 %, für die PET und Fusion beider Modalitäten jeweils 99 %.

Die regionsbasierten Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst

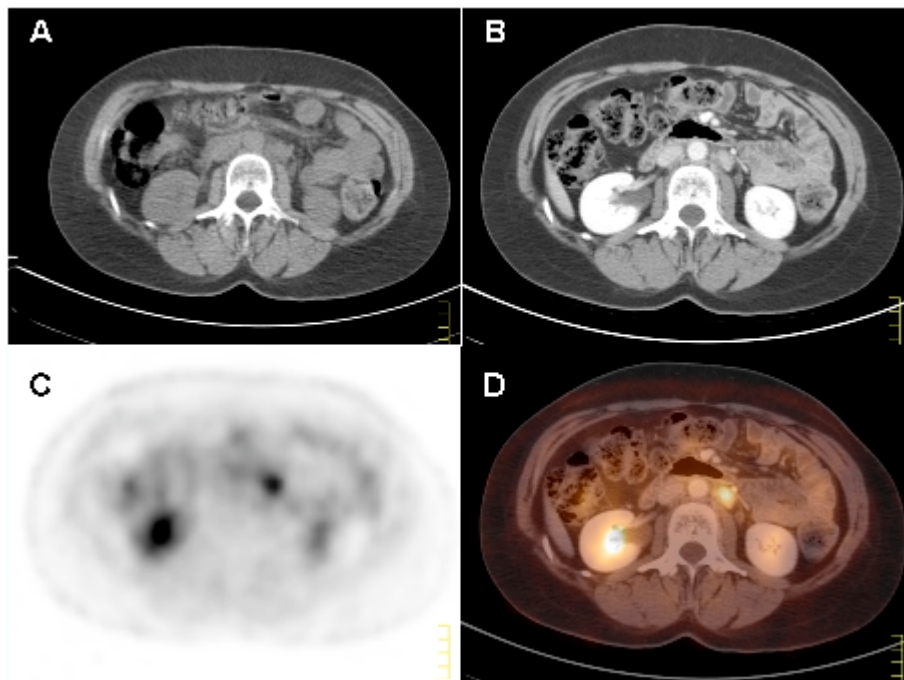
### 3.1.2. PET/CT

12 Patienten erhielten ein Primärstaging durch ein kombiniertes PET/CT. Hierbei wurden 57 Läsionen in 25 Regionen mittels CT entdeckt, 64 Läsionen in 27 Regionen mittels PET und 65 Läsionen in 27 Regionen mittels PET/CT. In diesem Kollektiv wurde die PET/CT bei allen Patienten korrekt befundet, während die PET bei der Entdeckung einer mediastinalen Lymphadenopathie falsch-negativ war [61].

Für die PET/CT errechneten sich folgende Werte:

Eine Sensitivität von 93 % (75,7 - 99,1 %) im CT, 100 % (87,2 - 100 %) im PET und 100 % (87,2 - 100 %) im PET/CT. Die Spezifität betrug im CT 91 % (78,5 - 96,0 %), im PET 100 % (93,7 - 100 %) und im PET/CT 100 % (93,7 - 100 %). Weiterhin ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 80,6 % (CT), 100 % (PET) und 100 % (PET/CT) und ein negativ prädiktiver Wert von 96,2 % (CT), 100 % (PET) und 100 % (PET/CT).

Die regionsbasierten Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.



**Abbildung 3:** *Paraaortaler LK-Befall bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin*

A) *Low-dose CT*, B) *Kontrastmittelverstärktes CT*, C) *PET*, D) *PET/CT*

Tabelle 9 Regionsbasierte Auswertung von getrennt ausgeführten PET und CT Untersuchungen (A) und PET/CT beim Primärstaging [61]

Primärstaging	A: Region-basierte Analyse 154 Regionen (22 Patienten)			B: Region-basierte Analyse 84 Regionen (12 Patienten)		
	CT	PET	PET und CT	CT	PET	PET/CT
Richtig positive	42	47	47	25	27	27
Richtig negative	91	104	106	51	57	57
Falsch positive	15	2	0	6	0	0
Falsche negative	6	1	1	2	0	0
Sensitivität (95% CI)	88% (74.8-95.3%)	98% (88.9-99.9%)	98% (88.9-99.9%)	93% (75.7-99.1%)	100% (87.2-100%)	100% (87.2-100%)
Spezifität (95% CI)	86% (77.7-91.9%)	98% (93.4-99.8%)	100% (96.9-100%)	91% (78.5-96.0%)	100% (93.7-100%)	100% (93.7-100%)

Die Zusammenschau von PET und CT führte zu einem „Downstaging“ bei sieben und zwei Patienten verglichen mit CT und PET als Einzelmodalitäten. Bei einem Patienten kam es zum „Upstaging“ in der kombinierten Modalität verglichen mit der CT alleine.

In der PET/CT Gruppe mit zusätzlichen lesen der PET-Daten kam es zu einem „Downstaging“ bei drei Patienten (siehe Tabelle 10).

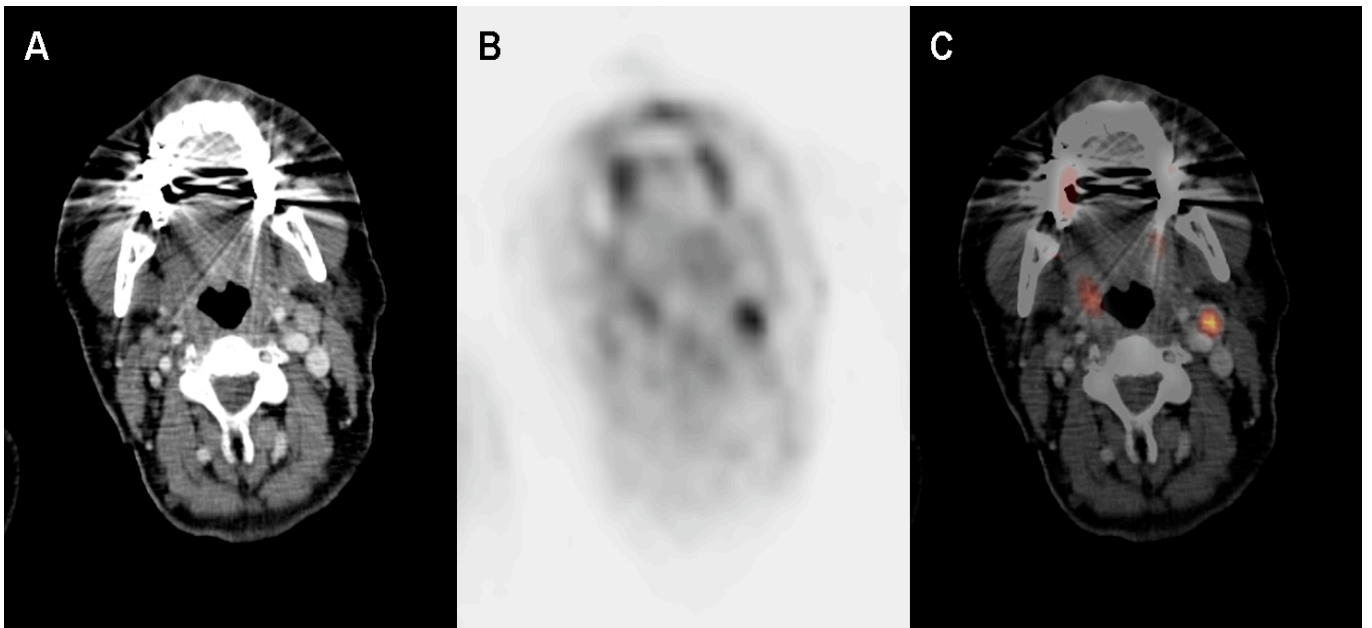


Abbildung 4: Beispiel eines Patienten mit Morbus Hodgkin

Verdächtiger zervikaler Lymphknoten im kontrastmittelverstärkten CT(A) zeigt einen pathologischen F-18-FDG uptake im PET(B) genauso wie im PET/CT(C)

