

Untersuchungen zur klinischen Wertigkeit der Galliumszintigraphie beim Morbus Hodgkin

Eine Auswertung von 135 Galliumszintigrammen bei 55 Patienten mit Morbus Hodgkin aus der Onkologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar/ TU-München

**III. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)**

Untersuchungen zur klinischen Wertigkeit der Galliumszintigraphie beim Morbus
Hodgkin

**Eine Auswertung von 135 Galliumszintigrammen bei 55
Patienten mit Morbus Hodgkin aus der Onkologischen
Klinik des Klinikums rechts der Isar/ TU-München**

Franz Wehle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A.-R. Hanauske
2. Univ. Prof. Dr. Chr. Peschel

Die Dissertation wurde am 31.01.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin
am 13.06.2001 angenommen.

1 Einleitung

Es liegt 160 Jahre zurück, daß Thomas Hodgkin als erster eine seltsame Krankheit des lymphatischen Systems beschrieben hatte, die später seinen Namen erhalten sollte (Hodgkin,1832). Durch weitere Arbeiten von Sternberg (1898) und Reed (1902) wurde der Morbus Hodgkin als eigene Krankheitsgruppe aus den Neoplasien des lymphoretikulären Systems abgegrenzt.

Der Morbus Hodgkin ist durch charakteristische einkernige Riesenzellen, Hodgkinzellen und mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen, gekennzeichnet. Diese befinden sich eingelagert in einem besonderen histologischen Hintergrund, der aus einem Gemisch von Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophilen und Plasmazellen besteht. Die nichtneoplastischen Zellen machen die Hauptmasse des vom Morbus Hodgkin befallenen Gewebes aus und prägten den Begriff der Lymphogranulomatose.

Durch Einführung neuer diagnostischer und therapeutischer Strategien hatte sich die Lebenserwartung von Patienten mit Morbus Hodgkin in den letzten 3 Jahrzehnten entschieden verbessert. Auch im fortgeschrittenen Stadium wurde der Morbus Hodgkin grundsätzlich heilbar. Er erhielt durch die Systematisierung der Erkrankung sowie der diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise geradezu Modellcharakter für die Behandlung hämatologischer onkologischer Erkrankungen.

Die Galliumszintigraphie ist ein häufig eingesetztes Untersuchungsverfahren, dessen Wertigkeit für die Erfassung des Ausbreitungsgrades und dem Auftreten von Rezidiven jedoch umstritten ist. In der nachfolgenden Untersuchung soll die Wertigkeit der Galliumszintigraphie bei den Patienten mit Morbus Hodgkin aus der hämatologischen onkologischen Klinik der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar dargelegt werden.

1.1 Morbus Hodgkin

Die guten Behandlungsergebnisse des Morbus Hodgkin konnten durch die Kenntnis einiger Besonderheiten und deren Bedeutung für den Verlauf erreicht werden.

1.1.1 Definition des Morbus Hodgkin :

Der Morbus Hodgkin ist eine meist in Fieberschüben verlaufende Erkrankung unbekannter Ätiologie, die vorwiegend das lymphatische Gewebe betrifft und zytologisch eindeutig durch das Vorhandensein einkerniger Hodgkinzellen oder mehrkerniger Sternberg-Reed-Riesenzellen sowie histologisch durch typisches Granulationsgewebe gekennzeichnet ist (Begemann 1987).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Morbus Hodgkin beträgt alterskorrigiert 2,8 und 2,4 pro 100.000 Einwohner in den USA und UK (Ries 1994, Cartwright 1990). Der Morbus Hodgkin erhielt besondere Aufmerksamkeit durch den Umstand, daß er eine der am meisten verbreiteten malignen Erkrankungen des jüngeren Alters ist.

Ungefähr 30.000 neue Lymphomfälle wurden 1980 diagnostiziert. Der Morbus Hodgkin machte 40 % dieser Fälle aus (Ullmann 1986). Es besteht jedoch eine zweigipflige Altersverteilung, einmal zwischen 15 und 34 Jahren und zum anderen im höheren Alter zwischen 50 und 70 Jahren.

Unterschiede bestehen jedoch auch in der Häufigkeit des Auftretens in industrialisierten Ländern und Entwicklungsländern (Mac Mahon 1966, Correa 1971). Die genannten Zahlen für die Inzidenz gelten nur für die weiße Bevölkerung Europas und Amerikas. Unter den Angehörigen aller farbigen Rassen kommt die Erkrankung wesentlich seltener vor. Srilanka und Japan wiesen die niedrigste Mortalität auf.

1.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung:

Frauen erkrankten etwas seltener als Männer mit einem Anteil von 2,1 gegenüber 3,6 pro 100.000 Einwohner (Saarländische Krebsdokumentation 1979-1983). Meist ist auch der Krankheitsverlauf bei den Frauen allgemein günstiger. Dies gilt jedoch nur für die Zeit vor dem Klimakterium.

Das Altersmaximum liegt einmal bei 25 Jahren, ein zweiter Gipfel ergibt sich bei 60 Jahren. Diese Zweigipfligkeit läßt sich jedoch teilweise durch die quantitative Prävalenz dieser Altersgruppe der Gesamtbevölkerung erklären. Setzt man nämlich die in den einzelnen Lebensabschnitten gezählten Erkrankungen an Morbus Hodgkin in Beziehung zum Altersaufbau der Bevölkerung, so sieht man eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit in den höheren Lebensjahren (Dörken 1960).

1.1.4 Histologie:

Die Zusammensetzung des Zellgemisches, die Zahl und Morphologie der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen wurden mit histologisch ähnlichen Bildern zu histologischen Typen zusammengefaßt.

Für die Diagnose von Bedeutung ist neben der Ausbreitung der Erkrankung die histologische Klassifizierung des einzelnen Krankheitsbildes. Damit wurden prognostische und therapeutische Rückschlüsse möglich. Allgemein verwendet wird heute die von Luks vorgeschlagene Einteilung in 6 Gruppen, die in der Konferenz von Rye 1965 modifiziert wurde und schließlich 4 Gruppen umfaßt (Lukes 1966).

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Entwicklung der histopathologischen Einteilung der Lymphogranulomatose (Ultman 1986).

Tabelle 1: Histologische Einteilungen des Morbus Hodgkin

Jackson-Parker(1947)	Lukes-Butler(1966)	Rye-Klassifikation(1966)
Paragranulom	lymphozytär und/oder histiozytär 1. nodulär 2. diffus	lymphozytenreicher Typ
Granulom	noduläre Sklerose gemischte Form diffuse Fibrose	nodulärsklerosierender Typ gemischtzelliger Typ
Sarkom	retikuläre Form	lymphozytenarmer Typ

Zwischen den 4 Haupttypen sind Grenzfälle möglich. Zusätzlich kann man eine Gruppe der unklassifizierbaren Fälle und die sehr kleine Gruppe des epitheloidzellreichen Morbus Hodgkin abgrenzen (Lukes, 1966).

Der relative Anteil des pathologischen Gewebes nimmt in der Reihenfolge lymphozytärer Typ, nodulärsklerosierender Typ, gemischtzelliger Typ und lymphozytärer Typ ab, der Anteil der pathologischen Zellen nimmt entsprechend der Reihenfolge zu.

Zusätzlich zu den 4 Untergruppen unterscheiden Lennert und Moore den Morbus Hodgkin mit konstant hohem Epitheloidgehalt (Lennert und Moore 1974). Dies ist mit einer relativ schlechten Prognose behaftet. Als Lymphogranulomatose X wird von den selben Autoren ein histologisches Merkmal benannt, dessen hervorhebendes Merkmal eine hochgradige Vermehrung postkapillärer Venolen ist. Auch hier ist die Prognose relativ schlecht. Die Lymphogranulomatose X ist eng verwandt mit der angioimmunoplastischen Lymphopathie. Übergänge zwischen verschiedenen histologischen Gruppen und zu anderen Krankheitsbildern mit verwandten histologischen Strukturen kommen grundsätzlich vor.

Von Lennert und Moore wurden Prädilektionsstellen in Abhängigkeit vom histologischen Typ beobachtet:

- Die lymphozytenreichen Formen wurde niemals im Thorax beobachtet,
- lymphozytenarme Formen (Hodgkin-Sarkome) und Lymphogranulomatose X wurden niemals im abdominellen Bereich beobachtet.
- Die nodulärsklerosierende Form geht oft vom Mediastinum aus und streut meist in die supraklavikulären und zervikalen Lymphknoten aus (Lennert und Moore 1974).

Die Genese der typischen Hodgkinzellen (einkernige Hodgkin- oder mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen) sind in der Diskussion. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse wurde die Vorstellung entwickelt, daß unbekannte Vorläuferzellen aus der monozytären Zellreihe zu Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen transformieren (Deal 1983). Aktuelle immunphänotypisierende Untersuchungen und genetische Analysen demonstrieren allerdings, daß in 90% der Fälle Lymphozytenmark vorhanden sind (Stein 1989). Dies führt zur Schlußfolgerung, daß der Morbus Hodgkin nicht eine Erkrankung des Monozyten- bzw. Makrophagensystems, sondern aktivierter lymphatischer Zellen ist.

Die Pathogenese des Morbus Hodgkin ist weiterhin unbekannt. Aktuelle Untersuchungen zeigen, daß das Epstein-Barr-Virus in 30-50 % der Fälle in den westlichen industrialisierten Ländern nachweisbar ist (Weiss 1989, Herbst 1992, WuT-C 1990).

Neben viralen Einflüssen werden die Aktivierung zellulärer Onkogene, der Verlust von Tumorsuppressorgenen als mögliche Faktoren in der Transformation der Zellen angesehen (Gruss 1992, Gause 1992). Darüber hinaus ist die Deregulation von Zytokinen in Hodgkinzell-Linien beschrieben (Tesch 1992).

Im Unterschied zu den großzelligen Lymphomen liegt beim Morbus Hodgkin ein buntes Zellgemisch nichtreaktiver Zellen vor, das als Ausdruck der körpereigenen Abwehr gegen die Tumorzellen des Morbus Hodgkin angesehen wird. Wahrscheinlich locken die Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen dieses Gemisch an nicht neoplastischen Zellen durch Sekretion von Zytokinen an. Dem gegenüber findet die Zytokinsekretion beim Non-Hodgkin-Lymphom nicht statt. Der Übergang eines Morbus Hodgkin in ein großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom wäre durch den Verlust der Fähigkeit zur Zytokinsekretion zu erklären, so daß die Beimischung nicht neoplastischer Zellen verloren geht (Kaplan 1990).

1.1.5 Entstehung und Ausbreitung

Die klinische Beobachtung, daß der Morbus Hodgkin in den frühen Stadien durch eine alleinige lokal begrenzte Strahlentherapie in langfristige Remissionen gebracht werden kann, bildete die Grundlage für die Hypothese der unifokalen Krankheitsentstehung (Gielbert, 1939; Kaplan, 1962; Peters 1966).

Die Ausbreitungswege von Tumorzellen können lymphogeninvasiv oder hämatogen sein. Bei der lymphogenen Ausbreitung wandern die Tumorzellen von einem Lymphknoten oder einem lymphatischen Organ zum benachbarten Lymphknoten oder zur dazugehörigen Lymphknotenregion des befallenen Organes.

Diese kontinuierliche Ausbreitung ist bei den Hodgkin-Lymphomen in etwa 60-90 % der Fälle nachzuweisen (Landberg und Larson 1969, Rosenberg und Kaplan 1966).

Die kontinuierliche Ausbreitungsform kommt beim lymphozytenreichen Typ und der nodulären Sklerose am häufigsten vor, während bei der gemischten Zellularität und

dem lymphozytenarmen Typ auch relativ häufig diskontinuierliche, d.h. benachbarte Lymphknotenstationen überspringende Ausbreitungsmuster in Erscheinung treten.

Das gleichzeitige Auftreten eines Lymphknotenbefalles in der Abdominalregion und am unteren Hals wird in der Literatur erwähnt. So war nach Dorfmann (1971) das Abdomen bei linksseitigem Halsbefall in 54 %, bei Befall der rechten Halsseite nur in 17 % der Fälle beteiligt. Als Erklärung für diesen gehäuften gleichzeitigen Befall wurde der auf der linken Seite einmündende Ductus thoracicus mit seiner Bypassfunktion für die Ausbreitung zwischen linker unterer Halsseite und Abdomen herangezogen.

Neuere Untersuchungen von Mauch et al (1990) konnten diese Befunde in dieser Eindeutigkeit nicht bestätigen. Hier hatten 19 % der Patienten mit einem Befall der rechten Halsseite im klinischen Stadium 1-2 einen abdominellen Befall, gegenüber nur 8 % der Fälle mit linksseitigem Halsbefall.

Die Befunde nach Staginglaparotomie geben Hinweise auf die Häufigkeit eines Milzbefalles bei nachgewiesenem abdominellen Befall. So konnten bei 60-90 % der Patienten mit positiven abdominellen Lymphknoten eine Milzbeteiligung nachgewiesen werden (Dorfmann 1971, Mauch 1990). Im Gegensatz zu den Non-Hodgkin-Lymphomen sind beim Morbus Hodgkin die mesenterialen oder viszeralen Lymphknoten nur selten miterkrankt.

Das Wachstum per continuitatem oder invasive Ausbreitung eines befallenen Lymphknotens über einer zerstörte Lymphknotenkapsel in perinodales Gewebe oder Organe kommt relativ selten vor. Kaplan (1980) gab einen Anteil von 10 % für diesen Ausbreitungsmodus an. Vorzugsweise geschieht dies von den Hili in die zentralen Lungenanteile, vom Mediastinum oder der schon befallenen Lunge auf die viszerale Pleura und das Perikard oder vom vorderen Mediastinum auf das Sternum und die vordere Brustwand sowie von paravertebralen Lymphknoten in die Wirbelsäule.

Als letzter Ausbreitungsweg bleibt die hämatogene oder disseminierte Ausbreitung, die sich in ca. 10 % der Fälle nachweisen läßt (Musschhoff 1985, Kaplan 1980). Für diese Art der Dissemination werden in erster Linie Gefäßeinbrüche als Ursache genannt. In einer Serie von Patienten, deren Lymphknotenbiopsien Gefäßeinbrüche zeigten, konnten Naeim (1974) ein durchschnittliches Überleben von 21,8 Monaten feststellen, gegenüber 65,8 Monaten bei Patienten ohne Gefäßeinbrüche. Die Bedeutung der Gefäßeinbrüche ist allerdings nicht vollständig geklärt. Lamoureux (1973), konnten bei 11 Patienten, die im weiteren Verlauf eines regional begrenzten Morbus Hodgkin eine extranoduläre Dissemination erfuhren, keine Gefäßeinbrüche nachweisen.

Von Gefäßeinbrüchen in der Milz ist bekannt, daß sie zu einer raschen Leber- und Knochenmarkinfiltration korrelieren (Kirschner, 1974).

In Übereinstimmung mit den dargestellten Ausbreitungswegen ergibt sich aus großen Kollektiven, daß bei etwa 90 % unbehandelter Hodgkinpatienten die Erkrankung auf das zentrale Lymphknotensystem von Körperstamm und proximalen

Extremitäten einschließlich umschriebener Organlokalisationen begrenzt ist und nur etwa 10 % der Erkrankten eine weitergehende Generalisation aufweisen.

1.1.6 Stadieneinteilung:

Die heute gültige und weltweit angewandte Stadieneinteilung ist die Ann-Arbor-Klassifikation, die in Tabelle 2 dargelegt ist.

Tabelle 2: Ann-Arbor-Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin (aus Carbone P.P. und Mitarb.: Cancer Res 31: [1971]1960).

Stadium	Befund
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder eines einzigen extralymphatischen Organes (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfelles (II) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe und von 1 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfelles (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seite des Zwerchfelles (III), welcher ebenfalls von lokalisiertem extralymphatischem Organ- oder Gewebefall (IIIE) oder Milzbefall (IIS) oder beidem (IIIES) begleitet sein kann
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von 1 oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben mit oder ohne vergrößerte Lymphknoten

In der Systematik der Stadieneinteilung wird der Befall der Lymphknotenregionen im Verhältnis zum Zwerchfell und dem Ausmaß der Dissemination berücksichtigt.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Stadieneinteilung ist die Unterscheidung des nichtlymphatischen Organbefalls (Lungen, Pleura, Perikard, Knochen, Haut, Nieren, Gastrointestinaltrakt u.a.) in einen lokalisierten und einen disseminierten extranodalen Befall.

Mit der Bezeichnung A und B wird auf das Vorhandensein von zusätzlichen Beschwerden verwiesen. Dazu gehören Verlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes in 6 Monaten, unerklärliche Temperaturerhöhung über 38° und Nachtschweiß.