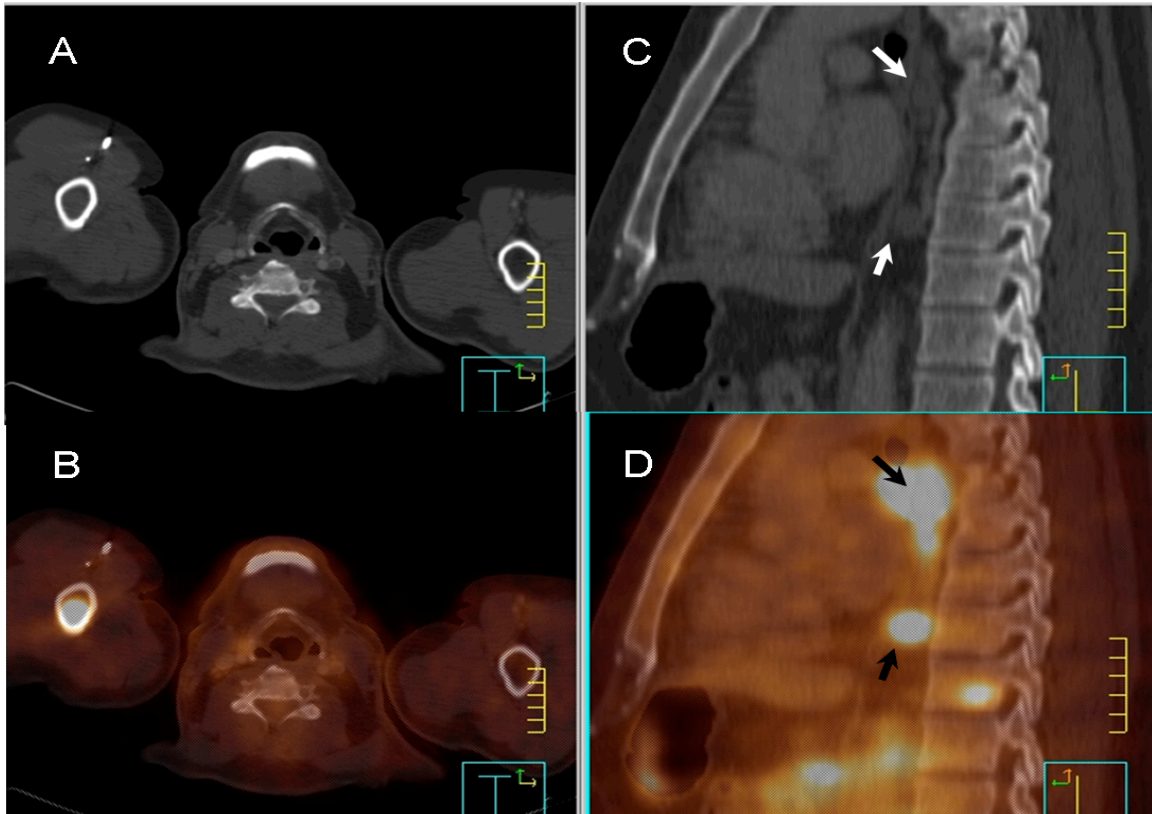
Tabelle 10: Daten von Patienten mit up- und down-staging bei getrennt ausgeführten PET und CT Untersuchungen (A) und PET/CT (B) beim Primärstaging basierend auf dem Ann Arbor-System [61]

<b>A</b>	<b>Staging</b>			<b>PET und CT Staging verglichen mit CT und PET</b>			
	<b>Diagnose</b>	<b>CT</b>	<b>PET</b>	<b>PET und CT</b>	<b>Lokalisation der Läsion</b>	<b>CT</b>	<b>PET</b>
HD	III	II <sub>E</sub>	II		abdomineller LK, Ovar (PET)	down	down
NHL	I	I <sub>L</sub>	I		Lunge (PET)	--	down
NHL	I <sub>L</sub>	II <sub>L</sub>	II <sub>L</sub>		zervikaler LK	up	--
NHL	I	0	0		pelviner LK	down	--
NHL	III	0	0		zervikaler+ thorakaler LK, Magen	down	--
HD	I	0	0		zervikaler LK	down	--
NHL	I	0	0		pelviner Lk	down	--
HD	III	II	II		abdomineller LK	down	--
HD	III	I	I		thorakaler + pelviner LK	down	--

<b>B</b>	<b>Staging</b>			<b>PET/CT staging verglichen mit CT und PET</b>			
	<b>Diagnose</b>	<b>CT</b>	<b>PET</b>	<b>PET / CT</b>	<b>Site of lesion</b>	<b>CT</b>	<b>PET</b>
HD	III <sub>S</sub>	II	II		pelviner LK, Milz	down	--
NHL	II	I	I		thorakaler LK	down	--
NHL	II <sub>H</sub>	I	I		Leber	down	--

Zusätzlich wurde bei der PET auch eine hohe Sensitivität (100%) und Spezifität (97%) bei der histopathologische Kontrolle von extranodalen Läsionen gezeigt.





**Abbildung 5:** Primärstaging mit PET/CT bei einem Patienten mit NHL:

Extranodaler Knochenbefall des rechten Humerus, sowie eines Wirbelkörpers der BWS (durch Biopsie gesichert) wurden von der CT nicht erkannt (A; C), zeigten aber einen pathologischen FDG-Uptake mit fusionierten PET/CT Bildern (B, D). Verdächtige LK im CT zeigten einen pathologischen F-18-FDG Uptake bei fusionierten PET/CT (D)

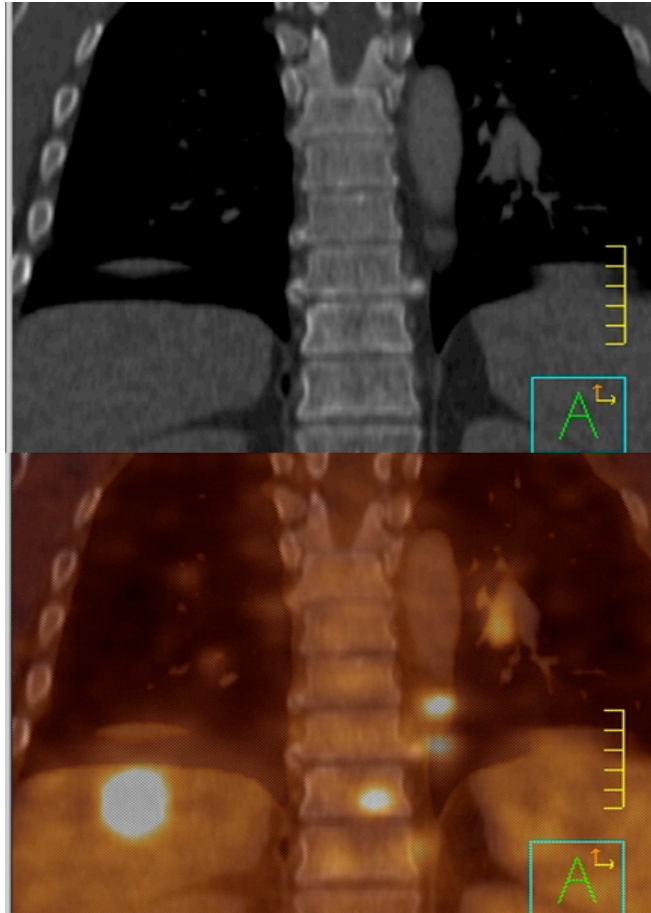


Abbildung 6: Patient mit NHL:

Befall eines Wirbelkörpers der BWS wurde von der CT nicht erkannt, zeigte aber einen pathologischen F-18-FDG uptake im PET/CT

## 3.2 Restaging

### 3.2.1. Getrennt durchgeführte PET und CT-Untersuchungen

In dieser Untergruppe wurden insgesamt 28 Patienten untersucht. Mittels CT wurden 40 Läsionen in 24 Regionen entdeckt. Mittels PET wurden 50 Läsionen in 27 Regionen und 52 Läsionen in 27 Regionen durch die Zusammenschau von PET und CT gefunden. Dabei wurden von der CT 65 Läsionen in 41 Regionen fälschlicherweise als Restlymphom gewertet.

Im Vergleich dazu zeigte die PET nur bei einem Patienten falsch positive Befunde in einer Region mit 2 Läsionen. Diese beiden suspekten Läsionen in der PET wurden als Darmaktivität erkannt, als sie mit der CT untersucht wurden. Die „Side-by-side“-Beurteilung von PET und CT übersah die Entdeckung von Knochenmarksbefall bei einem Patienten. Die „Side-by-side“-Betrachtung von PET und CT führte bei 18 Patienten (14 %) im Vergleich zur CT zu einem Downstaging, dagegen bei nur einem Patienten im Vergleich zur PET alleine. Ein Milzbefall, der durch die PET entdeckt wurde, aber nicht durch das CT, führte zum Upstaging des Lymphoms. In Zusammenschau mit der CT kam es im Vergleich zur PET alleine bei einem Patienten zu einem Downstaging.

Im Restaging nach Therapie ergaben sich für die getrennten Modalitäten eine Sensitivität von 86 % (67,3 - 96,0 %) im CT, 96 % (81,7 - 99,9 %) im PET und in der Fusion 96 % (81,7 - 99,9 %).

Die Spezifität betrug 76 % (86,4 - 81,9 %) im CT, 99 % (96,7 - 100 %) im PET und 100 % (97,8 - 100 %) in der Fusion.

Ein positiv prädiktiver Wert von 85,7 % ergab sich für die CT, jeweils 96,4 % für die PET und für die Fusion. Der negativ prädiktive Wert errechnet sich zu 75,6 % für die CT, 99,4 % für die PET und 100 % für die Fusion der Einzelmodalitäten.

Zusätzlich konnte die PET/CT falsch-positive Befunde (Abbildung 5 und 6) in der PET und der CT ausräumen.

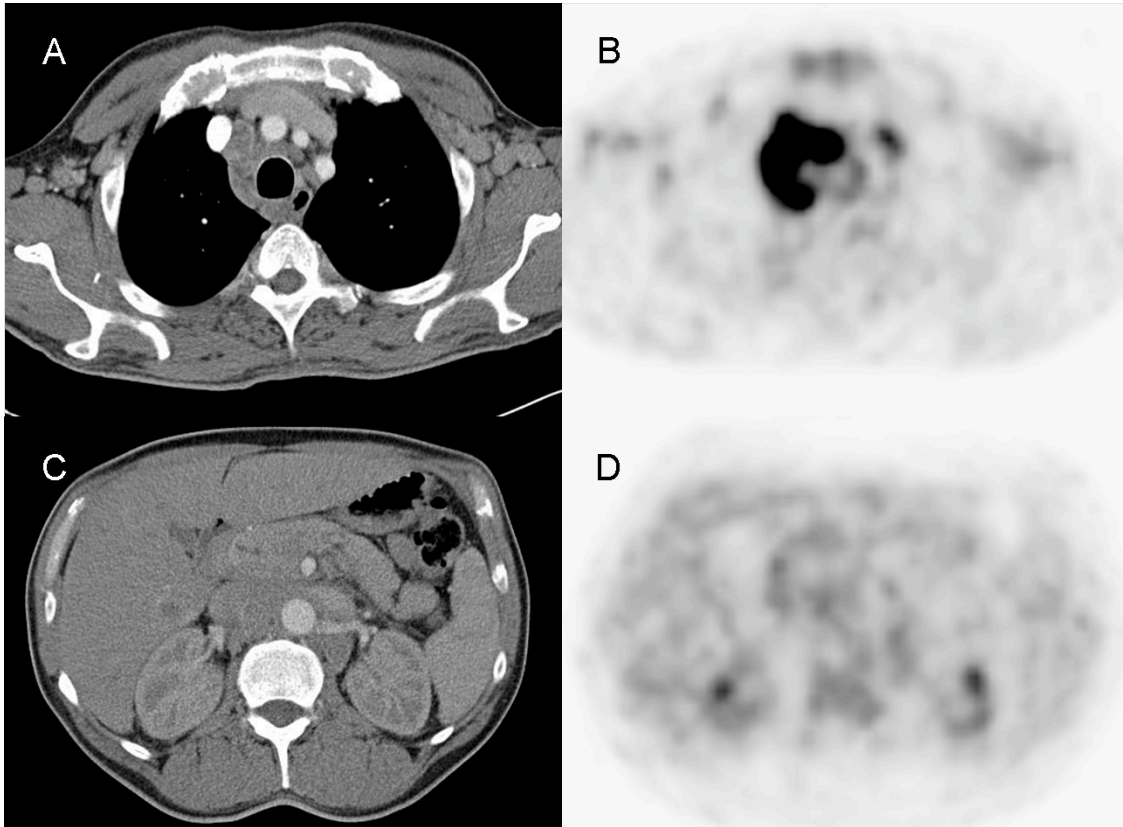


Abbildung 7:

*Restaging nach Chemotherapie mit getrennt ausgeführter CT (A,C) und PET (B,D) bei einem Patienten mit NHL:*

*Posttherapeutisches Residuum im Mediastinum bei der CT (A) zeigte einen erhöhten FDG Uptake bei der PET (B), wohingegen das Residuum im Abdomen (C) nicht mit einem erhöhten Glucosestoffwechsel verbunden war(D).Die Follow-up-Untersuchung bestätigt das PET im Abdomen und zeigte ein Residuum des Lymphoms im Mediastinum*

### 3.2.2. PET/CT

Bei 38 Patienten, wurde in 62 Regionen und 134 Läsionen durch das CT alleine ein rezidivierendes Lymphom erkannt, in 163 Läsionen und 73 Regionen durch das PET alleine und in 166 Läsionen und 73 Regionen durch die PET/CT. Falsch-Positive Regionen/Läsionen wurden sowohl im CT(15/31) als auch im PET(3/9) gefunden. Die meisten dieser extranodalen Läsionen, die fälschlicherweise als Lymphombefall im PET beurteilt wurden (z. B. Tonsillen), wurden durch die PET/CT ausgeschlossen. Ein suspekter Pleurabefall im PET/CT dagegen zeigte 3 Monate später in einer Follow-Up-Untersuchung keinen pathologischen Glucosmetabolismus mehr und wurde a. e. durch eine entzündliche Veränderung nach Chemotherapie verursacht. Bei 2 Patienten wurde ein Milzbefall weder durch PET und CT noch durch PET/CT diagnostiziert, aber durch MRT (Tabelle 3).

Für das Kombinationsgerät ergaben sich eine Sensitivität von 83 % (72,2 - 90,4 %) fürs CT, 97 % (90,7 - 99,7 %) fürs PET und 97 % (90,7 - 99,7 %) fürs PET/CT.

Die Spezifität betrug 92 % (87,4 - 95,5 %) im CT, im PET 98 % (95,5 - 99,7 %) und im PET/CT 99 % (97,1 -100 %).

Der positiv prädiktive Wert errechnete sich zu 82,7 % im CT, 97,3 % sowohl im PET als auch im PET/CT.

Ein negativ prädiktiver Wert von 92,1 % ergab sich fürs CT, von 98,4 % fürs PET und 99,5 % fürs PET/CT.

**Tabelle 11:Regionsbasierte Auswertung von getrennt ausgeführten PET und CT (A) und PET/CT (B) beim Restaging [61]**

R-staging	A: Region-basierte Analyse 196 Regionen (28 Patienten)			B: Region-basierte Analyse 266 Regionen (38 Patienten)		
	CT	PET	PET and CT	CT	PET	PET/CT
Richtig positive	24	27	27	62	73	73
Richtig negative	127	167	168	176	188	190
Falsch positive	41	1	0	15	3	1
Falsch negative	4	1	1	13	2	2
Sensitivität (95% CI)	86% (67.3-96.0%)	96% (81.7-99.9%)	96% (81.7-99.9%)	83% (72.2-90.4%)	97% (90.7-99.7%)	97% (90.7-99.7%)

Spezifität (95% CI)	76% (68.4-81.9%)	99% (96.7-100%)	100% (97.8-100%)	92% (87.4-95.5%)	98% (95.5-99.7%)	99% (97.1-100%)
------------------------	---------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	--------------------

Verglichen zur CT alleine, kam es durch die PET sowohl bei sieben Patienten zu einem Upstaging (18 %) als auch bei sieben Patienten (18 %) zu einem Downstaging. Verglichen zur PET, kam es richtigerweise zum Upstaging durch die PET/CT bei einem Patienten und bei drei Patienten zu einem Downstaging (8 %) (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Daten von Patienten mit up-und down-Staging bei getrennt ausgeführten PET und CT (A) und PET/CT (B) im Restaging basierend auf dem Ann-Arbor –System [61]**

A Diagnose	Staging			PET und CT staging verglichen mit CT und PET		
	CT	PET	PET und CT	Lokalisation der Läsion	CT	PET
HD	II	0	0	zervikaler+ thorakaler LK	down	--
HD	II	0	0	zervikaler + thorakaler LK	down	--
NHL	I <sub>E</sub>	0	0	Ethmoid	down	--
NHL	I	II	I	thorakaler LK	--	down
NHL	III	0	0	thorakaler + abdomineller LK	down	--
HD	III	0	0	thorakaler + abdomineller LK	down	--
HD	III	0	0	thorakaler + abdomineller LK	down	--
NHL	III	0	0	thorakaler + abdomineller LK	down	--
HD	I <sub>O</sub>	0	0	Zervikaler LK, Thorax	down	--
NHL	III	0	0	thorakaler + abdomineller LK	down	--
NHL	III	II	II	abdomineller + pelviner LK	down	--
NHL	III	I	I	zervikal + abdominellerl + pelviner LK	down	--
NHL	III	0	0	zervikaler+ thorakaler + abdomineller + pelviner LK	down	--
NHL	II	I	I	pelviner LK	down	--
NHL	III	0	0	zervikal + thorakaler + pelviner LK	down	--
HD	I	0	0	thorakaler LK	down	--
NHL	III	II	II	abdominaler LK	down	--
NHL	III	0	0	zervikaler+ thorakaler + pelviner LK	down	--
NHL	II	II <sub>S</sub>	II <sub>S</sub>	Milz	up	--
NHL	I	0	0	thorakaler LK	down	--

<b>B</b>	<b>Staging</b>			<b>PET/CT staging verglichen mit CT und PET</b>		
	<b>Diagnose</b>	<b>CT</b>	<b>PET</b>	<b>PET/CT</b>	<b>Lokalisation der Läsion</b>	<b>CT</b>
NHL	IV	IV <sub>s</sub>	IV <sub>s</sub>	Milz	up	--
NHL	IV	IV <sub>s</sub>	IV <sub>s</sub>	Milz	up	--
NHL	II	0	0	abdominaler + pelviner Lk	down	--
NHL	II	IV	IV	Knochenmark	up	--
NHL	II	I	0	abdominaler + pelviner Lk	down	down
NHL	III	IV	IV	Knochenmark	up	--
NHL	0	I <sub>E</sub>	I	thorakaler LK, Muskel	up	down
NHL	0	I	I <sub>E</sub>	pleuro-pericardiale Falte	up	up
NHL	II	I	I	abdominaler+ pelviner Lk	down	--
HD	I	0	0	thorakaler LK	down	--
NHL	III <sub>H</sub>	I <sub>H</sub>	I <sub>H</sub>	thorakaler LK	down	--
HD	0	II	I	Tonsille	up	down
NHL	II <sub>H</sub>	I	I	Leber	down	--
NHL	I	0	0	Abdominaler LK	down	--

## 4. Diskussion

Derzeit ist die morphologische Bildgebung mittels CT sowohl im Primär-Staging wie auch in der Rezidiv-Diagnostik bei Lymphomen weiterhin die am weitest verbreitete Untersuchungsmodalität, insbesondere in Deutschland. Dies liegt zum einem an der derzeit nicht flächendeckenden Verfügbarkeit von PET und PET/CT und der Tatsache, dass PET-Untersuchungen nicht regelhaft von den Krankenkassen erstattet werden, zum anderem bei der noch zum Teil eingeschränkten Akzeptanz vieler Überweiser.