Es werden 2 Systeme der Klassifikationen unterschieden, nämlich die klinische Einteilung (clinical staging - CS), die die herkömmlichen diagnostischen Verfahren

ausschließlich Laparotomie zur Grundlage nimmt, und die pathologische Stadieneinteilung (pathological staging - PS), die alle patho-histologischen Daten der invasiven Untersuchungsverfahren aufgreift und einen höheren Grad an diagnostischer Treffsicherheit bietet.

1.2 Diagnostische Verfahren

Die Diagnosesicherung geschieht immer histologisch nach Probeexzision oder Entfernung eines befallenen Lymphknotens. Die weiteren diagnostischen Maßnahmen können unterteilt werden in unumstrittene und obligate Verfahren :

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Labor
- HNO
- Röntgen
- CT
- Sono
- Skelettszintigramm

nicht obligate Verfahren:

- Kernspin
- Galliumszintigramm
- Lymphographie
- Ect.

Der Stellenwert der nicht obligatorischen Untersuchungsverfahren ist bisher nicht einheitlich bewertet und deshalb für die Galliumszintigraphie Inhalt dieser Auswertung. Es folgt nun eine ausführliche Darstellung der obligatorischen und nicht obligatorischen Untersuchungsverfahren, da sie in der vorliegenden Arbeit der Galliumszintigraphie gegenübergestellt werden.

1.2.1 Obligate diagnostische Verfahren

1.2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Bestimmung der Krankheitsausbreitung gehört zunächst eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der vegetativen Krankheitssymptome (B-Symptome). Die körperliche Untersuchung einschließlich des Waldeyer'schen Ringes erfaßt insbesondere vergrößerte Lymphknoten sowie mögliche Milz- und Lebervergrößerungen .

1.2.1.2 Labor

Als Laboruntersuchungen werden ein Blutbild sowie klinisch-chemische Parameter wie Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), das Serum-Eisen und -Kupfer, die Retentionsparameter und Leberenzyme, die Serumelektrophorese sowie die Serumimmunglobuline erhoben.

Die hämatologisch und klinisch-chemischen Labordaten tragen zwar nicht zur Diagnosefindung des Morbus Hodgkin bei. Die hämatologischen Veränderungen wie Leukozytose, reaktive Linksverschiebung, Eosinophilie sowie in fortgeschrittenen Stadien Anämie und Lymphozytopenie sind in der Summe aber typisch, auch wenn sie für die Diagnosestellung im Einzelfall wenig beweiskräftig sind.

Die klinisch-chemischen Parameter zeigen keine charakteristischen Veränderungen. Als Hinweise können erhöhte Leberwerte auf einen entsprechenden Organbefall verzeichnet werden. Bei Leberbefall ist die alkalische Phosphatase sowie vornehmlich die GOT erhöht. Durch die erhöhte Proliferationsrate lymphozytärer Zellen steigt die Syntheserate des Beta-2-Mikroglobulins an. Desweiteren ist der Serum-Eisenspiegel erniedrigt, das Serum Kupfer dagegen erhöht.

Die Bestimmung der BSG hat sich bei der Erstdiagnose, Prognosebeurteilung sowie das Kontrollparameter des Krankheitsverlaufs als besonders wertvoll erwiesen. Desweiteren werden als Verlaufsparemeter während Therapie bei initialer Erhöhung das Ferritin, das lösliche CD-25 und das Beta-2-Mikroglobulin herangezogen (Goldschmidt, 1997)

Mit der Bestimmung von BSG, Haptoglobin, Blutbild, Serum-Kupfer und Serum-Eisen werden alle laborchemisch erfassbaren Rezidiv-Verdachte kostengünstig und wenig belastend für den Patienten charakterisiert(Schaefer, 1989).

1.2.1.3 Weitere Untersuchungen

Weiteren obligate Untersuchungen sind eine HNO-ärztliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Computertomographie des Thorax und Abdomens sowie eine Sonographie des Abdomens, das Skelettszintigramm, Knochenmarksbiopsie und Leberbiopsie (Greer, 1986).

1.2.1.3.1 Sonographie

Sonographisch lassen sich insbesondere zervikale, para-aortale, retroperitoneale, mesenteriale und pelvine Lymphknoten erfassen. Auch der noduläre Befall von Organen wie der Leber und der Milz sowie die Vergrößerung dieser Organe lassen sich sonographisch gut evaluieren. Eine ergänzende Computertomographie des Abdomens ist immer angezeigt, da die Ergebnisse der Sonographie von Störeffekten wie Darmgasüberlagerung sowie Fettleibigkeit und auch von der Qualität des Untersuchers stark abhängig sind.

Mit Einführung eines dreidimensionalen Milzindexes konnte eine sehr hohe Spezifität (94 %) und Sensitivität (91 %) mit Hilfe der Computertomographie zum Nachweis des Milzbefalles erreicht werden (Strijk , 1987). Die sonographischen Untersuchungen, die den Längsdurchmesser der Milz mit dem histologisch nachweisbaren Befall korrelierten, ergaben Spezifitäten von 95 und Sensitivitäten von 66 % (Hess , 1993; Herter 1985). Diese Untersuchungen wurden allerdings bei Patienten mit Hepatosplenomegalie und fortgeschrittener Erkrankung durchgeführt, so daß diese Ergebnisse nicht auf Patienten in frühen Stadien der Hodgkinerkrankung übertragen werden kann.

Zusammenfassend bleibt jedoch die Unsicherheit mit den bildgebenden Verfahren, einen infradiaphragmalen Lymphknotenbefall, insbesondere der Milz, zu übersehen. Dies gilt auch für die Sensitivität umschriebener Milzläsionen mit der Kernspintomographie (Hess 1988, Weißleder 1989, Mirowitz 1991).

1.2.1.3.2 Laparotomie

Bei Patienten mit niedriger oder intermediärer Wahrscheinlichkeit eines abdominellen Befalles können die nicht invasiven bildgebenden Verfahren hilfreich sein. Die Laparotomie ist jedoch noch immer die genaueste Methode, um okkulte Läsionen im Abdomen zu identifizieren. Bei 25-30 % der Patienten mit supradiaphragmalem Befall im Frühstadium wird eine okkulte infradiaphragmale Beteiligung - die im Ultraschall und CT-Bild nicht zu erkennen ist - während einer Laparotomie festgestellt (Glattstein 1969, Glattstein 1970, Piro 1972, Wilson 1978, Martin 1982, Kaplan 1980, Kaplan 1973, Tubiana 1985, Glees 1982, Taylor 1985, Scott 1984).

Die Staging-Laparotomie mit Splenektomie ist mit einer Mortalität in der Größenordnung von 0-1 % sowie einer Morbidität der Größenordnung von 2-22 % (Taylor 1985, Tubiana 1981, Kaiser 1981) belastet.

Zur Morbidität gehören postoperative Komplikationen wie Pneumonie, Lungenembolie, Pankreatitis, subphrenischer Abszeß und Gastrointestinalblutung

Die längerfristigen Komplikationen des Syndroms der bakteriellen Sepsis ist im Gefolge der Splenektomie bei Kindern und Erwachsenen in seltenen Fällen beobachtet worden. Die Staging-Laparotomie wird nur noch empfohlen, wenn die hierdurch gewonnenen Befunde für die Behandlungsstrategie eindeutig von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Nach wie vor ist jedoch die Frage offen, inwieweit als Konsequenz der Staging-Laparotomie eine Verbesserung des Überlebens in den frühen klinischen Stadien I und II resultiert.

1.2.2 Fakultative Untersuchungsverfahren

Fakultative Untersuchungsverfahren sind solche, die in einer speziellen Körperregion z.B. des Skelettsystems verdächtige Areale nachwiesen und durch entsprechende technische Untersuchungen (Röntgenaufnahmen) objektivieren.

Ist mit den modernen Schnittbildverfahren ein Lymphknotenbefall infradiaphragmal gesichert, kann die Lymphographie unterbleiben. Ergeben die vorangegangenen Untersuchungen einen normalen oder fraglichen Befund, so ist mit der Lymphographie eine Beurteilung der Lymphbahnen und der inneren Struktur der Lymphknoten zu erhalten. Die Treffsicherheit der Lymphographie ist bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers sehr hoch. In einer Analyse von 197 Patienten, die im Stanford Medical Center einer Staging-Lapatomie nach Lymphangiographie unterzogen wurden, ergab sich eine diagnostische Treffsicherheit von 92 %.

Eine Vielfalt an neuen diagnostischen bildgebenden Verfahren einschließlich der Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissionstomographie, Somatostatinrezeptorzintigraphie und Immunszintigraphie werden bei Hodgkinlymphomen eingesetzt. Diese Untersuchungen sollen eine Milz- und Knochenbeteiligung ohne invasive Technik nachweisen und bei der Nachbehandlung zwischen Fibrose und vitalem Lymphom unterscheiden.

1.2.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist in der Lage, Organinfiltrationen zu entdecken, ebenso vergrößerte Lymphknoten vergleichbar der Computertomographie (Shillings, 1991). Die Untersuchung ist sehr sensibel Milzbefall aufzudecken (Weissleder, 1989; Hess, 1988). Weißleder konnte bei 33 Patienten alle 8 Fälle von Milzbefall aufdecken und zeigte Normalbefunde in allen 25 Fällen, die kein Lymphom enthielten. Die Magnetresonanztomographie wird zur Einschätzung des residualen Tumors nach Behandlung verwendet. Es zeichneten sich Vorteile der Magnetresonanztomographie gegenüber der Galliumszintigraphie ab (Brice, 1993; Gasparini, 1993)

Einen weiteren wichtige Beitrag liefert die Magnetresonanztomographie in der Aufdeckung von Knochenmarksbeteiligung in der Hodgkinerkrankung. Ein Hauptnachteil liegt in der Tatsache, daß die Magnetresonanztomographie nur in begrenzten Körperregionen durchgeführt werden kann. Es muß in klinisch suspekten Bereichen untersucht werden. Ein Ganzkörpermagnetresonanztomogramm ist nicht praktikabel im klinischen Setting.

1.2.2.2 Immunszintigraphie

Die Immunszintigraphie mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern wurde beim Hodgkin-Lymphom im Gegensatz zu gastrointestinalen ovariellen Tumoren und dem Melanom (Carde, 1990) beim Morbus Hodgkin nur in geringen Fallzahlen untersucht. In den Studien wurde mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern gearbeitet (Carde, 1990; Falini, 1992; Da Costa 1992; Reske 1989).

Lediglich 50 % der tumorbefallenen Lymphknoten wurden mit dem ¹³¹-Indium markierten Ber-H-2 (Cd 30) erfaßt. In einer weiteren Studie von Carde (1990) wurden 8 Patienten mit monoklonalen Antikörper HRS-1- markiertem ¹³¹- und ¹²³-Indium untersucht. 6 der 8 untersuchten Patienten mit histologisch nachgewiesenem Hodgkinbefall hatten richtig-positive Szintigraphieergebnisse.

Da Costa (1992) verwendete HRS-3 hodgkinverwandte monoklonale Antikörper bei 18 Patienten beim Staging und Restaging. 14 Patienten zeigten einen richtig-positiven Befund. Lymphknoten-,Milz-,Knochenmarksbefall sowie betroffenes Muskelgewebe wurden nachgewiesen. Viele dieser Befallsorte waren mit anderen Untersuchungsverfahren nicht erfaßt worden.

Reske (1989) verglich die Ergebnisse der Immunszintigraphie vom Knochenmark mit denen des normalen Skelettszintigramms bei 36 Patienten mit Lymphomen. Übereinstimmende der Ergebnisse waren in 31 von 36 Fällen eingetreten.

Die Immunszintigraphie wurde bei Patienten mit Hodgkinlymphomen bisher insgesamt in noch geringer Zahl durchgeführt. Trotz einiger Jahre experimenteller Arbeit ist diese Methode immer noch in einer vorklinischen oder ersten klinischen Erprobung. Nach vielversprechenden ersten klinischen Studien bei einer begrenzten Anzahl von Patienten müssen die meisten Radionuklidantikörperverbindungen weiterer Grundlagenforschung unterzogen werden, um größere Studien initiieren zu können. Weiterhin steht eine Bestätigung der Ergebnisse in kontrollierten Studien aus (Banger, 1996).

1.2.2.3 FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

Krebszellen benötigen wegen ihres unkontrollierten Wachstums vermehrt Nährstoffe in Form von Glucose und Aminosäuren. Deshalb ist die tumorale Glucose- oder Aminosäureaufnahme oft um mehr als das 10fache gegenüber dem Normalzustand gesteigert. Dieser erhöhte Stoffwechsel kann mit geeigneten Radiopharmazeutika und PET dargestellt werden.

Am häufigsten wird derzeit 2-F-¹⁸ Flourodesoxyglucose (FDG), ein Glucoseanalog, als Marker des Zuckerstoffwechsels verwendet. PET kann in 1 bis 1,5 Stunden den gesamten Körper nach Primärtumoren und ihren Metastasen absuchen und eignet sich in vielen Fällen zur Frühdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapiekontrolle bei Krebserkrankungen.

Im Ulmer Symposium (Reske 1998) wurde von einem interdisziplinärem Expertengremium bestehend aus Onkologen, Strahlentherapeuten, Urologen, Gynäkologen, Neurologen, Chirurgen und Nuklearmediziner im September 1997 eine Bewertung von PET vorgenommen:

- Bei malignen Lymphomen wurde FDG-PET zum Primärstaging und zur Therapiekontrolle als akzeptables Diagnostikverfahren eingeschätzt.
- Für das Restaging und die Rezidivdiagnostik fand eine Einschätzung als hilfreiches diagnostisches Verfahren statt.
- Ein Sondervotum lag für die Fragestellung Resttumor nach Therapie vor.

Die bisherigen Daten zeigen, daß die Ganzkörper-FDG-PET eine gute Methode für das Staging von Lymphomen darstellt, möglicherweise als Screeningmethode vor anderen Untersuchungen durchgeführt werden sollte. Weiterhin konnte die FDG-PET das Fortschreiten oder den Rückgang der Erkrankung zeigen, bevor anatomische Veränderungen im Computertomogramm erschienen (Hoekstra, 1993; Hoh 1993; Bangerter 1995).

Bangerter et al (1995) führten FDG-PET-Untersuchungen bei 20 Patienten mit Hodgkinerkrankungen als Ergänzung zur Staginguntersuchung durch. Alle Befunde, die in den übrigen Untersuchungsmethoden erfaßt wurden, waren in der FDG-PET positiv. Weiterhin zeigte die FDG-PET extranodale Lokalisationen bei 15 Patienten, deren Befall durch zusätzliche Untersuchungen wie MRT, Biopsie und Laparotomie bestätigt wurden. Bei weiteren 20 Patienten wurde das FDG-PET zur Kontrolle der Therapie durchgeführt. Bei diesen Patienten hatten 10 nach Therapie eine positive Aufnahme von FDG, 7 dieser Patienten erlitten im weiteren Verlauf ein Rezidiv und 3 waren in kompletter klinischer Remission. Die verbliebenen 10 Patienten, bei denen der FDG-PET negativ war (6 davon mit residualem Tumor in der CT), waren in einer Remission eingestuft worden.

In einer Studie von Hoh (1993) wurden 70 Patienten mit verschiedenen Karzinomen (allerdings nur 2 Patienten mit Hodgkinerkrankungen) einer Ganzkörper-FDG-PET unterzogen. Bei diesen 70 Patienten fanden sich 61 Patienten mit auffälligen Anreicherungen (Sensitivität 87 %). Bei 4 von 70 Patienten zeigte die nachfolgende Biopsie keinen Tumornachweis: FDG-Aufnahme in gutartigen entzündlichen Veränderungen limitierte die Spezifität (75 %) in dieser Studie.

Hoekstra (1993) führte planare FDG-PET bei 13 Patienten mit Hodgkinerkrankungen durch, um die frühe Antwort auf die durchgeführte Behandlung einzuschätzen und verglich die Ergebnisse mit der Galliumszintigraphie. Die FDG-Untersuchung wurde mit einer konventionellen Gamma-Kamera durchgeführt. Hoekstra gab der Galliumszintigraphie gegenüber der FDG-PET den Vorzug, da die Galliumszintigraphie einen höheren Kontrast der Befunde erbrachte.

Barres (1993) verglich die FDG-PET mit der Somatostatinrezeptorzintigraphie in einer kleinen Anzahl von Patienten: Die PET erbrachte eine höhere Rate und einen besseren Tumorkontrast als die Somatostatinrezeptorzintigraphie.

Nach einem Jahrzehnt Erfahrung mit der PET ist die Technik noch keinen Routineverfahren der klinischen Onkologie, was möglicherweise mit seiner Komplexität und begrenzten Verfügbarkeit erklärbar ist. Auch neuere Arbeiten über (¹⁸F) Fluorodeoxy-Glucose-PET (FDG-PET) oder axialem quantitativem PET haben bisher keine Vorteile gegenüber der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie gezeigt. Die Anzahl der Patienten, die mit dieser Technik untersucht wurden, war relativ gering und die Erkrankungen heterogen (Newmann 1994, Paul 1987, Okada 1992).