Hierbei konnten anhand mehrerer Publikationen die Überlegenheit der F-18FDG-PET im Vergleich zur CT bei einer Vielzahl von malignen Erkrankung nachgewiesen werden [17, 29, 45].

Durch die Einführung der neuen PET/CT-Hybridbildgebung und der damit verbesserten Spezifität bei hoher Sensitivität und die genaue anatomische Lokalisation der Läsionen, erfreut sich die PET/CT einer deutlich gesteigerten Akzeptanz. Darüber hinaus werden auch erste FDG-PET/CT-Untersuchungen bei Bronchial-Karzinom von den Krankenkassen übernommen. PET/CT geht jedoch im Vergleich zur PET wie auch der CT alleine mit einer gesteigerten Strahlenbelastung einher. Die Frage stellt sich somit, wie viel PET, CT oder PET/CT braucht der Patient und der Arzt zur sicheren Diagnosefindung?

Ziel dieser Studie war es, dieser Frage nachzugehen und auch die Notwendigkeit der neuen kombinierten PET/CT-Geräten bei Lymphom-Erkrankungen zu untersuchen.

Viele Veröffentlichungen über kombinierte PET/CT-Geräte berichten, dass das Kombinationsgerät gegenüber dem PET alleine einen besseren klinischen Nutzen zeigt [29, 33-35, 38, 69, 81, 86]. Nur wenige der Studien haben jedoch den potenziellen Vorteil von kombinierten kontrastmittelverstärkten F-18FDG-PET/CT im Vergleich zu einzelnen durchgeführten PET und CT-Untersuchungen, die „Side-by-Side“ betrachtet werden untersucht [29]. Dies ist die erste Studie, die diese Frage bei Patienten mit malignen Lymphomen mit PET/CT und getrennten PET und CT analysiert [61].

Da das maligne Lymphom fast jedes Gewebe im Körper befallen kann, ist das Staging meistens auf den Gebrauch von einer Vielzahl von diagnostischen Untersuchungen wie strukturellen und funktionellen Aufnahmen, invasive Vorgehensweisen wie Laparotomie bzw. Laparoskopie und Splenektomie basiert.

Erste Erfolge des PET/CTs konnten auch schon in anderen Studien (von 2001 bis 2009) belegt werden. Hier konnte ein diagnostischer Zugewinn von PET/CT sowohl im Vergleich



zur alleinigen Anwendung von PET und CT als auch bei retrospektiver Bildfusion nachgewiesen werden [4, 6, 8, 38, 44, 53, 63].

## **4.1. PET versus CT bei malignen Lymphomen**

### **4.1.1. Primärstaging**

Der Nutzen der PET beim Primärstaging von M. Hodgkin und aggressiven NHL wurde bereits in mehreren Publikationen gezeigt [17, 28, 29, 45, 52, 78]. Newman et al. berichtete hervorragende Ergebnisse für thorako-abdominelle LK sowohl bei aggressiven als auch indolenten NHL [73]. Kostukoglu et al. bestätigte im Jahr 2000 diese Ergebnisse. Er berichtete mit einer Gruppe von 18 Patienten mit indolenten Lymphomen, dass die F-18-FDG-PET alle befallenen Lymphknoten, die mit der CT dargestellt wurden, unabhängig von der Größe und der Läsionen, gezeigt hat [58]. Mit der PET können laut Literatur 15 - 20 % mehr befallene Lymphknoten aufgrund eines pathologischen Speichermusters des F-18FDG-Stoffwechsels im Vergleich zur CT nachgewiesen werden, die lediglich die Größe als Kriterium einsetzt [69]. PET zeigt nicht nur einen Vorteil gegenüber der CT [24, 29, 43, 52, 57, 70, 81], sondern es wurde auch nachgewiesen, dass die PET bei der Identifizierung von Knochenbefall bei malignen Lymphomen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Skelettszintigraphie zeigt [18, 71].

In diesem Zusammenhang zeigte eine Studie, dass bei 5 % der Patienten mit einem bekannten Knochenmarksbefall die PET falsch negativ sei, aber auf der anderen Seite entdeckte die PET Knochenmark-Lymphome bei 13 % der Patienten, die eine negative Knochenmarksbiopsie aufwiesen [71]. Zusätzlich wurde bei der PET auch eine hohe Sensitivität (100 %) und Spezifität (97 %) bei der histopathologischen Kontrolle von extranodalen Läsionen gezeigt [70]. Aufgrund der Tatsache, dass die PET kein tumorspezifischer Tracer ist, kann eine erhöhter Glucosestoffwechsel sowohl einen anderen pathologischen Prozess, wie zum Beispiel eine Entzündung oder einen nicht krankhaften Prozess, wie zum Beispiel erhöhte Darmaktivität oder braunes Fett, darstellen. Ein erhöhter FDG-Uptake kann also auch bei Patienten ohne eine aktive Lymphomerkrankung auftreten. In den meisten Fällen kann aber eine nicht-pathologische

FDG-Anreicherung zuverlässig identifiziert werden, gerade wenn eine CT verfügbar ist [19].

In einer Reihe von Studien wurde außerdem gezeigt, dass das PET eine hohe Aussagekraft für das Primärstaging besonders bei Verdacht auf abdominellen Organbefall hat, wie zum Beispiel Leber und Milz [69]. Thill et al. berichtete über vergleichbare Stagingergebnisse. Im Bereich der Leber, Milz und allen anderen Lymphknotenstationen erkannte die PET mehr Läsionen als die CT [90].

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur CT, im PET oftmals zusätzliche Läsionen gefunden werden konnten. Dies ergab dann folglich Änderungen für das therapeutische Prozedere.

Moog et al. untersuchten zum Beispiel bei 60 Patienten (33 NHL, 27 HD) vor Therapie das Ausmaß der Lymphknotenmanifestationen mit CT und PET. Durch die PET und CT wurden im Vergleich zur CT bei fünf Patienten das Stadium geändert (4x Upstaging, 1x Downstaging). Daraus schließen Moog et al., dass die PET bezüglich des Primärstagings bei Lymphknotenmanifestationen bei malignen Lymphomen bessere Ergebnisse liefert als die CT [69]. Buchmann et al. fanden keinen Unterschied in der Detektion von nodalen und extranodalen befallenen Stellen mit der F-18-FDG-PET, aber zeigten, dass die F-18-FDG-PET in der Detektion befallener Stellen 10 - 20 % besser ist als die CT. 4/52 Patienten (6 %) bekamen ein höheres Stadium [15].

In dieser Arbeit zugrunde liegender Studie konnte ebenso ein Vorteil der PET gegenüber der CT alleine gezeigt werden. Es wurden bei 22 Patienten, die mit getrennten PET und CT-Geräten untersucht wurden, 111 Läsionen in 42 Regionen mittels CT detektiert, 113 Läsionen in 47 Regionen mittels PET alleine. Falsch positive Ergebnisse traten dabei in 36 Läsionen in 15 Regionen bei der CT und in 2 Läsionen in 2 Regionen im PET auf. Diese beiden PET-positiven Läsionen wurden nach einem Vergleich mit der CT als negativ bewertet, da sie durch eine erhöhte Aktivität im Bereich von Gefäßen und Darm verursacht wurden. Im Primärstaging ergaben sich bei 22 Patienten mit 154 Regionen im CT eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 86 %, im PET eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 98 %.

Zusammenfassend zeigt die hier vorgestellte retrospektive Studie in Einklang mit den Literaturergebnissen, dass die F-18-FDG-PET eine effiziente Methode zum Staging von Patienten mit malignen Lymphomen darstellt und bessere Ergebnisse liefert als die CT.

#### 4.1.2. Restaging

Die PET ist auch beim Restaging nach Therapie sehr hilfreich sowohl in der Charakterisierung von residualen Geweben als auch von narbigen Veränderungen oder aktiven Lymphomgewebe. Cremerius et al. untersuchten bereits 1998 27 Patienten, um zwischen aktivem Lymphom und Narbengewebe unterscheiden zu können. Die Spezifität war mit 92 % versus 17 % in der CT sehr hoch. Die Differenzierung residualer Tumormassen nach Chemo- und/oder Radiotherapie gelang mit der F-18-FDG-PET in 3 Studien mit 162 Patienten und einer Sensitivität von 71 - 88 % und einer Spezifität von 83 - 86 % während die CT eine Sensitivität und Spezifität von 88 % und 31 % aufwies [22]. Stumpe et al. untersuchten mit der F-18-FDG-PET 71 Patienten zum Restaging. Die Sensitivität und Spezifität war für NHL 89 % und 100 % (CT: 86 % und 67 %). Die Spezifität ist hier bei der PET signifikant besser, die CT war nicht in der Lage, zwischen aktiver Erkrankung und posttherapeutischer Narbe zu unterscheiden [81].

Dies konnte dieser Arbeit zugrunde liegender Studie ebenso gezeigt werden. Die PET zeigte auch im Restaging eine höhere Sensitivität und Spezifität wie die CT. Dabei liegt die Spezifität der PET im Restaging bei 96,7 - 100 %, die der CT bei 68,4 - 81,9 %.

Stumpe et al. berichteten zum Weiteren, dass in der FDG-PET sich in 9 Fällen eine FDG-Speicherung in den residualen Tumormassen zeigte, während der weiteren Verlaufskontrollen zeigten 8 Patienten einen Relaps des Lymphoms. Bei den übrigen 23 negativen FDG-PET-Studien kam es hingegen im vergleichbaren Kontrollzeitraum lediglich zu zwei Rezidiven. Die Autoren schließen folglich, dass die FDG-PET eine wertvolle Untersuchung ist, um residuale Tumormassen mit vitalem Tumorgewebe gegen solche ohne vitale Lymphomanteile voneinander abzugrenzen [88].

Bezüglich Rezidiven wurden in dieser Arbeit zugrunde liegender Studie insgesamt 28 Patienten untersucht. Mittels CT wurden 40 Läsionen in 24 Regionen entdeckt. Mittels PET wurden 50 Läsionen in 27 Regionen und 52 Läsionen in 27 Regionen durch die Zusammenschau von PET und CT gefunden. Dabei wurden von der CT 65 Läsionen in 41 Regionen fälschlicherweise als Restlymphom gewertet.

Im Vergleich dazu zeigte die PET nur bei einem Patienten falsch positive Befunde in einer Region mit 2 Läsionen. Diese beiden suspekten Läsionen in der PET wurden als Darmaktivität erkannt, als sie mit der CT untersucht wurden.

Entscheidend für die Spezifität der FDG-PET ist auch der Zeitpunkt der Untersuchung nach abgeschlossener Chemo- u/o Radiotherapie, da reparative Vorgänge knapp nach der Therapie zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Derzeit wird bei Therapiekontrollen allgemein ein Abstand von sechs Wochen nach Chemotherapie und ein Abstand von drei Monaten nach externer Radiatio empfohlen. Zusätzlich kommt es nach Chemotherapie bis zu vier Wochen nach Therapieende zu einem erhöhten unspezifischen FDG-Uptake im Knochenmark, welches nicht mit lymphomatöser Knochenmarkinfiltration verwechselt werden darf. Nach Therapieabschluss weisen Patienten mit Morbus Hodgkin (HD) in bis zu 80 % und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in bis zu 40 % in der CT Residualgewebe auf. Die Beurteilung der Vitalität der Resttumoren stellt ein weiteres diagnostisches Problem dar. Daher wurde von Kuehnel et al. der prognostische Wert der F-18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG PET) für die Beurteilung dieser Resttumoren bei Lymphompatienten geprüft. 58 Patienten mit HD (n=43) und NHL (n=15) in kompletter Remission und posttherapeutischem Resttumor (CT) wurden prospektiv mit der FDG PET untersucht. 62 Residualläsionen gingen in die Analyse, nach HD und NHL getrennt, ein. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem FDG PET-positiven Residualtumor eine Rezidivrate von 62,5 % (5/8 Patienten) aufwiesen, während FDG PET-negative Residualläsionen eine Rezidivrate von 4 % zeigten (2/50 Patienten,  $p=0.004$ ). Ein positiver FDG PET Scan korrelierte mit einem signifikant schlechterem rezidivfreiem Überleben ( $p<0.00001$ ). Es traten keine Rezidive in der Gruppe der 39 HD-Patienten mit negativem FDG PET Scan auf (negativer prädiktiver Wert, 100 %). In 4/4 NHL Patienten mit positivem FDG PET Scan wurde ein Rezidiv beobachtet (positiver prädiktiver Wert, 100 %). Daraus wurde geschlossen, dass die FDG PET eine hohe diagnostische Treffsicherheit für die Vorhersage früher Rezidive bei Lymphompatienten mit posttherapeutisch verbliebenem Resttumor hat [60].

Die hier vorgestellte retrospektive Arbeit zeigt deutlich, dass die F-18-FDG-PET wichtig beim Reststaging nach Therapie ist. Nur ein Patient war falsch –positiv. Die Sensitivität lag bei 96 % im PET und bei 86 % in der CT.

## 4.2. Fusionsbildgebung PET/CT und PET und CT bei malignen Lymphomen

Da die einzelnen Modalitäten PET und CT nachgewiesener Maßen sehr hilfreich im Staging und Restaging von malignen Lymphomen sind, stellt sich die Frage, ob es nicht genügt, die gewonnenen Bilddaten mittels einer Software zu fusionieren um ein besseres und genaueres Ergebnis zu erzielen.

In einer Studie von Lemke et al. [64] wurde beschrieben, dass die Bildfusion mittels spezieller Software technisch möglich ist. Um dies allerdings zu erreichen benötigt man eben für die verschiedene Untersuchungsmodalitäten (PET und CT) besonders einen einfachen und schnellen Zugang zu den entsprechenden Bilddaten. Um dies effektiv umzusetzen, benötigt man laut Pfluger et al. [76] ein klinikweites EDV-Netzwerk, ein digitales nuklearmedizinisches und radiologisches Bildarchiv, multimodale Bildbetrachtungsstationen und entsprechende Software zur Bildkorrelation und Bildfusion. Die wichtigste Komponente stellt aber die ärztliche Kompetenz dar. Diese Kompetenz ist aber nur durch das Zusammenarbeiten eines Nuklearmediziners mit einem Radiologen möglich. Ein weiteres Problem ist, dass jede Modalität für sich falsch-negative Befunde aufweisen kann. Pfluger et al. bemerkten, dass man sich bei der kombinierten multimodalen Bildanalyse hauptsächlich an der nuklearmedizinischen Modalität orientiert, da diese pathologische Prozesse anhand einer Mehranreicherung schneller erfassen kann. Eine Gefahr ist dabei aber, dass Befunde übersehen werden, welche nur in der zweiten Modalität (CT) gesehen werden [76]. Daraus folgt erheblicher Zeitaufwand für die multimodale Bildanalyse. Einschränkungen ergeben sich aber auch laut Lemke et al. [64] bei unterschiedlichen Körperhaltungen und bei Organen, die starken Bewegungen unterworfen sind. Gegenüber der Einzelmethode konnte in 37 % der Fälle mit der Bildfusion klinisch relevante Zusatzinformationen erzielt werden. Bislang konnte noch keine Überlegenheit der kombinierten PET/CT-Scanner nachgewiesen werden, außer für den Einsatz zur Strahlentherapieplanung. Nakamoto et al. [72] beschrieb einen signifikanten Größenunterschied abdomineller Organe zwischen CT und PET in einem Hybridscanner. Bei mehr als 10 % der Untersuchungen wurde eine Diskrepanz von über 20 mm nachgewiesen. Ein Problem bei der retrospektiven Bildfusion ist der zeitliche Abstand der verwendeten Untersuchungen. Oft ist nicht klar, ob sich eine zweite

Untersuchung anschließen wird. Zum weiteren kann bei getrennt gefahrenen Untersuchungen keine einheitliche Körperhaltung gewährleistet werden.

#### **4.2.1. Primärstaging**

Mehrere Studien belegen den Nutzen der PET/CT in der Diagnostik maligner Tumore und Lymphknoten bzw. Fernmetastasen. Gegenüber der F-18-FDG-PET alleine wurde mit der PET/CT ein relevanter diagnostischer Zugewinn festgestellt. Die PET/CT ist der CT dabei überlegen ( $p=0.02$ ) und hat einen zusätzlichen Nutzen gegenüber der PET in Bezug auf die Treffsicherheit der anatomischen Lokalisationen [22]. Bei Cohade et al. erhöhte die PET/CT die Treffsicherheit und Sicherheit der Läsionslokalisationen bei kolorektalen Tumoren. Die Staging- und Restagingtreffsicherheit wurde von 78 % bei der PET auf 89 % bei der PET/CT verbessert [21]. Eine andere Studie bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigte ebenfalls den zusätzlichen Nutzen der fusionierten PET/CT im Vergleich zur PET und CT alleine. Sensitivität und Spezifität des regionalen Lymphknotenstaging betrug jeweils 89 % und 94 % bei der PET/CT, bei der PET 70 % und 59 % und bei der CT 77 % und 63 % [5]. Auch Bar-Shalom et al. bestätigte den Nutzen der fusionierten PET/CT. Die PET/CT verbesserte die diagnostische Interpretation der PET und der CT in 49 % der Tumorpatienten und in 30 % die Lokalisation der Läsionen [6].