1.3 Galliumszintigraphie

1969 berichteten Edward und Hayes erstmals über den Einsatz der Galliumszintigraphie zur Untersuchung bei Tumorerkrankungen, nachdem das Radionuklid ursprünglich als Verfahren zur Knochenszintigraphie und Diagnostik von Entzündungsprozessen der Weichteile eingeführt worden war .

Die Galliumszintigraphie, als ebenfalls nicht obligat durchgeführte Untersuchungsmethode beim Morbus Hodgkin, ist für 4 klinische Situationen untersucht worden.:

- Initiales Staging,
- Routinenachuntersuchung bei Patienten ohne Zeichen eines Rezidives,
- Nachuntersuchungen bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung, zur Erfassung der Ausdehnung von befallenen Regionen,
- Unterscheidung von residualen Tumoraktivitäten nach Behandlung bei Arealen mit Fibrose.

Für unbehandelte Patienten lag die Sensitivität zwischen 52 und 74 %, die Spezifität 89-95 % (Hoffer 1980; Turner 1978), die Rate für falsch-positive Ergebnisse war in der Literatur mit 5 % angegeben (McCaffrey 1976, Turner 1978, Karimeddin 1982). Kritisch wird von den Untersuchern gewertet, daß bei behandelten und unbehandelten Patienten die Galliumszintigraphie positive Befunde nicht erkennt (Kotlyarov 1981, Horn 1976).

Dem gegenüber wird in einer anderen Untersuchung der Behandlungsplan bei Lymphomen durch die Ergebnisse der Galliumszintigraphie in 7 % (3 Fällen) bewirkt (Larcos 1994).

Da sich die vorliegende Arbeit mit diesem Untersuchungsverfahren befaßt, soll die Galliumszintigraphie im folgenden ausführlich mit ihrer technischen Durchführung und jetzigen Bedeutung in der Diagnostik von Tumoren und speziell der Lymphome dargestellt werden.

1.3.1 Tumorphysiologie

Maligne Tumore bestehen aus mehr oder weniger undifferenzierten Zellen, deren Form und Struktur erheblich vom normalen Wirtsgewebe abweicht. Dieser morphologischen Entdifferenzierung entspricht im allgemeinen ein Verlust an biochemischen Funktionen, die für das Wirtsorgan charakteristisch sind (enzymatische Entdifferenzierung). Charakteristisch sind ferner die unkontrollierte Proliferation sowie die Aufhebung der normalen Zell-Zell-Interaktion, wodurch die Tumorzelle zum infiltrativen Wachstum fähig wird. Die meisten Tumoren besitzen zusätzlich die Fähigkeit zur Metastasierung.

Bei soliden Tumoren kommt es neben den charakteristischen Veränderungen auf zellulärer Ebene auch zu typischen Veränderungen der Gewebsarchitektur. Aufgrund der das invasive Wachstum begleitenden Neovaskularisation weisen diese

Randgebiete eine sehr gute Blutversorgung auf. Durch die fehlende Autoregulation der Durchblutung kommt es jedoch besonders im Zentrum zu Nekrosen (Petersen 1973). Tumorzellen besitzen nämlich zusätzlich einen außerordentlich hohen Bedarf an Glukose (aerobe Glycolyse), so daß der Glukose-Stoffwechsel durch das Substratangebot auf dem Blutweg limitiert ist (Vaupel 1989).

Der generelle Verlust der organspezifischen Zellfunktionen ist letztlich dafür verantwortlich, daß die Suche nach geeigneten Verbindungen für die Tumorszintigraphie nicht zu Radiopharmaka mit tumorselektiver Anreicherung geführt hat. Dem Ziel einer positiven kontrastreichen Tumordarstellung kommt man auf indirektem Weg meist näher, indem Radiopharmaka auf die Darstellung tumorbedingter Veränderungen der regionalen Physiologie des Wirtsorganes zugeschnitten werden (z.B. Zunahme des Pools an austauschbarem Calcium in der Nachbarschaft einer Knochenmetastase mit Technetium-99m-Methylendi-phosphonat (z.B. Tc-99m-MDP)).

1.3.2 Tumornachweis mit Radiopharmazeutika

Als Tumorszintigraphie im engeren Sinne bezeichnet man die Szintigraphie mit tumoraffinen Radionukliden und die Immunszintigraphie mit markierten Antikörpern gegen Tumormerkmale. Praktische Bedeutung kommt heute nur der Gallium-67-Citrat-Szintigraphie zu.

Die Voraussetzung für die Tumorszintigraphie ist eine im Vergleich zur Umgebung erhöhte oder erniedrigte Speicherung (positiver oder negativer Kontrast).

- Beim negativen Kontrast handelt es sich um einen Speicherdefekt in einem ansonsten homogen speicherndem Organ (z.B. Milz, Leber, Schilddrüse)
- Ein positiver Kontrast kann entstehen durch:
 - Stoffwechselsteigerung in der Tumorumgebung (z.B. erhöhte osteogene Aktivität in der Randzone von Metastasen).
 - Störung der Bluthirnschranke (z.B. bei Hirntumoren)
 - Spezifischer Einbau des Radiopharmakons in den Stoffwechsel (131 Jod bei Metastasen- differenzierter Schilddrüsenkarzinome)
 - Erhöhter Stoffwechsel aufgrund der hohen Wachstumsrate (z.B. 32 Phosphateinbau bei malignem Melanom des Auges)
 - Erhöhte Anreicherung in bösartigen Tumoren (z.B. 67-Galliumcitrat, 111 En - Bleomycin)
 - Durch radioaktiv markierte Antikörper (Immunszintigraphie)

1.3.3 Klinische Fragestellungen der Tumorszintigraphie

Um den Verlauf einer Tumorerkrankung, z.B. nach Behandlung, beurteilen zu können, müssen eine Reihe diagnostischer Voraussetzungen von einem Untersuchungsverfahren, wie der Galliumszintigraphie, gefordert werden (Knapp 1989):

1. Tumornachweis im Frühstadium:
Dies setzt diagnostische Verfahren voraus, die in der Lage sind, kleine Raumforderungen in ausreichendem Kontrast darzustellen.
2. Definition des Tumorausbreitungsstadiums:
Von Interesse ist die Lokalisation und die Ausdehnung der durch den Tumor hervorgerufenen strukturellen Veränderungen.
3. Therapiekontrolle:
Gefordert sind morphologische Kriterien für die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie (Veränderung der Tumorgröße bzw. Tumurvitalität).
4. Verlaufskontrolle:
Die Erkennung eines Tumorrezidivs anhand morphologischer Kriterien ist z.B. bei operationsbedingten Veränderungen des Situs oder bei Nekrosen oftmals schwierig. Zur weiteren Klärung sind zum einen histologische, aber auch funktionelle Untersuchungen, wie sie bei positiv kontrastgebenden szintigraphischen Verfahren zur Verfügung stehen, notwendig.

1.3.4 Radiopharmakologie und Pharmakokinetik

Gallium 67-Citrat wird im Zyklotron hergestellt, hat eine physikalische Halbwertszeit von 78 Std. und emittiert Gammastrahlung mit Energien von 93, 184, 296 und 388 keV mit einer Ausbeute von 40 %, 24 %, 22 % und 7 %. Gallium 67-Citrat wird nach i.v.-Injektion von 3 - 5 mCi zu etwa 1/3 im Plasma an Transferrin, Haptoglobin und Albumin gebunden und über Nieren und Darm ausgeschieden.

Die biologische Halbwertszeit beträgt beim Normalen etwa 2-3 Wochen, woraus eine erhebliche Strahlenbelastung resultiert. Diese ist hauptsächlich durch den Ausscheidungsweg über den Dickdarm im unteren Bereich des Gastrointestinaltraktes besonders hoch (240 uGy/MBq entsprechend 0,9 rad/mCi), Die Gonaden werden mit 70 uGy/MBq (0,25 rad/mCi) belastet.

1.3.5 Technik der Galliumszintigraphie

Die Gamma-Kamera-Aufnahmen werden frühestens nach 24 Std. in der Regel nach 2 - 3 Tagen angefertigt. Frühaufnahmen können sinnvoll nach 6 Std. erfolgen, da die Aktivität in Leber und Darm noch gering ist. Durch Spätaufnahmen bis zu 8 Tagen wird die Aussagekraft erfahrungsgemäß nicht erhöht. Als Richtwerte für Einzelaufnahmen können 150.000-300.000 Impulse gelten. Da radioaktives Gallium - 67 unterschiedliche Energien emittiert (s.o.), ist es wünschenswert, für die Aufnahmen eine Gamma-Kamera mit 2 oder möglichst 3 Energiebereichen einzusetzen, wobei jeweils eine Breite von 20 % eingestellt werden sollte. Die Aufnahmen werden entweder mit einer Großfeldkamera oder mit einer Ganzkörperkamera durchgeführt, früher auch mit einem Plotter.

Interpretation der Aufnahmen:

Zur korrekten Interpretation der Galliumszintigraphie ist eine Medikamentenanamnese notwendig. Substanzen, die zu interstitiellen Lungeninfiltrationen führen wie Bleomycin oder Busulfan, erhöhen die

Galliumanreicherung der Lunge. Metotrexat und einige Zytostatika führen zu einer Reduktion der Galliumspeicherung (Knapp 1989)

1.3.5.1 Mechanismen der Anreicherung

Die genauen Mechanismen der Anreicherung des Gallium 67-Citrat in Tumoren und entzündlichen Prozessen sind nicht vollständig geklärt.

Bei entzündlichen Prozessen bindet das Gallium an Serum-Transferrin, Leukozytenlactoferrin, an bakterielle Siderophoren und Entzündungsproteinen (Harberg 1996). Die Intensität der Galliumaufnahme läuft bei inflammatorischen Prozessen des Knochens in engerer Korrelation zur Entzündungsaktivität als bei der Technetium-99m-MDP-Szintigraphie.

Da die Galliumaufnahme bei wirksamer antibakterieller Chemotherapie rasch abnimmt, ist sie prinzipiell gut als Verlaufsparemeter heranzuziehen. Dagegen spricht jedoch die hohe Strahlenbelastung im Verhältnis zur Knochenszintigraphie mit Technetium-99m-MDP und der Ausscheidung über den Darm bei entsprechender Lage des Entzündungsherdens in der Wirbelsäule und im Beckenbereich.

Für die Diagnostik von entzündlichen Prozessen im Weichteilbereich ist eine erhöhte Permeabilität Voraussetzung. Sie bewirkt die passive Diffusion von an Transferrin gebundenem Gallium 67 durch kapilläre und postkapilläre Venolen.

Gallium-67 hat eine höhere Affinität zu Lactoferrin als zu Transferrin im neutralen und sauren Milieu bei entzündlichen Geweben. Lactoferrin wird von den neutrophilen Granulozyten sezerniert und wechselt von Transferrin zum Lactoferrin. Normale Drüsen sezernieren Lactoferrin, wie z.B. die Tränendrüsen und die lactierende Brust. Niedermolekulare Siderophoren, hergestellt von Bakterien, sowie Ferritin, sind in der Lage Gallium-67 zu binden. Gallium-67 ist vorwiegend im extrazellulären Bereich konzentriert.

Bei tumorösen Prozessen ist das Ausmaß der Gallium 67-Citrat-Akkumulation abhängig vom Tumortyp und variiert aber bei definierter Histologie mit der Tumorlokalisation (Knapp 1989). Nach Knapp scheinen folgende Faktoren für die Aufnahme im Tumorgewebe verantwortlich zu sein:

1. Struktur und Ausmaß der tumorösen Gefäßvaskularisation.
2. Membranpermeabilität: Diese ist im Tumor erhöht und vermutlich für die initiale Galliumanreicherung verantwortlich.
3. Tumorvitalität: Dieser Umstand erlaubt den Einsatz der Galliumszintigraphie zur Effektivitätsprüfung der Therapie.
4. Verteilungsverhältnis von Extra- und Intrazellulärraum: Bei Tumoren ist dies zu Gunsten des Extrazellulärraumes verschoben.

Anfang der 70er Jahre konnte nachgewiesen werden, daß Gallium-67 im Serum hoch an das Eisentransportprotein Transferrin (TF) gebunden ist (Gunsekera 1972, Vallabhajosula 1980) und davon abhängig in Tumorzellkulturen eingebaut wird

(Harris 1997, Sepliton 1975). Andere eisenbindende Moleküle, Desferrioxamine (Larson 1979, Hoffer 1979), Lactoferrin (LF) (Hoffer 1977) und Ferritin (Clausen 1974, Hegge 1977) binden Gallium-67 ebenso mit hoher Affinität. Weitere Experimente zeigten, daß Gallium-67 sich an die Stelle des Eisenatoms in das Molekül anlagert und nur eine geringe Änderung der 3-dimensionalen Struktur dieser Moleküle bewirkt.

Dieses Konzept wurde jedoch angegriffen, da zwischen Studien bei Tieren (Sepliton 1978) und Menschen (Logan 1981) große Unterschiede in der Bioverteilung zwischen Eisen-59 und 67-Gallium gezeigt wurden. Eisen kommt vorwiegend in Geweben der Hämatopoese und den roten Blutzellen vor, aber nicht in den meisten Tumorgeweben. Im Gegensatz dazu hat 67-Gallium eine hohe Affinität zum Tumorgewebe, aber eine niedrige zum Knochenmark und bleibt außerdem in der Leber, der Milz und anderen Geweben wesentlich länger als Eisen-59.

Hoffer (1980) vermutete, daß diese Unterschiede im Zusammenhang mit dem Oxidations- und Reduktionspotential stehen. Eisen, das im gastrointestinalen Bereich absorbiert wird und gebunden an Hämoglobin, den hämopoetischen Zellen im Knochenmark und dem Enzymsystem der Zytochrome in den Mitochondrien, erfordert, daß Eisen zwischen zwei physiologisch stabilen Zuständen, nämlich zwei- und dreiwertigem Eisen, wechseln kann (Aisen 1980, Taetle 1990).

Dreiwertiges Gallium ist jedoch der einzig stabile Zustand für Gallium unter physiologischen Bedingungen (Cotton 1988). Beispielsweise kann Gallium-67 nicht in Hämoglobin von roten Blutzellen aufgenommen werden, weil es nicht zu zweiwertigem Gallium reduziert werden kann, noch kann es durch metabolische Wege abgebaut werden, bei denen Reduktionsvorgänge notwendig sind.

Noch ältere Untersuchungen (Harris 1983, Weiner 1985, Weiner 1989) ließen vermuten, daß die vergleichbare Löslichkeit der zwei Metalle ebenso bedeutungsvoll wie die Reduzierbarkeit für die Bioverteilung ist.

1.3.5.2 Transferrinrezeptoren als Gallium 67-Transportsysteme

Larson und Mitarbeiter (1980) erweiterten das Konzept über Gallium 67 als Eisenanalogon, um die Rezeptortheorie von Transferrin, die spezifisch für die Anreicherung verantwortlich ist .

Aufgebaut auf in vivo (Larson 1979, Larson 1979) und in vitro (Larson 1980, Larson 1979) Untersuchungen schlugen sie vor, dass ein tumorassoziierter Transferrinrezeptor die funktionelle Einheit ist, die verantwortlich für die Affinität des Gallium-67 für bestimmte Neoplasmen ist. Die Autoradiographie und Isolation von Zellorganellen zeigte, daß Gallium-67 in Lysosomen von vitalem Tumorgewebe eingebaut wird (Hayes 1970, Berry 1983). Bei normalen Konzentrationen von Eisen - Transferrin im Blut ist der Transferrinrezeptor mit Eisen-Transferrin gesättigt. Die Zellen müssen die Anzahl der Transferrinrezeptoren hochregeln, um vermehrt Eisen aufzunehmen (Crichton 1992). Eisen ist für eine Reihe zellulärer Prozesse erforderlich, aber der Transferrinrezeptor ist hauptsächlich so reguliert, daß der

spezifische Eisenbedarf der DNA-Synthese gedeckt wird (Teatle 1990). Eisen wird für die Ribonucleotid-Reduktase benötigt, die die Umwandlung der Ribonucleotide in Desoxyribonucleotide katalysiert. Bei der Ribonucleotid-Reduktase handelt es sich um ein nicht gebundenes eisenabhängiges Enzym, das den ersten geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt der DNA-Synthese katalysiert. Bei schnell proliferierenden Tumorzellen mit hoher DNA-Synthese und Hochregulation der oberflächlichen Transferrinrezeptoren resultiert eine ansteigende Gallium-67-Aufnahme.