La Fougere et al. berichteten im Vergleich von PET/CT inkl. i.v. Kontrastmittel mit PET/CT in Low-Dose-Technik ohne Kontrastmittel über eine Sensitivität bzw. Spezifität von 66 %/93 % für die Low-Dose CT, 87 %/91 % für die kontrastmittelverstärkte CT, 95 %/96 % für die PET, 94 %/99 % für die Low-Dose PET/CT und 96 %/99 % für die kontrastmittelverstärkte PET/CT. Das Staging veränderte sich mittels kontrastmittelverstärkten PET/CT im Vergleich zum Low-dose PET/CT bei zwei Patienten [62]. In Hinsicht auf die Ergebnisse von Freudenberg et al., der berichtete, dass die PET/CT-Untersuchungen den Befund der Krankheit bei 14 % der Patienten mit malignen Lymphomen änderte [29], im Vergleich zur „Side-by-side-Betrachtung“, können die Ergebnisse dieser Studie nur teilweise zustimmen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass beim Staging von malignen Lymphomen die PET/CT genauer war als PET und CT getrennt, die dabei unabhängig voneinander innerhalb weniger Tage

ausgeführt wurden und anschließend „Side-by-side“ gelesen ausgewertet wurden. Das trifft sowohl für das Primärstaging als auch für das Restaging zu. Die Kombination von beiden Methoden, unabhängig davon, ob sie getrennt oder „Side-by-side“ betrachtet wurden oder mit einer PET/CT ausgeführt wurden, entdeckten signifikant mehr maligne Läsionen als das PET oder die CT alleine. Zusätzlich konnte die PET/CT falsch-positive Befunde in der PET und der CT ausräumen, die möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf das Staging und die Therapiemöglichkeiten haben.

Aufgrund der eingeschränkten Auflösung der PET können ein Tumorbefall oder Residuen mit einer Größe von wenigen Millimetern von der PET nicht entdeckt werden. Dies wiederum könnte zu einer Verschlechterung des Malignen Lymphoms führen [86]. Aus diesem Grund scheinen Kontrolluntersuchungen bei Hochrisikopatienten, die keinen erhöhten F-18-FDG-Metabolismus aufweisen oder mit PET-Negativen Residualgewebe in der CT, angebracht. Die PET/CT unterstützt vor allem Diagnosen in der Unterscheidung zwischen physiologischer Darmaktivität und pathologischer Glucoseaufnahme im Darm. Ohne ein parallel erhaltenes CT, welches eine exakte anatomische Information liefert, würde dies aufgrund der Darmverschiebungen versteckt bleiben zwischen zwei Untersuchungen. In dieser Studie konnte keine Spezifitäts- und Sensitivitätsveränderung nachgewiesen werden. Zusätzlich kann die Behandlungsplanung der Strahlentherapie, aber auch der Biopsie aufgrund der genauen anatomischen Korrelation der PET-positiven Befunde unterstützt werden. Aufgrund der Tatsache, dass die PET/CT in einem Schritt ausgeführt wird, verbessert sich darüber hinaus auch das Wohlbefinden des Patienten durch eine reduzierte Wartezeit für die Untersuchung als auch für die diagnostische Befundung.

Dies führt wiederum zu einer kürzeren Verweildauer des Patienten. Wie auch immer, bezieht sich der Nutzen der PET/CT auf die Limitation der CT-Bildgebungsqualität, zum Beispiel beim CT-Thorax, welcher ein Erkennen kleinster Knötchen erfordert. Normale anatomische Strukturen, wie Blutgefäße stellen sich oft mehrdeutig dar [2].

Weiterhin zeigt sich die PET/CT besser in der Erkennung von Läsionen, besonders von kleinen Läsionen im Vergleich zu getrennt ausgeführten PET und CT [8].

Deswegen wird der Fortschritt der PET/CT bei diesen Tumoren mehr an Bedeutung gewinnen, bei denen eine chirurgischer Eingriff oder Strahlentherapie allein die die Therapie der 1. Wahl ist und bei denen eine läsionsbasierte Auswertung geeigneter für das Staging ist.

Weiterhin wurden folgende Beobachtungen gemacht. Im Vergleich zur CT wurde durch die PET und CT bei acht Patienten das Stadium geändert (7x Downstaging, 1x Upstaging).

#### **4.2.2. Restaging**

Freudenberg et al. berichteten, dass die PET/CT-Bildgebung mit F-18-FDG sehr genau im Restaging von Lymphomen ist und gleichzeitig einen Fortschritt zu getrennt ausgeführter PET und CT -Bildgebung darstellt [29]. Im Restaging von 27 Patienten mit Lymphomen war die PET/CT dem CT mit Kontrastmittel alleine überlegen war (96 % versus 67 % Richtigkeit [22]).

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen den hohen Wert der PET/CT bei Patienten mit malignen Lymphomen im Restaging. Die PET/CT zeigte auch für das Restaging eine hohe Sensitivität (97 %) und Spezifität (99 %) im vitalen Tumorgewebe und bei lokalen Rezidiven. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass auch beim Restaging von malignen Lymphomen die PET/CT statistisch genauer war, als PET und CT getrennt, die dabei unabhängig voneinander innerhalb weniger Tage ausgeführt wurden und anschließend „Side-by-side“ gelesen ausgewertet wurden.

Haug et al. beschrieben, dass PET/CT bei 24 Patienten 149 Läsionen identifizieren konnte (71 %). Die CT erkannte bei 18 Patienten 96 dieser Läsionen, wohingegen die PET bei 17 Patienten 124 Läsionen zeigte. Die Unterschiede zwischen CT und PET waren dabei nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen PET/CT und CT ( $p < 0.01$ ) und PET/CT und PET ( $p < 0.01$ ) dagegen signifikant. Die Personen bezogene Sensitivität für PET/CT, PET und CT war 98 %, 88 % und 96 %, die Spezifität 89 %, 78 % und 78 % [41].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die kombinierte PET/CT, basierend auf Erfahrungen von zahlreichen Studien, einige signifikante Vorteile bietet. Die PET/CT beinhaltet eine genauere Lokalisation der Aufnahme des Tracers, eine genauere Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Anreicherung und einer genauen Therapieerfolgskontrolle.

#### **4.3. Einschränkungen im Studiendesign**



Eine Beschränkung dieser Studie ist die Schwierigkeit der Bestimmung des Vorhandenseins von Läsionen bei malignen Lymphomen und des Bewertens der gewonnenen Aufnahmeergebnisse. Da bei diskrepanten Befunden keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt werden, was in der systematischen Natur der Krankheit und ihrer Behandlung liegt, wurden Nachfolgeuntersuchungen in einem Zeitraum von mindestens sechs Monaten benutzt. Weiterhin kann versichert werden, dass die Aufnahmemodalitäten Krankheiten ausschließen in Bereichen ohne morphologische und funktionelle Aktivitäten. Diese Beschränkung gilt aber für alle Aufnahmemodalitäten bei malignen Lymphomen.

Um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen, wird in dieser Studie anstelle der läsionsbasierten Auswertung die regionsbasierte Auswertung benutzt, da die läsionsbasierte Auswertung zu einer willkürlichen Auswahl von richtig-positiven Befunden führen könnte und deswegen sich die Spezifität erhöhen würde. Außerdem ist eine regionsbasierte Auswertung relevanter für die klinische Klassifikation der Lymphome basierend auf dem Ann-Arbor-System, welches sowohl von der Lokalisation des malignen Lymphoms als auch von den Symptomen aufgrund des malignen Prozesses abhängig ist und nicht nur auf die Anzahl der befallenen Läsionen. Tatsächlich stimmt das speziell bei malignen Lymphomen, welche hauptsächlich mit einer systemischen Chemotherapie und wenn notwendig zusätzlich mit einer Strahlentherapie behandelt werden, und es kann außerdem eine Erklärung sein für die kleinen Unterschiede im Outcome zwischen koregistrierten PET/CT und getrennt ausgeführten PET und CT.

PET/CT könnte zu einer genaueren Charakterisierung von Läsionen bei Lymphompatienten beitragen durch eine klare Darstellung von kleinen pathologischen Lymphknoten oder durch ein genaues aufdecken von residuellen Gewebe nach Therapie in Narbengewebe [89].

Steinert berichtet, dass durch die exakte anatomische Zuordnung der F-18 FDG aufnehmenden Läsionen unklare oder falsch-positive PET-Befunde vermieden werden konnten. Außerdem erzielte die PET/CT im Vergleich zur CT, welche kontrastmittelverstärkt war, eine höhere Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit M. Hodgkin und aggressiven NHL. Weiterhin beschreibt Steinert, dass durch die Integration der PET/CT in die Planung der Strahlentherapie die Feldgrenzen optimiert werden konnten. Somit erwies sich die PET/CT als sehr wertvoll beim initialen Staging und Restaging von Lymphomen [86].

## 4.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das kombinierte PET/CT eine differenziertere Beurteilung des Zustandes von Lymphompatienten bringt als PET und CT alleine.

In dieser Studie konnte allerdings keine signifikante Differenz zwischen PET/CT und getrennt ausgeführten PET und CT-Untersuchungen bei malignen Lymphomen nachgewiesen werden [61].