Vermehrte Transferrinrezeptoren wurden bei einer Reihe von Tumorzellen aufgedeckt (Manfredi 1978, DeAbrew 1981, Enns 1981). Obwohl Transferrinrezeptoren wichtig in der Zellokalisation durch Gallium-67 sind, zeigten Experimente mit Tieren, die einen angeborenen Defekt für Transferrin hatten, trotzdem eine deutliche Gallium 67-Aufnahme im Tumor (Sohn 1993). Über dies hinaus können Zellen unter bestimmten Umständen Eisen und Gallium-67 durch von Transferrin unabhängigen Wegen aufnehmen. Werden Zellen ohne Transferrin kultiviert, kann in manchen Zellen ein Transportsystem unabhängig von Transferrin beobachtet werden (Basset 1986, Kaplan 1991, Chitambar 1987).

Dieses alternative Eisentransportsystem ist anders reguliert als das Transferrinrezeptorsystem. Es ist nicht abhängig von der Wachstumsrate der Zellen, dem Ausmaß der DNA-Synthese und dem Fehlen von zellulärem Eisen (Basset 1986, Kaplan 1991). Das System hat Affinität zu Eisenchelaten, die einige Größenordnungen niedriger liegt als die Affinität von Eisen zu Transferrin. Es wird vermutet, das von Transferrin unabhängige System die Clearance von toxischem Übermaß von Eisen verbessert.

In Situationen, wo effektive Transferrinkonzentrationen reduziert oder nicht vorhanden sind, kann dieses System zwar wesentlich langsamer verantwortlich für Gallium-67-Aufnahme sein. In den meisten Fällen erscheint jedoch das vom Transferrinrezeptor abhängige System für die Aufnahme vorwiegend verantwortlich zu sein.

Die Bedeutung der Gallium-67-Szintigraphie liegt folglich in der Möglichkeit ,sowohl einen Tumor zu identifizieren als auch zu differenzieren, inwieweit Tumorgewebe vital ist oder nicht. Weiterhin erlaubt sie Tumore von nicht-tumorösem Gewebe zu unterscheiden (Neumann 1996). Es gibt einige Daten, die die Zellvitalität und DNA-Synthese mit der Gallium 67-Aufnahme verbinden. Isilevsky (1985) zeigte, dass sowohl die Aufnahme von Gallium-67 als auch der Deoxyglukose beim Tumormodell mit der Chemo- und Strahlentherapie parallel abnehmen. Hemmung der ATP-Produktion im Tumor bewirkt ebenso einen vergleichbaren Rückgang der Gallium-67-Aufnahme (Higashi 1989), so dass nahelegt, daß die Gallium-67-Aufnahme auch mit dem zellulären Metabolismus korreliert.

1.3.5.3 Verteilung der normalen Gallium-Anreicherung

Gallium-67 reichert sich normalerweise in der Leber, Milz und im Knochen und dem Knochenmark an. Variable Anreicherung ist beschrieben in der weiblichen Brust, Speichel- und Tränendrüsen, nasale Schleimhaut und dem äußeren Genitale.

Die Aktivität in Speicheldrüsen ist normalerweise schwach oder nicht zu unterscheiden, kann aber im Anschluß an Strahlentherapie des Kopfes und der Halsregion gelegentlich auch nach der Chemotherapie hervortreten. Die vermehrte Speicherung kann persistieren, ohne daß ein Tumor vorliegt.

Mediastinale Mehrspeicherungen sind bei Kindern normal und werden als Ausdruck der normalen Thymusgewebeaktivität gewertet. Die Mehranreicherung kann nach Infektionen als Ausdruck der Thymusaktivität beobachtet werden. Gelegentlich werden im Hilusbereich schwache Anreicherungen gefunden, ohne dass eine Lungenerkrankung bekannt ist.

Schwache Anreicherungen sind selten im gastrointestinalen Bereich auffindbar, die jedoch nach 48 - 72 Std. verschwinden.

Renale Aktivität kann 24 - 48 Std. nach Injektion in den Vordergrund treten, ist jedoch meist schwach und 48 - 72 Std. nach Injektion zurückgebildet.

Verschiedene Wirkstoffe oder Umstände können die normalen Verteilungsmuster beeinflussen:

- Stabiles Gallium, das gelegentlich in Chemotherapeutika enthalten ist;
- Gadolinium, das als Kontrastmittel bei der Kernspintuntersuchung Verwendung findet;
- Medikamente, die den Eisenstoffwechsel beeinflussen;
- frühere Strahlentherapie und Chemotherapie.

Ein Haupthindernis für eine exakte Aufdeckung von abdominellen Befunden ist die Persistenz von ausgeschiedenem Gallium-67 im Darm.

Nach operativen Eingriffen können erhöhte Aktivitäten mehrere Wochen auftreten, ebenso nach Knochenmarksbiopsien, Frakturen und orthopädischen Eingriffen

1.3.6 Galliumszintigraphie und Tumordiagnostik

Neben den Lymphomen, die nachfolgend dargestellt werden, ist der Einsatz der Gallium-67-Szintigraphie bei folgenden Tumoren gebräuchlich:

Melanome:

Die meisten Melanome sind Gallium-67 speichernd und werden nach vorhergehender spezifischer Diagnose durch die histologische Aufarbeitung erkannt, wenn die Größe 1 cm übersteigt. Die Galliumszintigraphie kann hilfreich beim Aufdecken und in der Nachuntersuchung bei Metastasierung während verschiedener Chemo- und Immuntherapien sein. In einer prospektiven Studie von 67 Patienten mit metastasierendem Melanom zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität von 82 und 99 % (Kirkwood 1982).

Hepatome:

Cornelius und Atterbury (Cornelius 1984) berichteten über die Literatur bis 1984, worin insgesamt 164 Patienten mit Hepatomen erfasst wurden. Ca. 88 % der Hepatome reichert Gallium 67 an. Dem gegenüber stehen viele hepatische Prozesse, die, wie z.B. bei Abszessen und Metastasen, ebenfalls Gallium-67 anreichern, so dass eine geringe Spezifität resultiert.

Lungenkarzinome:

Lungentumore werden mit 85 - 95 % Sensitivität ,abhängig vom histologischen Typ und der Größe (> als 1 cm), erfaßt. Aber die Galliumszintigraphie ist der konventionellen Thoraxübersichtsaufnahme weder in der Sensitivität noch in der Spezifität überlegen. Hilfreich kann die Galliumszintigraphie beim Aufdecken hilärer und mediastinaler Lymphknotenbeteiligung sein, um sowohl die Einschätzung der Prognose, als auch die Behandlung zu verbessern. Alazraki (1978) fordert die Galliumszintigraphie, um ein Screening der mediastinalen Beteiligung durchzuführen. Wegen der geringen Spezifität sollte nach seiner Ansicht die Mediastinoskopie nur bei Pat., die für eine Operation in Frage kommt, präoperativ eine Skopie des Mediastinums bei einer Mehranreicherung in diesem Gebiet erhalten. Von anderen Autoren jedoch (DeMeester 1979) war die Galliumszintigraphie bei 33 % der paramediastinalen primären Läsionen falsch negativ.

Die Sensitivität für extrathorakale Ausbreitung bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist bei 7 % (Sorek 1979) und 84 %. Beim Pleuramesotheliom fanden Autoren mit der Galliumszintigraphie eine höhere Sensitivität als durch die Röntgen-Übersichtsaufnahme (Sorek 1978, Wolk 1978).

Tumore des Kopfes und Halses:

Kashim (1974) fand positiven Galliumkontrast bei 86 % der Patienten mit primären Tumoren dieser Region. Die Größe der Tumore lag bei 2 cm und größer. Teates (1980) fand nur 56 % Sensitivität. Vorhergehende Operationen und/oder Strahlentherapie scheint die Tumornachweisrate im Verlauf zu senken.

Silvenstein (1974) berichteten über schlechte Prognosen bei Patienten mit positiver Anreicherung bei Halstumoren im Gegensatz zu Patienten, die trotz nachweisbarer residualer Gewebemassen im Galliumszintigramm keine Anreicherung zeigten.

Abdominelle und im Becken gelegene Tumore:

In verschiedenen Untersuchungen wurden die Sensitivität mit 75 % für metastasierendes Embryonalzellkarzinom, 57 - 90 % für metastasierende Seminome, 25 % für Teratome der Hoden und 93 - 100 % für primär extragonale Seminome genannt (Jackson 1976, Paterson 1976, Sauerbrunn 1978, Pinsky 1973).

Maligne Weichteiltumore:

Diese Tumore zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Aufdeckung von Sarkomen und versteckter Metastasen durch die Gallium 67-Szintigraphie aus (Schwartz 1992).

1.3.7 Galliumszintigraphie und Lymphome:

Gallium-67 als Veteran unter den nuklearmedizinischen Stoffen, ursprünglich zur Knochenszintigraphie eingesetzt, ist heute allgemein anerkannt und angewandt bei der Untersuchung von Patienten mit Lymphomen vom Non-Hodgkin- und Hodgkin-Typ (Israel 1988, Wylie 1989, Front 1990, Kaplan 1990). Sie entwickelte sich in fortschrittlichen Tumorzentren zum Standard-Untersuchungsverfahren (Israel 1988, Wylie 1989, Front 1990, Kaplan 1990, Kostakoglu 1992, Front 1991, Front 1992). Ihr Stellenwert ist jedoch nicht unumstritten, insbesondere bezüglich ihres Einsatzes als Routineverfahren und im Verlauf der Erkrankung (Hagemeister 1990, Front 1995). Dies bezieht sich vor allem auf die hohe Rate falsch negativer Befunde (Anderson 1983).

Die Aufdeckung von Lymphomen durch die Galliumszintigraphie hängt von verschiedenen Faktoren ab (Neumann 1996):

1. Histologie:

Burkitt-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und diffuse histiozytäre Lymphome haben eine hohe Entdeckungsrate, während Lymphome mit anderen histologischen Typen höhere Variabilität in der Nachweisrate haben.

2. Größe:

Tumore kleiner als 1 cm im Durchmesser werden meist nicht entdeckt.

3. Anatomische Lokalisation:

Teils abhängig vom Aufnahmemuster des Radionukleids in den Organen und teils bedingt durch bestimmte Techniken bei der Bildgebung ist die Entdeckung von Tumoren in der Leber und Milz durch die normalerweise sehr hohe Aufnahme in diesen Organen kompliziert.

4. Technische Faktoren:

Nachdem sich die Technik für die Galliumszintigraphie verbessert hatte, fanden manche Untersucher ihre Ergebnisse aussagekräftiger (Turner 1978, Hoffer 1977). Anderson et al (1983) berichtete über die Ergebnisse mit Galliumdosierungen von 7 - 10 mCi (statt 3 - 5 mCi) sowie mit einer Großfeldszintigraphie und einem tomographischen Scanner bei Hodgkin- und Non Hodgkin-Lymphomen. Die Sensitivität und Spezifität war dabei mit 97 und 100 % beachtlich hoch. Kein falsch-positiver Befund stellte sich dar. Die Scans unterschieden korrekt zwischen Gebieten mit tumoraktivem Gewebe und Fibrosen sowohl im Mediastinum als auch im Abdomen.

Von insgesamt 169 erhobenen Befunden stimmten 147 positiv wie negativ mit 7 verschiedenen Untersuchungsverfahren (Abdominelles CT, Lymphographie, Ultraschall des Abdomens, Leber-Milz-Szintigraphie, Röntgen-Übersichtsaufnahme der Lunge und CT der Lunge sowie Knochenszintigramm) überein, wobei 3 - 6 Verfahren gleichzeitig zur Anwendung kamen. Lediglich 4 Befunde waren diskrepant und mit allen anderen Untersuchungsverfahren ohne Tumornachweis. Dagegen zeigten 18 Befunde nur in der Galliumszintigraphie den korrekten Befund

(Ausschluß oder Nachweis von Lymphomen). Damit war nach dieser Studie 98 % der Befunde durch die Galliumszintigraphie erfaßt.

In der Studie von Hagemeyer (1990) ließen sich keine relevanten Unterschiede bei der Sensitivität und Spezifität sowohl für niedrige als auch hohe Gallium-67-Dosierungen finden.

Tumeh (1987) verglich die planare Galliumszintigraphie mit SPECT, wobei sowohl für das Abdomen als auch das Mediastinum hohe Sensitivität und Spezifität nachweisen werden konnte. Kataoka (1990) zeigte dies für den Hilusbereich der Lunge. SPECT war zusätzlich hilfreich bei unklaren Befunden in der planaren Untersuchungstechnik. SPECT-Ergebnisse verstärkten die hohe Sensitivität bei der Entdeckung mediastinaler Lymphome und schaffte somit einen wichtigen prognostischen Faktor bei der Frage nach der Tumorpersistenz, wobei Auswirkungen für die weitere Therapie und dem Verlauf resultierten.

Cooper (1993) warnt aber davor, daß auch bei einem negativen Befund 20 % ihrer Patienten ein Rezidiv erleiden, das wieder oberhalb des Mediastinums gelegen ist.

Von Front (1990) wurden die Ergebnisse der planaren und SPECT- Gallium 67-Szintigraphie verglichen. Die Befunde von 77 Patienten (38 Hodgkin-Lymphome, 37 Non-Hodgkin-Lymphome) wurden vor und nach spezifischer Therapie mit beiden Aufnahmetechniken erfaßt.

- Vor Behandlung war die Sensitivität geringfügig besser bei der planaren gegenüber der SPECT-Aufnahmetechnik (78 % Versus 85 %), die Spezifität nahezu gleich (97 % Versus 98 %).
- Ergänzende Vorteile der SPECT-Aufnahmetechnik waren der bessere Kontrast, neu entdeckte Läsionen, bessere anatomische Lokalisation sowie Erfassung des gesamten Ausmaßes der Läsion mit konsekutiv besserer Planbarkeit, z.B. der Strahlentherapie. Ob hieraus Konsequenzen für das klinische Stadium oder das therapeutische Vorgehen entstanden ist nicht zu entnehmen.
- Nach der Behandlung war die Sensitivität der planaren Technik mit 84 % dem SPECT ebenfalls leicht unterlegen mit 92 %. Die Spezifität blieb ebenso annähernd gleichwertig hoch (planar 96 %, SPECT 99 %). Besonders günstig war die Möglichkeit der örtlichen Zuordnung von suspekten Befunden durch SPECT- und CT-Aufnahmen, wodurch bei 16 fraglichen Befunden durch die SPECT 14 ohne pathologische Anreicherung exakt von der Dignität zuzuordnen waren.

Die Aufnahme von Gallium 67 wurde meist im aktiven Tumorgewebe beschrieben, dagegen nicht oder weniger, wenn es sich um Fibrosierung oder Nekrosen des Tumorgebietes handelte, z.B. nach Behandlung mit Strahlen- oder Chemotherapie (Edward 1970). Insgesamt waren jedoch wenig eindeutig festgelegte und dokumentierte strenge Kriterien für die Entscheidung, ob ein Tumor vorhanden war oder nicht, angelegt.

Daraus resultierte oft eine ungenügende Erfassung der Ausgangslage, woraus Probleme für die letztendliche Aussage entstanden, ob ein Tumor vorhanden war oder nicht (Anderson 1983, Hoffer 1980, Turner 1978, McCaffrey 1976, Turner 1978,

Karimeddin 1982, Kotlyarov 1981, Horn 1976, Johnston 1977, Bekermann 1984, Paterson 1975, Henkin 1974, Huys 1982, Turner 1972, King 1980, Israel 1988, Martin 1978). So war die Sensitivität und Spezifität in einem Bereich von 52 - 74 % bzw. 89 - 95 % bemerkenswert hoch. Falsch-positive Werte traten in 5 % oder weniger Fällen auf (McCaffrey 1976, Turner 1978, Karimeddin 1982).

Hagemeister (1990) untersuchte die Sensitivität und Spezifität beim Staging, nach Therapie, bei Verdacht auf Rezidiv oder bei residualem Befund (der klinischen Untersuchung und röntgenologischen Untersuchung) im Anschluß an die Therapie. Dabei wurden insgesamt die beachtliche Zahl von 240 Galliumszintigraphien bei 165 Patienten von 1977 - 1984 ausgewertet.

- Die Sensitivität betrug in allen klinischen Kategorien 5 - 67 % und durchschnittlich 57 %. Auffallend niedrig war die Sensitivität nach Therapie (5 %).
- Aus der Arbeit nicht eindeutig zu entnehmen ist, wie die klinische Bewertung Rezidiv bzw. Tumorpersistenz entstand. Desweiteren geht nicht klar hervor, ob sie sich aus derselben oder unterschiedlichen positiven Lokalisation ergab und inwieweit sog. „falsch-negative“ Befunde kritisch im Hinblick auf eine Remission gewertet wurden.
- Die Spezifität betrug 70 - 90 % und war durchschnittlich bei 87 %. Die positive Korrektheit, d. h. die Übereinstimmung des positiven Befundes der Galliumszintigraphie mit der klinischen Situation und den übrigen Befunden betrug 10 - 97 %. Die negative Korrektheit war mit 41 - 72 % für die klinischen Ausgangssituationen angegeben worden. In derselben Arbeit wurden die Ergebnisse in bezug auf die einzelnen Lokalisationen aufgearbeitet, worauf weiter unten im entsprechenden Kapitel eingegangen wird.