## 5. Zusammenfassung

Non-Hodgkin-Lymphome wie auch Morbus Hodgkin sind die am besten heilbaren Formen von malignen Tumoren. Die Behandlung und die Prognose dieser hängen aber von der Schwere, dem histologischen Untersuchungsbefund und dem Stadium der Krankheit ab. Maligne Lymphome gehören zu den wichtigsten bösartigen Krankheiten in der westlichen Welt mit einer steigenden Inzidenz. Deswegen stellt es eine große Herausforderung dar möglichst frühzeitig das klinische Stadium eines NHL zu bestimmen, aber auch den Erfolg einer Therapie zu beurteilen oder eventuelle Rezidive zu erkennen [40].

Die Beurteilung anhand von Bildaufnahmen basiert auf das Erkennen von befallenen Lymphknoten und/oder extranodalen Gewebes. Ein LK-Befall wird einerseits durch das Vorhandensein von knotig, vergrößerten Veränderungen, aber auch durch eine vermehrte Anzahl von kleinen Lymphknoten bestimmt [45]. Morphologische Bildtechniken wie die CT sind beschränkt durch die schlechte Sensitivität bei der Entdeckung von extranodalen Befall. Außerdem zeigt die CT einen Nachteil bei der Identifikation von einem flächigen Befall bei nicht vergrößerten Lymphknoten. Eine große Herausforderung stellt dass CT auch bei der Differenzierung zwischen malignen und entzündlich veränderten Lymphknoten dar. Da es mittels CT auch sehr schwierig ist, malignes Gewebe von nekrotisch fibrosiertem Gewebe zu unterscheiden, kann ein Behandlungserfolg durch diese Art von Bildgebung nicht sicher nachgewiesen werden [17, 37].

Aus diesem Grund wurde die funktionelle Bildgebung mit FDG-PET vorgeschlagen. Es sollte genauer sein im Staging [31, 80, 82], Restaging und im Monitoring [84, 86, 88, 93, 94, 97] bei Patienten mit malignen Lymphomen.

Aber auch das PET hat seine Herausforderungen. Die PET liefert keine morphologischen Aussagen und hat eine niedrige anatomische Auflösung.

Die Einführung hybrider PET/CT-Scanner bietet deswegen eine Kombination von metabolischen und morphologischen Aufnahmen und scheint somit eine viel versprechende neue Modalität zu sein zur weiteren Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von Patienten mit malignen Lymphomen.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den diagnostischen Wert von PET/CT-Scans und getrennt ausgeführten und PET und CT-Untersuchungen bei Patienten, die unter malignem Lymphom leiden, zu untersuchen.

Dazu wurden bei 50 Patienten mit NHL oder HD zum initialen Staging (IS) bzw. zum Restaging (RS) eine KM-verstärkte PET/CT Untersuchung durchgeführt.

Weitere 50 Patienten mit NHL oder HL erhielten zeitnah (<10Tage) eine FDG-PET Untersuchung und eine KM-verstärkte CT-Untersuchung.

Regionenbasierte Auswertungen (LK-Stationen: zervikal, thorakal, abdominal und pelvin, extranodaler Befall, Knochenbefall, Milzbefall) wurden jeweils für jede einzelne Modalität getrennt sowie in Zusammenschau bzw. Fusion beider Modalitäten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit klinischen Verlaufskontrollen(>6Monate) verglichen.

Zusammenfassend zeigt die PET gegenüber der CT eine höhere Sensitivität und Spezifität, welche durch Zusammenschau von zeitnahen PET und CT Untersuchungen weiter verbessert werden konnte.

Das kombinierte PET/CT bringt eine differenziertere Beurteilung des Zustandes von Patienten mit malignen Lymphomen verglichen mit dem CT und PET alleine.

Trotz der bekannten Vorteile der PET/CT-Aufnahmen (diagnostische Treffsicherheit besser als PET und CT, synoptischer Befund für beide Modalitäten, logistische Vorteile wie kürzere Aufnahmezeiten, höherer „Patientendurchsatz“, Strahlentherapieplanung, etc.), konnte allerdings in dieser Studie keine signifikante Differenz zwischen PET/CT und kombinierter Bewertung von getrennten PET und CT-Aufnahme, die einen wesentlichen Einfluss auf den Befund von Lymphomen haben, nachweisen.

Anmerkung: Teile dieser Dissertation wurden bereits unter meiner Co-Autorenschaft im European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging mit dem Titel Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoma im Juli 2006 veröffentlicht [61]

## **6. Literatur**

1. PET/CT-ein starkes Gespann in der Tumordiagnostik,. Ärztezeitung, 01.02.2005.
2. Allen-Auerbach M, Yeom K, Park J, Phelps M, Czernin J,. Standard PET/CT of the chest during shallow breathing is inadequate for comprehensive staging of lung Cancer J Nucl Med (47(2)): 298-301, 2006.
3. Antoch G, et al,. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med (45): 56S-65S, 2004.
4. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: Comparison with CT and PET. J Clin Oncol (22): 4357-68, 2004.
5. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology 229: 526-533, 2003.
6. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. JAMA (290): 3199-206, 2003.
7. Ay MR, Zaidi H. Assessment of errors caused by X-ray scatter and use of contrast medium when using CT-based attenuation correction in PET. Eur J, Nucl Med Mol Imaging (33 (11)): 1301-1313, 2006.
8. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med (44): 1200-9, 2003.
9. Barker DW, et al. Evaluation of liver metastases after radiofrequency ablation: utility of 18F-FDG PET and PET/CT. AJR AM J Roentgenol 184 (4): 1096-102, 2005.
10. Berthelsen AK, et al. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging (32 (10)): 1167-75, 2005.
11. Beyer T, Antoch G, Müller S, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. J Nucl Med 45: 25-35, 2004.
12. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 41: 1369-79, 2000.
13. Bockisch A, et al. PET/CT-Evaluation oder Revolution in der onkologischen Diagnostik. Deutsches Ärzteblatt, Jg 103 Heft 5/3, 2006.

14. Brink JA. PET/CT unplugged: the merging technologies of PET and CT. *AJR* 184: S135-7, 2005
15. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, Moser E, Glatting G, Kotzerke J, Guhlmann CA, Schirmeister H, Reske SN. 18F-FDG-PET in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer* 91: 889-899, 2001.
16. Buell U, et al. 18 FDG-PET in 733 consecutive patients with or without side-by-side CT evaluation: analysis of 921 lesions. *Nuklearmedizin* 43 (1): 210-6, 2004.
17. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* (6(6)): 931-3, 1988.
18. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR,. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* (91(9)): 3340-6, 1998.
19. Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M, Alinari L, Nanni C, Farsad M, Battista G, Tani M, Stefoni V, Canini R, Monetti N, Rubello D, Alavi A, Franchi R, Fanti S,. (18)F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (32(7)): 749-756, 2005.
20. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Hämatologie, Kapitel 10. Innere Medizin, Urban & Fischer (5. Auflage): 756-779, 2004.
21. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18) F-FDG PET and PET/CT in Patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 44: 1797-1803, 2003.
22. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Osieka R, Bull U. Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen. *Nuklearmedizin* 38: 24-30, 1999.
23. Delbeke D. Oncological applications of F-18-FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* (0): 591-603, 1999.
24. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C,. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* (8(6)): 1393-9, 2001.
25. Dixon RL. A new look at CT dose measurement: beyond CTDI. *Med Phys* 30 (6): 1272-80, 2003.
26. Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M,. Maligne Lymphome. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (November), 2006.
27. Exner H. Medizinische Biometrie. Thieme Verlag (13): 19, 2002.

28. Flecknoe-Brown S. Positron emission tomography scanning in patients with lymphoma Intern Med J (35 (2)): 137-8, 2005.
29. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Jentzen W, Müller SP, Gorges R, Nowrousian MR, Bockisch A, Debatin JF,. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging (31 (3)): 325-9, 2003.
30. Galanski M, Prokorp M. Ganzkörper Computertomographie, Thieme, Stuttgart, New York. 1998.
31. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME,. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med (42 (5)): 1S-93S, 2001.
32. Goerres GW, et al,. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. Eur J Nucl Med Mol Imaging (29 (3)): 367-70, 2002.
33. Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, Von Schulthess GK,. Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. J Nucl Med (43 (11)): 1469-75, 2002.
34. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E, Schnyder P, Luthi F, von Schulthess GK, Leyvraz S. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. Eur J Nucl Med Mol (32 (2)): 153-62, 2005.
35. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. J Nucl Med (45 Suppl 1): 66S-71S, 2004.
36. Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Handbook. Springer. New-York, Berlin, Heidelberg (6th Edition), 2002.
37. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D,. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma Leuk Lymphoma (44(1)): 123-5, 2003.
38. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK,. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. Radiology (225 (2)): 575-81, 2002.
39. Harris NL, Jaffe EF, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfiel CD. The World Health Organisation Classification of neoplasms of the hematopoetic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia. Hematol J 1: 53-66, 1997.