Salloum (1997) untersuchte bei 101 Patienten den negativen Vorhersagewert für die normale Galliumszintigraphie nach Therapie.

- Von den 101 Patienten erlitten 16 Patienten (16 %) im weiteren Verlauf ein Rezidiv, davon 5 mit klinischem Stadium I und II (7,5 %), 11 mit dem klinischen Stadium III und IV (34,4 %). 14 von den 16 Patienten, die ein Rezidiv erlitten, hatten zuletzt ein negatives SPECT-Gallium 67-Szintigramm.
- Als negativer Vorhersagewert nach primär erfolgreicher Therapie wurde 83,5 % errechnet - für die klinischen Stadien I und II 92,4 % und für die klinischen Stadien III und IV 64,5 % ($P < 0,01$). Der Median der Nachbeobachtungszeit lag bei 34 Monaten sowohl für klinische Stadien I und II, wie III und IV. Die Gesamtbeobachtungszeit lag zwischen 12 und 69 Monate.
- Insgesamt resultierte aus dieser Nachbeobachtung ein Relaps-free-survival (nach Kaplan-Meier) von 76 % bei negativem Galliumszintigramm nach Therapie.

Als Folge dieser Ergebnisse schlug Salloum vor, die Galliumszintigraphie als Routinediagnostik beim Staging des Morbus Hodgkin einzusetzen, um die Speicherfähigkeit zu erfassen. Es sollte entsprechend einem Flußdiagramm verfahren werden, das bei positivem Kontrast eine Wiederholung nach Therapieende vorschlug. Bei persistierender Gallium 67-Speicherung sollte die Therapie intensiviert werden, bei negativem Befund im weiteren Verlauf im Falle eines suspekten Rezidives wiederholt werden.

In der dargestellten Auswertung wurden nur Patienten aufgenommen, die initial ein positives Galliumscan zeigten. Da jedoch auch Patienten im Stadium I wegen fehlender weiterer Befunde, z.B. nach chirurgischer Lymphknotenexstirpation nach Therapie Rezidive erleiden, die prinzipiell mit der Galliumszintigraphie positiv erfaßt werden könnten, sollten auch initial negative Galliumszintigramme mit in die weitere Verlaufsbeobachtung einbezogen werden, auch wenn keine pathologischen Anreicherungen nachweisbar waren.

Zollars (1987) berichtete über drei Fälle, bei denen die Galliumszintigraphie Lymphome korrekt zuordnete, die in anderen Untersuchungen wie in der Übersichtsaufnahme der Lunge und der Abdomen-CT, entgangen waren oder missinterpretiert wurden. Die Galliumszintigraphie wurde als hilfreich bei der Nachuntersuchung empfohlen, insbesondere, wenn CT-Befunde schwierig zu interpretieren sind.

Gallium-67-Szintigramme entdecken 75 % von allen Hodgkin-Lymphomen und histiozytären Lymphomen und 50 % von allen lymphozytären und gemischtzelligen Lymphomen (Bekermann 1984). Läsionen kleiner als 1 cm im Durchmesser werden nicht entdeckt und 75 % von Tumoren kleiner als 2 cm entgehen der Untersuchungstechnik ebenso. Tumore über 5 cm können sich ebenfalls der Bildgebung entziehen, da sie nekrotisch werden und kein Gallium-67 speichern.

1.3.7.1 Residual masses:

Die korrekte Bewertung von „residual masses“, sichtbar z.B. in der CT nach Therapie, ist besonders bei Patienten ein Problem, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Therapie normalerweise anspricht und mit einer Heilung verbunden sein kann. Falls im Restgewebe vitale Hodgkin-Lymphomherde persistieren, ist eine Änderung des Therapieregimes notwendig. Beim Hodgkin-Lymphom ist davon meistens das Mediastinum betroffen.

1.3.7.1.1 CT und Galliumszintigraphie

Die CT ist keine geeignete Technik, um das Ansprechen auf die Therapie zu belegen (Israel 1988, Kaplan 1990, Longo 1988). In einer Studie von Radford et al (1988) schrumpften 59 % von residualen radiologischen Abnormalitäten nach Abschluß der Therapie ohne weitere zusätzliche Therapie und 45 % davon waren nach 1 Jahr verschwunden. Die CT-Auffälligkeit nach Therapie verwandelte sich in Normalbefunde in lediglich 57 % von Patienten, die anderweitig in kompletter Remission sind und keine Erkrankungszeichen in verlängerter Nachbeobachtung zeigten (Kaplan 1990). Während die CT vor der Behandlung ein exakteres Bild über die Ausdehnung in den verschiedenen Regionen bietet, war nach der Behandlung die Gallium-67-SPECT überlegen. Die Spezifität betrug für die CT 85 % (Versus 99 % oberhalb) und 88 % (Versus 100 %) unterhalb des Diaphragmas (Front 1990).

1.3.7.1.2 MRT und Galliumszintigraphie

Im MRT stellen sich die Bildkontraste in Abhängigkeit von der Protein- und Wasserverteilung dar, weshalb die Aktivitätsbeurteilung eines residualen Tumors einer der ersten Anwendungen für die MRT war. Es konnte in mehreren Arbeiten

belegt werden, daß die MRT zwischen Aktivität eines residualen Tumors oder Fibrose unterscheiden kann (Hill 1993).

Bei einem inaktiven Tumorrest trägt vor allem das Bindegewebe zur Signalcharakteristik bei mit homogenem, der Muskulatur vergleichbarem, niedrigem Signal in der T2-Gewichtung. Verdächtig auf eine Lymphompersistenz sind Tumore mit heterogener Signalcharakteristik oder mit intensivem Signal auf T2-gewichteten Aufnahmen. Irrtümer können sich jedoch durch die Fetteinschlüsse in den Lymphknoten ergeben, wobei hier mit fettunterdrückten Sequenzen Abhilfe geschaffen werden kann.

Mehrere Studien geben Anlaß zur Vermutung, daß die MRT gegenüber dem geltenden „Goldstandard Galliumszintigramm“ vergleichbare (Abrahamsen 1994) oder überlegene (Hill 1993) Ergebnisse liefert (Brice 1993, Gasparini 1993, Newmann 1994). Die Sensitivität beträgt jedoch noch eine weite Spanne von 45 - 93 % für die Erkennung von Tumoraktivität in residualen Tumoren durch die MRT, die Spezifität 0-93 %.

Hill (1993) untersuchte MRT und Gallium-67-SPECT, um nach Behandlung Aussagen über Tumorrückfall (bzw. Persistenz) zu erfassen. Er fand eine hohe Spezifität (90 %), jedoch geringe Sensitivität (45 %) der MRT. Gallium-67-SPECT zeigte ähnliche Ergebnisse mit etwas geringerer Sensitivität (33%).

Von Hill (1993) wurde als Problem für die Interpretation beider Techniken genannt, daß geringe Volumina und Zustände nach Bestrahlung Schwierigkeiten bei der Diagnostik schaffen können. Weiterhin muß berücksichtigt werden, dass die vergleichenden Untersuchungen Galliumszintigramm und MRT eine Galliumaufnahme vor Therapie zugrundegelegt hatte.

Letztlich sind weitere Studien notwendig, um die Aussagekraft MRT und Gallium-67-Szintigramm weiter abschätzen zu können.

Gallium-67 ist ein Stoff, der die Tumoraktivität zeigt (Iosilewsky 1985). Es wird proportional zur Menge des Tumorgewebes aufgenommen. Es besteht aber keine Relation zwischen der Größe des residualen Gewebes und der Aufnahme von Gallium-67 (Iosilewsky 1985). So hat sich die Gallium-67-Szintigraphie als Möglichkeit residuale Tumorgewebe zu identifizieren herausgebildet. Das wurde sowohl für follow-up-Untersuchungen (Front 1990, Wylie 1989, Kaplan 1990, Israel 1988) als auch durch histologische Aufarbeitungen (Kostakoglu 1992) untersucht.

1.3.7.1.3 FDG-PET und Galliumszintigraphie

Von Bangerter (1995) wurden 20 Patienten mit Hodgkinerkrankung mit FDG-PET nach Therapie untersucht. Von diesen 20 Patienten hatten 10 einen positiven FDG-uptake nach Therapie, 7 davon erlitten ein Rezidiv und 3 waren in kompletter Remission. Bei den weiteren 10 Patienten, bei denen FDG-PET negativ war, hatten 6 eine residuale Gewebsmasse. Alle diese Patienten waren in kompletter Remission. Dies bedeutet für PET eine Sensitivität von 70 % und Spezifität von 77%.

Eine Grenze der Spezifität des FDG-PET stellt vergleichbar dem Galliumszintigramm die Aufnahme bei benignen entzündlichen Veränderungen dar. Wegen der fehlenden Spezifität sind in Zukunft weitere Studien notwendig, bei denen im Vergleich mit der MRT Lymphome, entzündliche Prozesse und postoperative bzw. Postradiatio-Befunde evaluiert werden müssen, um die Genauigkeit und klinische Effektivität und Effizienz zu dokumentieren.

Trotz 10 Jahre Erfahrung mit PET ist dieses Verfahren noch nicht ein Routineverfahren der Onkologie, was wohl mit der Komplexität und der begrenzten Verfügbarkeit zusammenhängt (Bangerter 1996).

1.3.7.1.4 Klinische Wertigkeit der Ergebnisse der Galliumszintigraphie bei residual masses

Schwierigkeiten in der Interpretation kann es bei der parahilären Speicherung mit Galliumszintigraphie geben. Vor Behandlung ist bei gleichzeitig normalem CT die parahiläre Speicherung ohne klinische Bedeutung. Nach Behandlung hilft die Größenabnahme in der CT sowie ein symmetrisches hiläres Speichermuster mit geringer Intensität weiter eine Remission zu vermuten. Ein negatives Thallium-201-Szintigramm kann als Kaliumanalogon diese Annahme unterstützen, wobei jedoch bei Erwachsenen hierzu weitere Studien notwendig sind (Israel 1993).

Von 50 Patienten mit persistierender mediastinaler Vergrößerung nach Therapieabschluß entwickelten 7 von 9 Patienten mit einer positiven Galliumszintigraphie ein Rezidiv, während dies nur 4 von 41 Patienten erlitten, die ein negatives Galliumszintigramm zeigten. Daraus folgt ein negativer prädiktiver Wert bei Patienten ohne Galliumanreicherung von 90,2 % und mit Galliumanreicherung von 22,2 % nach Therapie.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in einer amerikanischen Untersuchung, in der von 135 Patienten mit negativem Galliumszintigramm nach Therapie 21 ein Rezidiv erlitten, während 22 von 33 Patienten mit positivem Galliumszintigramm ein Rezidiv entwickelten (Rüffer 1996). Hieraus errechnet sich ein negativer prädiktiver Wert von 84,4 % bei negativem Galliumszintigramm und 33,3 % bei positivem Galliumszintigramm im mediastinalen Bereich nach Therapie.

Nach Kaplan (1990) sind für die korrekten Ergebnisse der Galliumszintigraphie eine Reihe von Faktoren notwendig, die im klinischen Ablauf wie bei der Untersuchung selbst beachtet werden sollen. Hierzu gehören Faktoren wie die ausreichende Impulsrate der Aufzeichnungen (1 Mio.), wobei die Kamera exakt auf die interessierenden Regionen gerichtet sein soll. Wichtig ist der zeitliche Abstand von der letzten durchgeführten Therapie, der nach Wylie (1989) 6 Wochen betragen sollte. Nach seiner Arbeit kommt sowohl dem nach Therapie vorhandenem mediastinalem Restgewebe als auch beim Fehlen eines solchen eine etwa gleichwertig günstige Prognose zu, wenn das Galliumszintigramm nach Therapie negativ war. Von 16 Patienten, die ein negatives Galliumszintigramm nach Therapie im Mediastinum zeigten, bildeten sich diese zurück und überlebten alle mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 33 Monaten (nur 1 Patient zeigte ein Rezidiv nach 9 Monaten). Die 8 Patienten mit noch bestehendem residualen

Gewebe nach Therapie und negativem Galliumszintigramm überlebten alle (Beobachtungszeit 38 Monate), wovon 7 eine klinische Remission erreichten. Eine Person zeigte ein Rezidiv mit Persistenz des Tumors für 1 Jahr.

1.3.7.2 Lokalisationen und die Galliumszintigraphie:

Die Untersuchungen über die verschiedenen Lokalisationen beziehen sich meist auf das Mediastinum wie im vorhergehenden Kapitel dargestellt. Dies resultiert zum einen aus der hohen Beteiligung des Mediastinums beim Morbus Hodgkin mit 60 % und zum anderen aus der Tatsache, dass diese Lokalisation mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv behaftet ist, falls ausschließlich Chemotherapie durchgeführt wird. Diese Patienten kombiniert einer Strahlentherapie zu unterziehen erhöht aber auch das Risiko von Zweitmalignomen oder anderen Komplikationen (Wylie 1989). Die klinische Situation wird außerdem durch den Umstand kompliziert, dass nach Therapie bis zur Hälfte residuale Tumore verbleiben, deren Wertigkeit im Hinblick auf ein verbliebenes aktives Tumorgewebe es einzuschätzen gilt (Wylie 1989).

Die übrigen Lokalisationen kommen in Publikationen meist dann zur Darstellung, wenn die beteiligten Lymphknotenregionen bei Rezidiven (Salloum 1997, Tumei 1987, Chen 1987) oder im Zusammenhang mit verschiedenen Untersuchungsverfahren (Patel 1990, Castellino 1984, Rostock 1982, Castellino 1982, Glees 1977) dargestellt werden .

Salloum et al (1997) zeigte tabellarisch die betroffenen Lokalisationen bei 16 Patienten, die nach Behandlung ein negatives Galliumszintigramm und im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten. Bei 3 Patienten stellt das Galliumszintigramm nicht alle betroffenen Lokalisationen dar (2 x im Becken, 1 x Mediastinum). Bei weiteren 2 Patienten wurden die Befunde initial als negativ gewertet (paraaortal und cervical). Ein positiver Befund im Galliumszintigramm L1 - L3 wurde ohne zusätzliche pathologische Auffälligkeit als Folge der Chemo- und Strahlentherapie interpretiert.

Hagemeister (1990) hat die Häufigkeit der betroffenen Regionen in 4 klinischen Kategorien bei 240 Galliumszintigrammen von 165 Patienten untersucht:

1. Unbehandelte Patienten für das initiale Staging (41 Galliumszintigramme bei 32 Patienten).
2. Behandelte Patienten, die klinisch wie bei den technischen Untersuchungen ohne Zeichen der Erkrankung waren (59 Galliumszintigramme bei 20 Patienten).
3. Behandelte Patienten mit neuen Symptomen, d. h. mit pathologischen klinischen, laborchemischen oder technischen Untersuchungsergebnissen (89 Galliumszintigramme von 72 Patienten).
4. Behandelte Patienten mit residualen Auffälligkeiten in vormals betroffenen Regionen (61 Galliumszintigramme bei 41 Patienten).

In der Studie wurden Ergebnisse von 1977 - 1984 ausgewertet, wobei bereits oben erwähnt eine Sensitivität und Spezifität von 57 % (5 - 67 %) und 87 % (70 - 98 %) für alle vier klinischen Kategorien gefunden wurde.

Die Auswertung erfolgte getrennt für die 10 Lokalisationen peripherer Lymphknotenstationen, dem Mediastinum, dem Lungenhilus, dem Lungenparenchym, der Pleura, den abdominellen Lymphknotenstationen und der Milz, der abdominellen viszeralen Beteiligung, dem Knochenmark und der Skelettbeteiligung. Die richtig -positiven peripheren Lymphknotenbefunde mußten durch entsprechende Biopsie bestätigt sein.

In den einzelnen klinischen Kategorien stellten sich die Ergebnisse für die einzelnen Lokalisationen wie folgt dar:

1. Staging:

234 anatomische Lokalisationen waren bei den 41 Galliumszintigrammen (32 Patienten) auswertbar. Die falsch-negative Rate betrug 36 %, lediglich 2 falsch-positive Lokalisationen waren erfaßt: (1x Lungenparenchym, 1x abdominelle Lymphknoten). Im Mediastinum betrug die Sensitivität und Spezifität 93 und 100 %, keiner der Patienten mit pulmonaler und pleuraler Beteiligung wurde durch das Galliumscan erfaßt.

2. Untersuchung nach Therapieabschluß:

75 anatomische Lokalisationen waren bei 49 Galliumszintigrammen (20 Patienten) ausgewertet worden. Die Rate der falsch-positiven Ergebnisse war im Mediastinum 19 %, im Lungenparenchym 100 % und bei abdominellen Lymphknoten 44 %. In der Untersuchung fand sich eine sehr geringe Sensitivität von 5 %. Es trat nur ein richtig-positiver Wert auf, der jedoch der einzige objektive Hinweis auf ein Rezidiv darstellte. Falsch-negative Ergebnisse traten in 21 Bereichen auf.

3. Rezidiv:

178 anatomische Lokalisationen waren bei 89 Galliumscans (72 Patienten) ausgewertet worden. Insgesamt traten 85 pathologische Befunde der Galliumszintigraphie auf. Im pulmonalen Bereich und im abdominellen betrug die Spezifität 100 %. Kein falsch-positiver Befund trat auf. Die Sensitivität der seltenen abdominellen Befunde betrug 100 %, im Mediastinum 82 %. Obwohl die falsch-positive Rate im Bereich des Mediastinums bei 33 % lag, war die positive Korrektheit 88 %. Da die Bewertung der Galliumbefunde als „falsch-„ oder „richtig-„ positiv von der endgültigen klinischen Bewertung abhängt, wurde eine gesonderte Auswertung erstellt, die die letztendliche Beurteilung berücksichtigte. Für abdominelle Befunde war die Spezifität und positive Korrektheit 100 %. Dies variierte jedoch für andere Lokalisationen erheblich mit einer positiven und negativen Korrektheit von 22 - 88 %. Die Gallium-67-Szintigraphie war am meisten sensitiv bei der Entdeckung von mediastinalen (ca. 83 %) und hilären (ohne Prozentangaben) Lymphknotenstationen. Die Sensitivität über alle Lokalisationen betrug 58 %.

4. Residuale Auffälligkeiten:

81 anatomische Lokalisationen von 61 Galliumszintigrammen (41 Patienten) kamen zur Auswertung, um aktive Erkrankungen von fibrotischen Arealen zu unterscheiden. Die Sensitivität betrug 67 %, die Spezifität 90 % (bei lediglich einem falsch-positiven Befund).

Obwohl in der am häufigsten untersuchten Region, dem Mediastinum, die Spezifität 88 % betrug, war die positive Korrektheit nur 57 % und die Sensitivität 67 %. 73 % der abdominellen Lymphknoten zeigten im Galliumszintigramm eine Anreicherung.

Die ausführlich zitierte Arbeit zeigte bezogen auf die einzelnen Lokalisationen mit einer hohen Anzahl von ausgewerteten Befunden sehr detaillierte Aussagekraft der Galliumszintigraphie in verschiedenen Lokalisationen. Einige Fragen bleiben jedoch offen:

1. Wie häufig sind im einzelnen die Anzahl der tatsächlich aufgetretenen positiven und negativen Ergebnisse, die die Sensitivität und Spezifität sowie positive und negative Korrektheit beeinflussen?
2. Welche peripheren Regionen waren gehäuft oder nicht nachweisbar (cervical, supraclaviculär, axillär usw.)?
3. Welche Verteilung pulmonaler /hilärer Auffälligkeiten bestanden?
4. In welchen Lokalisationen zeigte das Galliumszintigramm zusätzliche nicht vorher bekannte pathologische Bezirke?
5. Wie wirkte sich das Ergebnis der Galliumszintigraphie auf die Beurteilung der klinischen Stadien aus?
6. Trat nach Abschluß der Therapie abhängig vom Ergebnis der Galliumszintigraphie ein Rezidiv oder eine Remission auf?

Tumeh (1987) zeigte in seiner Untersuchung über die Wertigkeit der Gallium-67-SPECT die Ergebnisse von 40 Patienten getrennt für die verschiedenen Lokalisationen (33 Patienten mit Morbus Hodgkin,- 7 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, insgesamt 54 Einzeluntersuchungen). In der Untersuchung wurden die supraclaviculären Regionen, die axilläre Region, das Mediastinum, der Lungenhilus, die parakardiale Region, die Lunge, die Brustwand, die paraspinale Muskulatur, die Leber und Milz, die gastrointestinalen Lymphknoten, die Muskulatur, der Magen und das Knochenmark getrennt aufgezeichnet.

- Von insgesamt 55 pathologischen Befunden mit der Gallium-SPECT im Brustraum waren 48 richtig-positiv erfaßt (34 Mediastinum, 7 Lungenhilus, 3 parakardial, 2 Lunge, 2 Brustwand). Je ein falsch-negativer Befund der Gallium-67-SPECT trat im Mediastinum und der Lunge auf. Daraus resultierte im Vergleich zur Röntgenübersichtsaufnahme der Lunge, der CT und der klinischen Untersuchung eine Sensitivität von 96 % für die Gallium-67-SPECT (gegenüber 66 % für planare Galliumszintigraphie) und eine Spezifität von 100 % für die Gallium-67-SPECT (gegenüber 66 % für planare Galliumszintigraphie) und eine Spezifität von 100 % für Gallium-SPECT (gegenüber 66 % für planares Galliumscan). Im abdominellen Bereich lag die Sensitivität bei 85 % (planar 69 %), die Spezifität 100 % (planar 67 %).
- Im Abdomen wurden mit Gallium-67-SPECT 11 betroffene Lokalisationen korrekt erfaßt (planar 9). Damit wurden die richtig-positiven Befunde gleichhäufig wie im Ultraschall und in der CT gefunden. Die weitere klinische Prüfung zeigte je einen zusätzlichen Befund sowohl der paraaortalen Lymphknoten als auch der Milz.

Die Arbeit unterschied nicht eindeutig zwischen Befunden bei Non-Hodgkin-Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen und machte keine Aussage, inwieweit nur Staging oder auch Follow up-Untersuchungen in die Auswertung einbezogen wurden.

Johnston (1977) berichteten für die retroperitonealen Lymphknoten durch die Galliumszintigraphie gegenüber der Lymphographie eine Sensitivität von 62 %

versus 43 % und eine Spezifität von 89 % versus 83 % mit einer Gesamtkorrektheit von 76 % versus 65 % erreichten.

Rudders (1977) berichteten über eine Sensitivität in der Galliumszintigraphie gegenüber der Lymphangiographie von 50 % versus 71 % und einer Spezifität von 100 % versus 95 % bei einer Gesamtkorrektheit von 82 % gegenüber 89 %.

Die Sensitivität und Spezifität der Lymphangiographie wird jedoch in der Untersuchung von Marglin (1981) bei 416 unbehandelten Hodgkin-Patienten mit 93 und 92 % angegeben, wobei die Gesamtkorrektheit 92 % betrug. Die Ergebnisse waren durch eine Staging-Laparotomie kontrolliert.

Nach Beckerman (1984) ist die Genauigkeit für die Entdeckung von mediastinalen Tumoren durch die Galliumszintigraphie hoch (96 % Spezifität, 80 % Sensitivität). Die Spezifität für die abdominalen und im Becken gelegenen Lymphome wird von ihm mit 60 % angegeben. Die Sensitivität für Milz und Leber ist niedrig mit 52 und 38 % bedingt durch die hohe Aufnahme in diesen Organen.

1.3.7.3 Galliumszintigraphie und klinischer Verlauf:

Im weiteren wird dargelegt, wie in der Literatur die Ergebnisse der Galliumszintigraphie die klinische Einschätzung und die Prognose der Erkrankung beeinflussen.

Die Bedeutung der Galliumszintigraphie für die Prognose der residualen Auffälligkeiten, vor allem im Mediastinum, wurde bereits weiter oben dargelegt.

Nach Front (1990) scheint die hauptsächliche Bedeutung der Gallium-67-Szintigraphie nicht beim Aufdecken von neuen Befunden zu sein, die durch andere Verfahren nicht entdeckt wurden. Nach seiner Ansicht liegt sie hauptsächlich darin, aufzuzeigen, ob eine komplette Remission eingetreten ist, insbesondere bei residualen Befunden. Denn abhängig von der weiteren pathologischen Speicherung ist das Risiko für ein Rezidiv unterschiedlich hoch. Dadurch ist die Gallium 67-Szintigraphie ein Prädiktor für das Überleben der Hodgkin-Erkrankung (Rüffer 1996).

Für die Gallium 67-Szintigraphie zeichnet sich weiterhin ab, daß sie frühzeitig Rückfälle entdecken kann und somit Bedeutung als Screening-Untersuchung bekommt. Die frühe Diagnostik des Rückfalls bei Lymphomen ist ein wichtiger Faktor für die erfolgreiche Therapie (Front 1993). Da 27 % der Rezidive ausschließlich an neuen Lokalisationen auftreten und dort von der Galliumszintigraphie entdeckt werden konnten, ist ein Ganzkörper-Screening wie bei der Galliumszintigraphie von besonderer Bedeutung. Bei einer sehr hohen Sensitivität (95 %) und Spezifität (89 %) konnte Front zeigen, dass bei 10 Patienten mit 12 pathologischen Galliumszintigrammen im Durchschnitt 6,8 Monate vor der Entdeckung durch andere Untersuchungsverfahren (klinische Untersuchung, Thoraxübersichtsaufnahme und der CT) die pathologischen Befunde dargestellt werden konnte.

lochelson (1988) untersuchte ferner den Einfluß der Ergebnisse der Galliumszintigraphie auf die Strategie der Strahlentherapie bei Hodgkin-Erkrankungen. Bei 26 Patienten mit Hodgkin-Erkrankung, die einer Strahlentherapie zugeleitet wurden (15 Patienten Stad. I und II, 1 Patient Stad. III, 10 Patienten Stad. IV) zeigten 21 einen pathologischen Befund im Thoraxraum. Bei 10 dieser Patienten wurde die Therapie gleichlautend zur Thoraxübersichtsaufnahme durchgeführt.

Bei 8 Patienten bewirkten die Thorax-CT und das Gallium 67-Szintigramm ein geändertes Vorgehen mit einer Ausweitung des Strahlenfeldes (Herzregion oder einem Boosterfeld). Bei weiteren 3 Patienten wies allein die Galliumszintigraphie mit positivem oder negativem Befund bei unsicheren CT-Befunden mediastinal und parakardial auf die pathologische Situation hin.

Von anderer Stelle wurde es als gesichert angesehen, daß eine statistisch signifikante Bedeutung der Galliumszintigraphie als Prädiktor für das Überleben nicht gegeben ist (Front 1992, Haynie 1993).

Von verschiedenen Autoren (Kaplan 1990, Front 1992, King 1994, Hagemester 1994) wurde der prädiktive Wert der Galliumszintigraphie nach Abschluß der Therapie für den weiteren Verlauf bei Lymphomen aufgestellt und mit ihm die Überlebensrate an der Grafik für Relaps of free survival (RFS) nach Kaplan-Meier dokumentiert. Dabei ist zunächst von Bedeutung, ob nach Therapie eine persistierende Galliumanreicherung bestand.

Wylie et al (1989) zeigten, daß das kritische Ziel nicht nur die Präsenz oder Absens von pathologischen Geweben nach Therapie ist, sondern ob die positive Anreicherung für Gallium-67 persistiert. 89 % der Patienten, die im Gallium-67-Szintigramm nach Therapie positiv waren, starben oder zeigten eine Tumorpersistenz, während 88 % von denen, die im Gallium-67-Szintigramm negativ waren, in einer kompletten Remission verblieben.

Die ungünstige Prognose der Hodgkin-Erkrankung bei persistierender Anreicherung nach Therapie bestätigen Salloum (1997). 4 von 101 Patienten mit Hodgkin-Erkrankung zeigten nach Therapie eine persistierende pathologische Speicherung. 2 Patienten verstarben rasch mit fortschreitender Erkrankung, 1 Patient mit initialem Stadium II a nach 20 Monaten mit einer progressiven Erkrankung. Der 4. Patient zeigte ein frühes Rezidiv und lebte 21 Monate später nach Hochdosis Chemotherapie und Stammzellenreimplantation.

Die Berechnung des prädiktiven Wertes für Patienten geschah aus folgenden klinischen Parametern (Front 1992):

- Richtig-positive Patienten zeigten einen positiven Test nach Behandlung und waren fortschreitend erkrankt oder erlitten einen Rückfall.
- Richtig- negative Patienten zeigten einen negativen Test und waren ohne Erkrankung nach der Behandlung und im weiteren Verlauf
- Falsch-positive Patienten zeigten ein positives Galliumscan und erreichten nach der Behandlung die komplette Remission.

- Falsch-negative Patienten zeigten nach Therapie zwar ein negatives Galliumszintigramm, erlitten aber nach den übrigen Befunden eine Tumorpersistenz bzw. ein Rezidiv.

Daraus errechnete sich der negative prädiktive Wert (NPV) und der positive prädiktive Wert (PPV) wie folgt:

$$\text{negativer prädiktiver Wert (NPV)} = \frac{\text{richtig-negative Befunde}}{\text{richtig-negative} + \text{falsch-negative Befunde}}$$

$$\text{positiver prädiktiver Wert (PPV)} = \frac{\text{richtig-positive Befunde}}{\text{richtig-negative} + \text{falsch-positive Befunde}}$$

Der NPV der Galliumszintigraphie betrug bei Front (1995) 84 %, der PPV war 80 % bei der Hodgkin-Erkrankung. Diese Ergebnisse stehen gegenüber CT-Studien, die einen PPV von 29 % für die Hodgkin-Erkrankung zeigten (Front 1995).

Die Kaplan-Meier-Kurve der Hodgkin-Patienten zeigte signifikante Unterschiede bei positivem und negativem Ergebnis der Galliumszintigraphie nach Therapie. Im Gegensatz dazu fehlten den Studien über die CT ein signifikanter Unterschied zwischen positiven und negativen Befunden nach Behandlung. Kaplan (1990), der das Überleben nach 4 - 6 Zyklen der Behandlung mit der Galliumszintigraphie untersuchte, fand ebenso einen signifikanten Unterschied zwischen positivem und negativem Galliumszintigramm.

In Berichten (Newmann 1994, Hoekstra 1993) über die F-18-Deoxyglucose-PET konnte gezeigt werden, daß beide, Gallium-67-Szintigraphie und F-18-Deoxyglucose-PET, aussagekräftige Methoden sind, das Verhalten der Lymphome nach Therapie zu zeigen. Im Moment sind dafür bei der FDG-PET noch deutlich höhere Kosten und eine aufwendigere Logistik in Kauf zu nehmen.

Salloum (1997) zeigte für negative Galliumszintigramme nach Therapie eine Abhängigkeit des weiteren Verlaufes von den klinischen Stadien I/II und III/IV. Für alle 97 Patienten, die er untersuchte, betrug der Relaps of free survival (RFS) 76 %. Für die klinischen Stadien I/II betrug er 89 %, für die klinischen Stadien III und IV dagegen 48 % (P = 0,001).

Gallium-67-Szintigraphie wurde somit vor allem bei Non-Hodgkin-Lymphomen aber auch bei der Hodgkin-Erkrankung eingesetzt, um das Ansprechen besonders auf die Chemotherapie frühzeitig zu erfassen. Wichtig ist dabei, daß der Untersuchungszeitpunkt kurz vor dem nächsten Zyklus der Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt wird (Wylie 1989, Kaplan 1990).

Israel (1988) verwendet sehr frühe Zeitpunkte für die Kontrolle, bereits nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie, während Kaplan (1990) dies erst im Rahmen der regelmäßigen Restaging-Untersuchung nach 5 - 6 Zyklen empfiehlt. Nach seiner Beobachtung benötigen insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen die Patienten z.T. mehrere Zyklen, um die negativen Status im Galliumszintigramm zu erreichen. In einer weiteren Studie im Ramban medical Center, Haifa Israel, soll im weiteren

der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine Änderung der Therapie nach fehlendem initialen Ansprechen auf die Chemotherapie zu einer verbesserten Überlebensrate führt.

Von der Mehrzahl der Autoren (Salloum 1997, Front 1995, Front 1990, Harris 1993) wird die Galliumszintigraphie als Routineverfahren empfohlen, um:

- Primär zu klären, ob die Lymphome Gallium speichern und daraus eine sinnvolle Verlaufsdagnostik möglich ist.
- Residuale Gewebe in ihre Dignität eingeschätzt werden können.
- Ein prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf zu erhalten .
- Ein Screening im weiteren Verlauf zu ermöglichen und evtl. neue Lokalisationen aufzudecken und
- ein frühes Ansprechen der Therapie zu evaluieren (insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen).