40. Hasenclever D, Diehl V,. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med (339(21)): 1506-14, 1998.
41. Haug AR, Schmidt GP; Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M, la Fougère C, Becker C, Hahn K, Tiling R. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. J Comput Assist Tomogr 31(4): 629-34, 2007.
42. Herbst H, et al. High incidence of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease. JPathol 137 (1): 13-8, 1990.
43. Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, Hunold A, Heindel W, Jürgens H, Schober O, Franzius C,. Staging in childhood lymphoma: Differences between FDG-PET and CT. Nuklearmedizin (44(1)): 1-7, 2005.
44. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, et al. Positron emission tomography/computed tomography:diagnostic acuracy in lymphoma. Br J Haematol 135: 293-302, 2006.
45. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF,. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. Semin Nucl Med (35(3)): 165-75, 2005.
46. Hiddemann W, Bartram C, Huber H.. Kapitel Hodgkin Lymphom. Lehrbuch der Klinischen Onkologie 1. Auflage (Band 2).
47. Hiller E, Rank A, Schilling C.v, Wilkowski R. Morbus Hodgkin. Manual Maligne Lymphome, Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München, 2004.
48. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jafer U, Chott A, Raderer M, . 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18 F-FDG-PET) for stafing and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. Oncology 64: 336-340, 2003.
49. <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/Diagnose/isp>.
50. <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/index.jsp>.
51. Hunter GJ, et al. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. J Nucl Med 37 (6): 950-5, 1996.
52. Hutchings M, Eigtved AI, Specht L,. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hemato (52(1)): 19-32, 2004.
53. Israel O, Mor M, Guralnik L, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer?. J Nucl Med (45): 2045-51, 2004.



54. Jhaveri KS, et al. Effect of multislice CT technology on scanner productivity. *AJR Am J Roentgenol* 177 (4): 769-72, 2001.
55. Kalender WA, Polacin A. Physical performance characteristics of spiral CT scanning. *Med Phys* 18 (5): 910-5, 1991.
56. Kamel EM, et al.,. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol* (13 (4)): 724-8, 2003.
57. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA,., FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics* (25(1)): 191-207, 2005.
58. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zee H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 43: 1028-30, 2002.
59. Kostakoglu L, et al.,. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* (24 (5)): 1411-31, 2004.
60. Kuehnel G, Schulze J, Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Kittner T, Kropp J, Laniado M,., Evaluation von posttherapeutischen Residualtumoren mit FDG PET bei Lymphompatienten. *RoeFo*, 2002.
61. la Fougère C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, Hacker M, Hahn K, Reiser M, Tiling R,., Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (33(12)): 1417-25, 2006.
62. la Fougère C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Bröckel N, Morhard D, Hundt W, Bartenstein P, Becker C, Tiling R. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT(20mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined [18]-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin* 47 (1): 37-42, 2008.
63. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography *N Engl J Med* (348): 2500-7, 2003.
64. Lemke AL, Niehues SM, Amthauer H, Rohlfing T, Hosten, N, Felix R,., Clinical use of digital retrospective image fusion of CT, MRI, FDG-PET and SPECT -- fields of indications and results. *Rofo* (176(12)): 1811-8, 2004.
65. Lennert K, Feller A. *Histopathology of Non-Hodgkins Lymphomas*, 2nd ed, New York, Springer Verlag. 1992.
66. Lind P, Unterweger O. F-18-FDG-PET in oncology. Hrubry W (ed): *Digital (r)evolution in radiology*. Wien-New York, Springer Verlag: 229-245, 1999.

67. Lister T, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1602a-3, 1989.
68. Mathas S, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphomas. *Nat Immunol* 7 (2): 207-15, 2005.
69. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Kolokythas O, Herrmann F, Reske SN,. Lymphoma:role of whole-body-2-deoxy-2[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose(FDG)PET in nodal staging. *Radiology* (2003): 795-800, 1997.
70. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN,. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* (206(2)): 475-81, 1998.
71. Moog F, Kotzerke J, Reske SN,. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* (40(9)): 1407-13, 1999.
72. Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL,. Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (30(4)): 597-602, 2003.
73. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS. Imaging of lymphoma with PET with 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose:correlation with CT. *Radiology* 190: 111-6, 1994.
74. Nishijima K. Study on the highly efficient synthesis and pharmaceutical evaluation of PET radiopharmaceuticals for the clinical application. *Yakugaku Zasshu* 126 (9): 737-45, 2006.
75. Ohnesorge B, Flohr T, Klingenberg K,. Efficient object scatter correction algorithm for third and fourth generation CT scanners. *Eur Radiol* 9 (3): 563-9, 1999.
76. Pfluger T, la Fougère C, Stauss J, Santos R, Vollmar C, Hahn K. Kombinierte Hybridsysteme (PET/CT, SPECT/CT) versus multimodale Bildgebung mit getrennten Systemen. *Der Radiologe* 44: 1105-1112, 2004.
77. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. Radiologische Verfahren, Kapitel 4. Radiologie, Duale Reihe, Thieme, Stuttgart, New York: 79-83, 2004.
78. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (30 Suppl 1): S89-96, 2004.
79. Römer W, et al,. Single-detector helical CT in PET-CT: assessment of image quality. *AJR AM J Roentgenol* (182 (6)): 1571-7, 2004.
80. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K, Hayashi K, Nakamura K, Masuda K,. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging

and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* (16(5)): 337-45, 2002.

81. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, Goerres GW,. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* (232 (3)): 823-9, 2004.
82. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J,. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (30 Suppl 1): 82-8, 2003.
83. Schmidt S, Dreyling M, Hölzl D. Epidemiologie maligner Lymphome. Manual Maligne Lymphome, Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München, 2004.
84. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L,. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med* (30 Suppl 1): S97-105, 2003.
85. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszezewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Wright D. Updated Kiel classification of lymphomas. *Lancet* 1: 292-293, 1988.
86. Steinert HC. PET/CT in lymphoma patients. *Radiologe* (44 (11)): 1060-7, 2004.
87. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32 (4): 623-48, 649-50, 1991.
88. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK,. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* (25(7)): 721-8, 1998.
89. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL,. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* (237(3)): 1038-45, 2005.
90. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, Cremerius U, Wagenknecht G, Hellwig D, Osieka R, Günther R, Büll U,. Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin* (36(7)): 234-9, 1997.
91. Townsend DW, Beyer T,. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* (75): 24-30, 2002.
92. Uffmann M, Schaefer-Prokop C. Radiologische Diagnostik von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen des Thorax. *Radiologe* 44: 444-456, 2004.

93. Weihrauch MR, Dietlein M, Schicha H, Diehl V, Tesch H,. Prognostic significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in lymphoma. *Leuk Lymphoma* (44(1)): 15-22, 2003.
94. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansen S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H,. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* (81(1)): 20-5, 2002.
95. Weiss LM, et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N. Engl j Med* 320 (8): 502-6, 1989.
96. Willkomm P, Palmedo H, Grünwald F, Ruhlmann J, Biersck H.J. Functional imaging of Hodgkin's disease with FDG-PET and gallium-67. *Nuklearmedizin* (37): 251-3, 1998.
97. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, MacManus MP, Ryan G, Januszewicz H, Wolf M,. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* (112(4)): 262-8, 2002.
98. [www.dhsg.de](http://www.dhsg.de).
99. Zhuang H, et al. Dual time point 18F- FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 42 (9): 1412-17, 2001.

## 7. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle recht herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Christian la Fougère bedanken, für alles, was er mir beigebracht hat, für die fortdauernde intensive und geduldige Betreuung während der gesamten Arbeit und dafür, dass er mir, wann immer es nötig war, für meine Rückfragen zur Verfügung stand. Herrn PD Dr Reinhold Tiling danke ich für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit des selbständigen Arbeitens.

Mein besonderer Dank gilt ferner allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, die mir jegliche Unterstützung zuteil werden ließen und mir bei Problemen jeglicher Art immer hilfreich zur Seite standen. Namentlich nennen möchte ich besonders die MTRA´s des PET/CTs Frau Gesa Radke und Frau Angela Kurzoba. Für die redaktionelle Unterstützung danke ich Frau Dr. Rosario Santos und Tobias Blau.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Christian Gastinger bedanken, der durch schnelle und ausdauernde Hilfe bei Computerproblemen wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

Zuletzt gilt mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Karin und Walter Bröckel, die mich stets in jeglicher Hinsicht gefördert und unterstützt haben und für meinen persönlichen Werdegang und erfolgreichen Abschluss meiner MTRA-Ausbildung und meines Medizinstudiums sowie dieser Arbeit beigetragen haben.

## 8. Curriculum vitae

Nicole Anneliese Bröckel, geb. am 05.10.1977 in Traunstein

Familienstand: ledig

1984 - 1988 Grundschule Laufen

1988 - 1997 Rottmayr-Gymnasium Laufen

1997 Allgemeine Hochschulreife

1997 - 1998 Studium der Rechtswissenschaften an der Ludwig-Maximilians- Universität München

1998 - 2001 Ausbildung zur medizinisch-technischen-Radiologieassistentin am Klinikum der Universität München/Großhadern

2001 Staatsexamen (MTRA)

2001 - 2007 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

2007 Staatsexamen

01.12.2007 - 31.03.2009 Assistenzärztin an der Medizinisch –Psychosomatischen Klinik Roseneck in Prien am Chiemsee

Seit 01.04.2009 Assistenzärztin am Inn-Salzach-Klinikum gemeinnützige GmbH Wasserburg am Inn, Rosenheim, Freilassing für Psychiatrie-Psychotherapie-Psychosomatische Medizin-Neurologie, Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU-München