2 Fragestellung

Folgenden Fragestellungen wurden in der retrospektiven Auswertung zur klinischen Wertigkeit der Galliumszintigraphie bei Patienten mit Morbus Hodgkin aus der Hämatologischen und Onkologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar untersucht:

Galliumszintigraphie und Vergleichsuntersuchungen

- 1) Wie hoch ist die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie im Verhältnis zu weiteren Referenzuntersuchung beim Staging und Restaging?
- 2) Welche Testgütekriterien zeigte die Galliumszintigraphie beim Restaging unter Berücksichtigung des weiteren klinischen Verlaufes?
- 3) Welche Bedeutung für die Beurteilung des weiteren klinischen Verlauf hatten die Ergebnisse
 - a) der Galliumszintigraphie
 - b) der Vergleichsuntersuchungen und
 - c) die routinemäßige Berücksichtigung beider Ergebnisse ?

Galliumszintigraphie und Lokalisationen

- 4) Mit welcher Häufigkeit gelang mit der Galliumszintigraphie der Nachweis von Lymphomen in den einzelnen Lokalisationen?
- 5) Waren beim Staging hinsichtlich der Lokalisationen, dem Befallsmuster und der Größe Unterschiede in der Aufdeckung der Lymphome durch die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchungen festzustellen?
- 6) Traten beim Staging durch das Ergebnis der Galliumszintigraphie Änderungen des klinischen Stadiums auf?
- 7) Welche Bedeutung hatte beim Restaging die Galliumszintigraphie in den einzelnen Lokalisationen für die klinische Beurteilung.

Klinischer Verlauf und Galliumszintigraphie

- 8) Wie lange war die rezidivfreie Überlebenszeit bei negativem Galliumszintigramm nach Therapie? Zeigten sich Unterschiede in den verschiedenen klinischen Stadien?
- 9) Welche Bedeutung hatte das positive und negative Galliumszintigramm nach Therapie für den weiteren klinischen Verlauf?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Datengewinnung

In der vorliegenden Auswertung wurden 33 männliche und 22 weibliche Patienten aus der Haematologischen und Onkologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar untersucht, die an einer histologisch gesicherten Lymphgranulomatose litten. 53 Patienten waren im Rahmen der BMFT-Studie zum Morbus Hodgkin für Erwachsene mit den Studienprotokollen HD 1-3 und HD 4-6 erfaßt. Darüberhinaus wurden 2 Patienten miterfaßt, die nicht in die BMFT-Studie aufgenommen waren, deren Erkrankung aber als gesichert galt.

Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in diese Studie war mindestens 1 dokumentierte Galliumszintigraphie beim Staging oder Restaging. Die jeweilige Anzahl der Galliumszintigraphien kann aus der nachfolgenden entnommen werden.

Tabelle 3: Anzahl der Patienten und Galliumszintigraphien beim Staging und Restaging

Anlaß der Untersuchung	Patienten		Galliumszintigraphien
Staging	männlich	33	29
	weiblich	22	21
	gesamt	55	50
Restaging	männlich	24	58
	weiblich	14	27
	gesamt	38	85

19 Patienten wurden lediglich 1 Restaginguntersuchung unterzogen, weitere 11 Patienten hatten 2 oder mehrere Restaginguntersuchungen. Nachfolgende

Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl der Folgeuntersuchungen pro Patient dar.

Tabelle 4: Anzahl der Folgeuntersuchungen pro Patient

Folgeuntersuchungen	Patienten	Gallsz.ges.	%
1	19	19	22
2	11	22	26
3	1	3	4
4	2	8	9
5	1	5	6
6	2	12	14
7	2	16	19
gesamt	38	85	100

Die Untersuchungsergebnisse wurden angelehnt an den Befundbogen der BMFT-Studie festgehalten. Dabei wurde erfaßt, ob eine Region untersucht und ob ein pathologisches oder normales Ergebnis erhoben wurde. Die Erfassung erfolgte getrennt für 29 Lokalisationen.

Obligate Untersuchungen waren die

- klinische körperliche Untersuchung und Anamnese im Hinblick auf die B-Symptomatik zur Erfassung der vegetativen Symptomatik
- technischen Untersuchungen:
 - Röntgen Thorax sagittal und seitlich
 - CT-Thorax (mit Kontrastmittel)
 - Sonographie des Abdomens
 - CT des Abdomens (mit Kontrastmittel)
 - Lymphographie bipedal, wenn Sonographie und CT des Abdomens unauffällig, bzw die Größe der abdominalen Lymphknoten nicht bestimmbar war und/oder eine infradiaphragmale Strahlentherapie geplant war
 - Skelett-Szintigraphie
 - Knochenmarkbiopsie
 - Leberbiopsie und/oder Laparoskopie

3.1.2 Beobachtungszeit

Für die Untersuchung wurden Patientendaten vom einem Zeitraum von 16 Jahren ausgewertet.

Der Mittelwert der Beobachtungszeit betrug 25,74 Monate. Im Minimum waren es 4 Monate, die längste Beobachtungszeit betrug 148 Monate. 64% wurden weniger als 20 Monate beobachtet.

3.1.3 Altersverteilung

Die untersuchten Männer waren 16-64 Jahre, die Frauen 20-64 Jahre alt. Ein wesentlicher Unterschied in der Altersverteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestand nicht. Die Altersverteilung aller untersuchten Patienten ist in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt

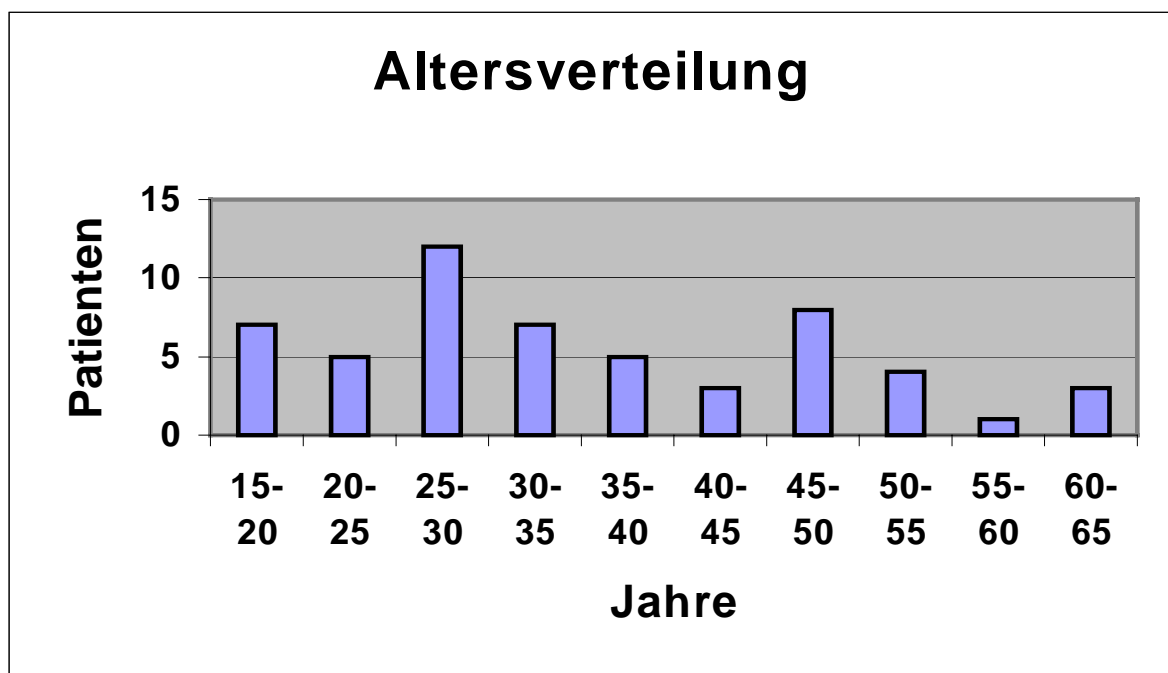


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten mit Morbus Hodgkin.

Eine Altersbezogene Häufung der Erkrankungsfälle vor dem 3. Lebensjahrzehnt mit einem Anteil von 34% war erkennbar. Im 4. und 5. Lebensjahrzehnt fand sich eine etwa gleiche Verteilung mit 24% und 22%.

3.1.4 Klinische Befunde

3.1.4.1 Klinische Stadien

Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit der klinischen Stadien (CS) und den Anteil der weiblichen und männlichen Patienten.

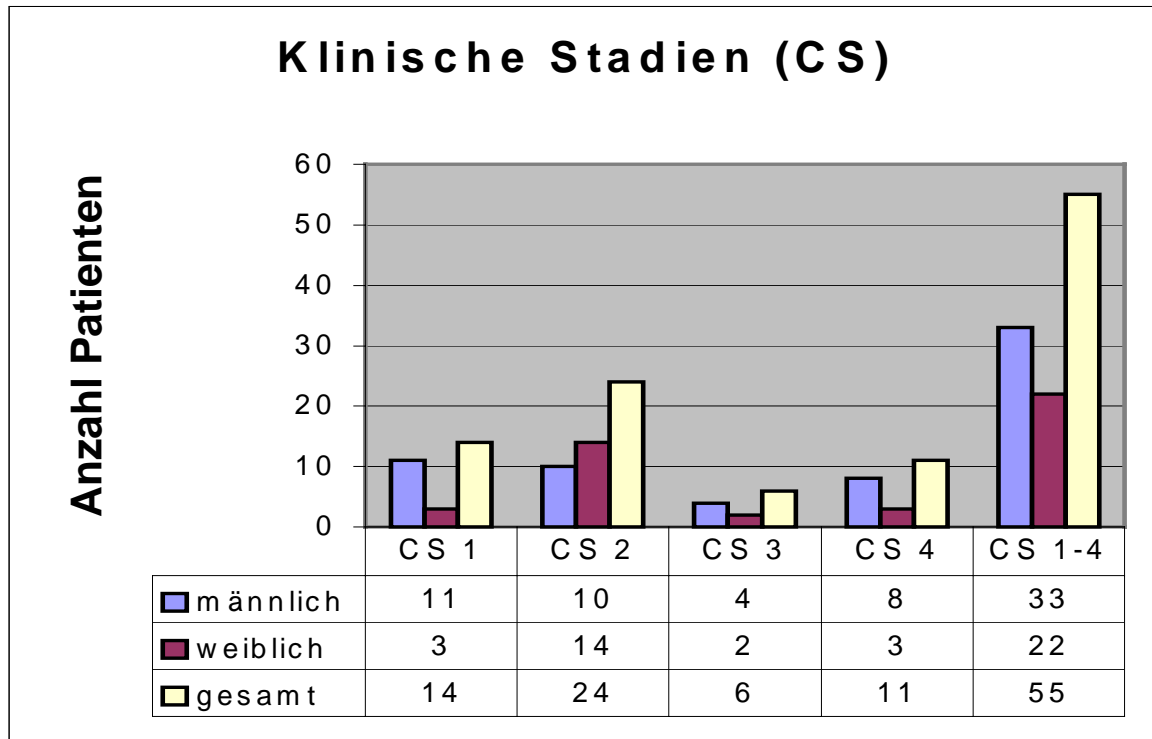


Abbildung 2: Stadienverteilung der männlichen und weiblichen Patienten.

Im klinischen Stadium 1 waren 25%, im Stadium 2 44%, Stadium 3 11% und im Stadium 4 20% der erfaßten Patienten. In den Stadien 1,3 und 4 überwog der Anteil der Männer, im Stadium 2 der Anteil der Frauen.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Verteilung der verschiedenen Altersgruppen auf die klinischen Stadien 1-4.

Tabelle 5 : Alter und klinischen Stadien.

n = 55		Altersgruppen									
		15 -<20	20 -<25	25 -<30	30 -<35	35 -<40	40 -<45	45 -<50	50 -<55	55 -<60	60 -<65
Klinische Stadien	1		1	2	2	3	2	2	1		1
	2	6	2	6	3	2	1	2	2		
	3	1	1	1				2			1
	4		1	3	2			2	1	1	1
gesamt		7	5	12	7	5	3	8	4	1	3

3.1.4.2 Histologische Typen

Folgende histologische Typen werden unterschieden:

- LR = Lymphozytenreicher Typ
- NS = nodulär-sklerosierender Typ
- MZ = mischzelliger Typ
- LA = lymphozytenarmer Typ
- EZ = epitheloidzelliger Typ
- NK = nicht klassifizierbar

Histologie und Geschlecht

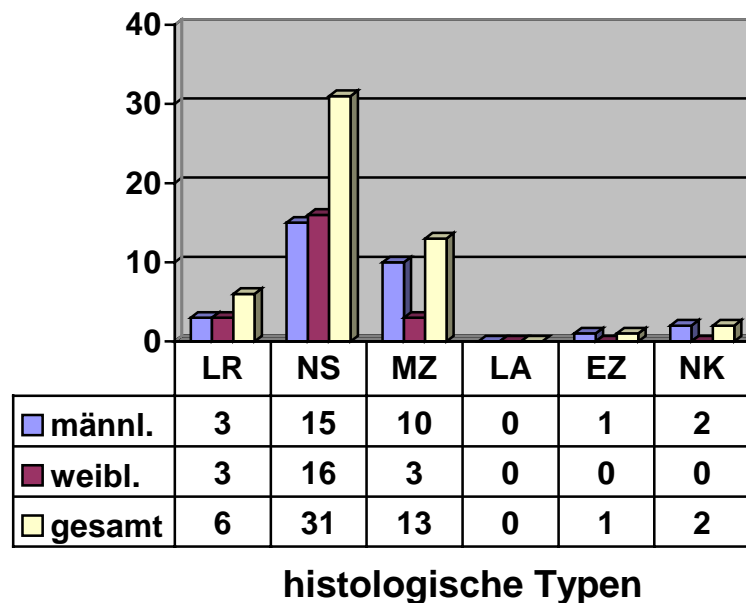


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der histologischen Typen (von 2 Patienten waren die histolog. Typen nicht bekannt).

Bei 2 männl. Patienten konnte keine histol. Typisierung aus den Unterlagen entnommen werden.

Die Verteilung der Geschlechter war beim lymphozytenreichen Typ (H1) und nodulär-sklerosierenden Typ (H2) gleichmäßig. Beim mischzelligen Typ (H3) überwog der männliche Anteil mit 76%. Der epitheloidzellige Typ (H5) und nicht klassifizierbare Typ (H6) trat nur bei männlichen Patienten auf.

Die Häufigkeit der histologischen Typen in den verschiedenen klinischen Stadien ist aus der Tabelle 6 zu ersehen.

Am häufigsten trat die nodulär-sklerosierende Form (H2) und diese wiederum im klinischen Stadium IV und III auf. Der mischzellige Typ (H3) war im klinischen Stadium III mit einem Anteil von ca. 40% relativ am häufigsten vertreten. Im klinischen Stadium I betrug der relative Anteil noch 35%, im klinischen Stadium IV

noch 27%. Die lymphozytenreiche Form (H1) fand sich am häufigsten im klinischen Stadium I.

Tabelle 6: Häufigkeit der histolog. Typen der klinischen Stadien I-IV (CS 1-CS

	CS 1	CS 2	CS 3	CS 4
LR	4	1	0	1
NS	4	18	3	6
MZ	5	3	2	3
LA	0	0	0	0
EZ	1	0	0	0
NK	0	1	0	1

3.1.4.3 Klinischer Verlauf

Die nachfolgende Abbildung 4 zeigt die Häufigkeiten der Restaginguntersuchungen über den Beobachtungszeitraum.

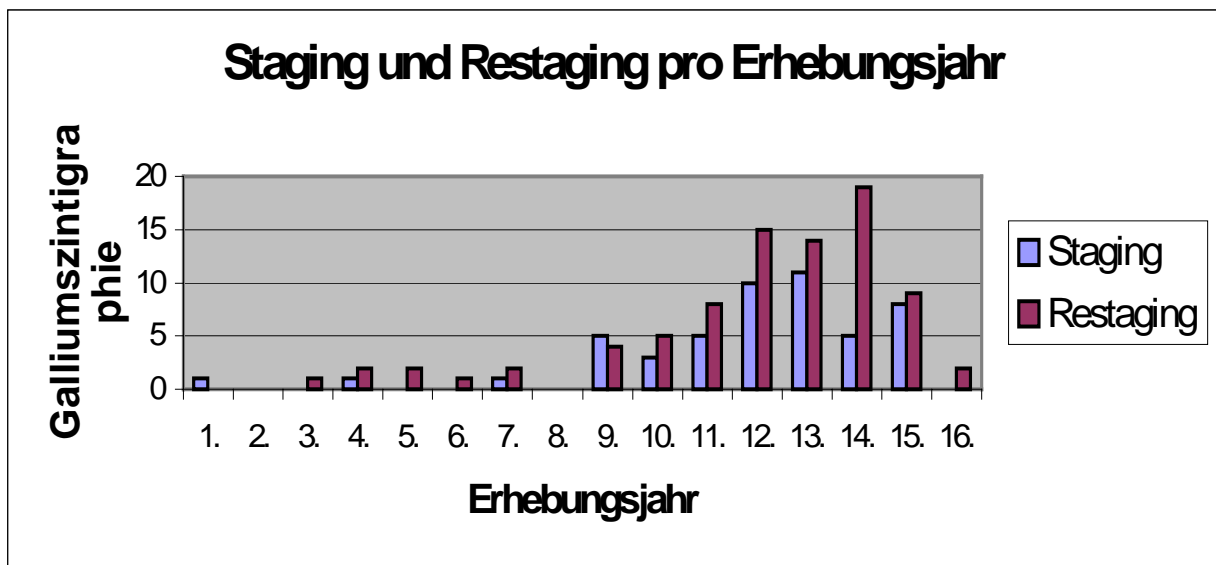


Abbildung 4: Häufigkeit der Restaginguntersuchungen pro Erhebungsjahr

Nachfolgende Tabelle 7 zeigt die unterschiedlichen Verläufe nach Therapie und die jeweilige durchschnittliche Beobachtungszeit.

Tabelle 7: Durchschnittliche Beobachtungszeit bei Remission und Rezidiv

Klinischer Status	Anzahl Pat.	Beobachtungszeit (Monate)
Remissionen	27	16,18
1.Rezidiv (anschl. Remission)	2	43,50
2.Rezidiv	3	85,00
Tumor persistierend unter Therapie	4	15,00

Die Aufstellung zeigt, daß eine geringe Beobachtungszeit bei Patienten mit persist. Tumornachweis unter Therapie bestand. Patienten mit Rezidiv und anschließender Remission wurden im Schnitt 3,6 Jahre beobachtet. Die Gruppe mit dem 2. Rezidiv wurde am längsten beobachtet.

3.1.4.4 Vegetative Symptomatik

In der folgenden Tabelle 8 ist die Verteilung der B-Symptomatik Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (>10% innerhalb von 6 Monaten) auf die 4 klinischen Stadien dargestellt. Die Patienten die zusätzlich einen extranodalen Befall zeigten, wurden in 2 gesonderten Spalte aufgeführt.

Tabelle 8: Klinischen Stadien (CS) und vegetative Symptomatik (A = keine veg. Sympt., B = mit veg. Sympt.) mit und ohne extranodalem Befall (AE oder BE).

n = 55		Vegetative Symptomatik				Summe
		A	B	AE	BE	
Klinische Stadien (CS)	CS 1	14				14
	CS 2	17	4	1	2	24
	CS 3		5		1	6
	CS 4		4	2	5	11
Summe		31	13	3	8	55

Im klinischen Stadium I fanden sich ausschließlich Patienten ohne B-Symptomatik. Im klinischen Stadium II waren 18 Patienten (75%) ohne und 6 Patienten (25%) mit B-Symptomatik.

Im klinischen Stadium III und IV überwogen die Patienten mit B-Symptomatik (CS 3 100%; CS 4 81%) wobei im klinischen Stadium II 2 Patienten ohne B-Symptomatik waren.

Extranodulärer Befall trat in den klinischen Stadien II, III und IV auf. Der extranoduläre Befall war häufiger mit einer B-Symptomatik verbunden (8 von 11 Patienten). Am häufigsten trat der extranoduläre Befall im klinischen Stadium IV auf (7 von 11), wie oben erwähnt in 81% mit B-Symptomatik verbunden.

3.2 Technische Durchführung der Galliumszintigraphie

Für die Galliumszintigraphie erhielten die Patienten ca 3 mCi Gallium-67-Citrat intravenös injiziert. Die ersten Aufnahmen erfolgten frühestens nach 72 h bis zu einer Woche nach Applikation.

Die Aufzeichnungen wurden mit dem Scintimat II der Fa Siemens durchgeführt. 2 Meßköpfen hatten einen einstellbaren Empfindlichkeitsbereich von 50 keV-500 keV. Die Abtastgeschwindigkeit des Aufnahme- und Registriersystemes war variabel einstellbar von 5cm/Minute – 200 cm/Minute und hatten ein stufenlos wählbares Abtastfeld bis max. 40 x 40 cm. Aus den aufgezeichneten Impulsraten erfolgte eine Farbregistrierung mit max. 8 Farben, der Cut off war einstellbar bei 80%.

Parallel kam der Scanner XL 1502 der Fa Phillips mit ebenfalls 2 Meßköpfen und vergleichbarem Abtastbereichen zum Einsatz.

Ab 1989 wurden die Aufnahmen einer Whole-Body-Camera der Fa Siemens durchgeführt. Mit 2 Detektoren (Größe 61 x 39 cm) erlaubten Farbeinstellungen für die Peaks 93keV, 184keV, 296keV mit einer Fensterbreite von 15%, 20% und 15%. Die Scangeschwindigkeit betrug 224cm/Minute. Die Dokumentation erfolgte auf Röntgenfilmen mittels Siemens Mikro-Dot-Imager.

3.3 Weitere Untersuchungen

3.3.1 Referenzuntersuchung

Die Ergebnisse der Galliumszintigraphie wurden mit folgenden Untersuchungsverfahren verglichen:

⇒ *klinische Untersuchung:*

Sie lieferte über Inspektion und Palpation Aussagen über vergrößerte Lymphknotenstationen im Bereich des Rachenringes (Waldeyer-Ring), der submandibulären und hochzervikalen Region, der übrigen zervikalen Region, der supra-/infraclavikulären Region, der axillären Region, orientierend der Abdominalorgane Leber und Milz, der inguinalen Region.

⇒ Als bildgebende Verfahren kamen zum Einsatz:

- Röntgen-Standardaufnahmen des Thorax p.a. und seitlich sowie CT des Thorax (mit Kontrastmittel)

- Sonographie des Abdomens und CT des Abdomens (mit Kontrastmittel)
 - Kernspintomographie jeder Region, falls Fragen der Lymphomausbreitung aus den übrigen Verfahren nicht eindeutig waren
 - CT zusätzlicher Regionen (z.B.Halsregion)
 - Herzechokardiographie
 - Skelettscintigraphie
 - Lymphographie der inguinalen, iliakalen und aortalen Lymphknotenstationen
- ⇒ Zusätzliche Verfahren:
 hierzu gehören zytologische oder histologische Aufarbeitung von Punktaten und operativ gewonnener Gewebe (abdominelle Lymphknoten, Milz, u.a.)

Aus den genannten Untersuchungsverfahren konnten je Lokalisation maximal 8 Untersuchungen durchgeführt werden. Diese bildeten zusammen einen Referenzwert der mit dem Ergebnis der Galliumszintigraphie verglichen wurde. Da nicht bei allen Lokalisationen alle Untersuchungsverfahren durchgeführt wurden (z.B. klinische Untersuchung des Mediastinum oder Sonographie der Lunge) und bei Nachuntersuchungen eine rationelle Diagnostik entsprechend vorhergehendem Befallsmuster und aktueller klinischer Symptomatik durchgeführt wurde, wurde der Referenzwert aus sehr unterschiedlichen Untersuchungsverfahren gebildet, die sich aus dem klinischen Setting ergaben.

Der Referenzwert war positiv, wenn wenigstens ein Untersuchungsverfahren einen lymphomtypischen oder verdächtigen Befund zeigte. Umgekehrt war der Referenzwert negativ, wenn kein tumorverdächtiger Befund vorlag.

3.3.2 Labor

Bei den Staging- und Restaginguntersuchungen wurden entsprechend den Vorschlägen der Hodgkin-Studien HD 1-3 und HD 4-6 19 unterschiedliche hämatologische und klinisch-chemische Kenngrößen bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Kategorien „normal“, „erhöht“ oder „erniedrigt“ eingeteilt und getrennt für das Staging und Restaging ausgewertet. Die beim Restaging erfaßten Daten wurden in 2 Gruppen zusammengefaßt:

- ⇒ Gruppe 1: Die Patienten befanden sich in klinischer Remission.
 - ⇒ Gruppe 2: Die Patienten wiesen ein Rezidiv auf oder der Tumor persistierte.
- Nicht aufgenommen wurden Patienten, deren klinische Zuordnung nicht eindeutig war, d.h. deren Befunde als kontrollbedürftig eingestuft wurden. Bei 3 Patienten traf dies für 5 Restaginguntersuchungen zu.

3.3.3 Therapie

Die Therapieauswahl und Therapieart richtete sich nach dem klinischen Stadium, vegetativer Symptomatik, Befallsmuster (nodal/extranodal) und der Zuordnung zu einem Therapiearm nach Randomisierung entsprechend den Studienprotokollen der Hodgkinstudien HD 1-3 und HD 4-6 (Diehl 1986, Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe 1994).

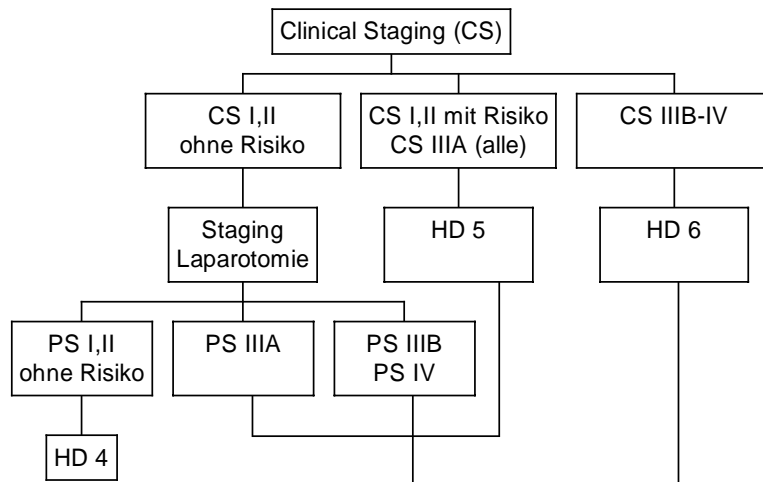
Hodgkin-Studie 1-3:

- ⇒ Patienten in HD 1 erhielten kombinierte Chemo-Strahlentherapie (4 Kurse + 40 Gy EF oder 4 Kurse + 20 Gy EF)
- ⇒ In HD 2 wurde randomisiert in TNI 40 Gy oder 6 Kurse + 20 Gy IF.
- ⇒ In HD 3 wurden Patienten in kompletter Remission nach 6 Zyklen Chemotherapie randomisiert in eine Konsolidierung mit 20 Gy IF oder 2 Kurse Chemotherapie.

Hodgkin-Studie 4-6:

Im Studienprotokoll der Hodgkin-Studie 4-6 wurde entsprechend nachfolgendem Flußdiagramm verfahren:

Tabelle 9: Strategien und therapeutisches Gesamtkonzept HD 4-6



3.3.4 Dokumentation

Die erhobenen Daten wurden in insgesamt 4 Dokumentationsbögen festgehalten. Diese wurden auf die Themenstellung dieser Auswertung gestaltet und waren in Teilen ähnlich den Dokumentationsblättern der vorgenannten BMFT-Hodgkin-Studie.

3.3.4.1 Erhebungsbogen:

Der Erhebungsbogen wurde bei jedem Patienten angelegt unabhängig davon, ob ein Galliumszintigramm beim Staging durchgeführt wurde.

Folgende Daten waren darin aufgeführt:

- Patientenstammdaten: Initialen, Geb.-Datum, Geschlecht, Patientenummer
- Datum des Staging
- Beschwerden des Patienten (Allgemeinsymptome),
- Dauer der Erkrankung bis zum Staging
- Labor: 22 Laborwerte werden erfaßt:

- BKS 1h-Wert
 - Blutbild: Leukozyten, Lymphozyten, Segmentkernige, Eosinophile;
 - Gesamteiweiß, Serum-Albumin, Alpha-Globulin
 - Alkal. Phosphatase
 - LDH
 - Kreatinin
 - Cholesterin
 - Haptoglobin
 - Kupfer im Serum
 - Eisen im Serum
 - Ferritin
 - Fibrinogen
 - C-reatives Protein
 - IgM
 - Coeruloplasmin
- Lokalisation des Tumorbefalles und Untersuchungsmethoden:
 Insgesamt wurden 29 Lokalisationen des Morbus Hodgkin ausgewertet.
 Folgende Lymphknotenstationen wurden für jede Körperseite getrennt erfaßt:
- Waldeyer-Ring
 - Hochzervikale und submandibuläre Region
 - Zervikale Region
 - Supra-/infraclavikuläre Region
 - Axilläre Region
 - Lunge und Lungenhilus
 - Mediastinum
 - Pleura und Pericard
 - Leber und Leberhilus
 - Milz und Milzhilus
 - Paraaortale Lymphknotenregion
 - Iliakale Region
 - Inguinale Region
 - Knochenmark und Skelett

Als Untersuchungsmethode kamen zur Anwendung:

- Klinische Untersuchung:
 Durch Inspektion, Palpation und Perkussion wurden die zugänglichen Körperregionen erfaßt.
- Bildgebende Verfahren:
 - Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax in 2 Ebenen,
 - Sonographie des Abdomens und Echokardiographie des Herzens
 - Computertomographie der Thoraxorgane und des Abdomens (obligat) und weiterer Körperregionen bei besonderen Fragestellungen (z.B.Halsregion)
 - Kernspintomographien,
 - Skelettszintigraphie mit Technetium-99m,

- Bipedale Lymphangiadenographie, wenn CT/Sono des Abdomens unauffällig, bzw. die Größe der abdominellen Lymphknoten im CT nicht bestimmbar und/oder infradiafragmale Strahlentherapie geplant war
- Histologie und Zytologie nach operativer Gewebegewinnung oder Punktionen

In den verschiedenen Lokalisationen wurde eine Untersuchung mit positivem Befund (Tumorbefall) mit "X" gekennzeichnet, mit negativem Befund (kein Tumorbefall) mit "0" markiert. Kein Eintrag bedeutet, daß die Untersuchung nicht durchgeführt wurde oder in den Unterlagen nicht verfügbar waren.

-Lymphknotenbefall und Tumorgroße:

Hier wurde die Zahl der befallenen Lymphknotenareale entsprechend der Vorgaben durch die Ann-Arbor-Empfehlungen festgehalten. Größter Lymphknoten- und Mediastinaltumordurchmesser (im Verhältnis zum Thoraxquerdurchmesser) wurde, falls die Daten zu erhalten waren, bzw. an Röntgen-Thoraxaufnahmen nachvollziehbar waren, dokumentiert. Die Lokalisation einer bulky disease wurde festgehalten

-Klinisches Stadium:

Die klinischen Stadien 1-4 wurden mit den Allgemeinsymptomen Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsabnahme (> 10% in den letzten 6 Monaten) als Suffix A (nicht vorhanden) oder B (vorhanden) erfaßt. Das pathologische Stadium 1-4 wurde angegeben, wenn durch eine Laparotomie und eine histologische Aufarbeitung der entfernten Gewebe ein ergänzendes Staging durchgeführt wurde.

-Histologie:

Hier wurden die Untersuchungen, wie sie für die BMFT-Studie erfaßt wurde, aufgenommen.

Folgende histologische Typen werden unterschieden:

- LR = Lymphozytenreicher Typ
- NS = nodulär-sklerosierender Typ
- MZ = mischzelliger Typ
- LA = lymphozytenarmer Typ
- EZ = epitheloidzelliger Typ
- NK = nicht klassifizierbar

-Risikofaktoren:

Es wurden 5 Risikofaktoren dokumentiert:

1. Großer Mediastinaltumor (> 1/3 der Thoraxapertur),
2. extranodaler Befall,
3. massiver Milzbefall,
4. 3 oder mehr Lymphknotenareale,
5. hohe BKS-1h-Wert (A-Symptomatik \geq 50, B-Symptomatik \geq 30)

-Zusätzliche invasive Diagnostik:

Es wurde festgehalten, ob eine zusätzliche invasive Diagnostik, z.B. Laparotomie, Splenektomie, Laparoskopie, Feinnadelbiopsie oder Thorakotomie durchgeführt wurde.

3.3.4.2 Restagingbogen:

Dieser Bogen wurde angelegt, wenn mindestens eine Restaging-Untersuchung durchgeführt wurde. Entsprechend der Anzahl von Restaging-Untersuchungen wurden neue Blätter angelegt. Die folgenden Daten waren aufgeführt:

- ⇒ Datum des Restagings: Für jedes Restaging wurde Monat und Jahr festgehalten, um die Zeit seit dem Beginn der Erkrankung nachvollziehen zu können.
- ⇒ Art und Dauer der Therapie: Gegenüber der vorhergehenden Untersuchung (Staging oder Restaging) wurde festgehalten, ob und welche Therapie stattgefunden hatte, d.h. welche Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt worden war.
- ⇒ Laborwerte: Unverändert wie im Erhebungsbogen
- ⇒ Lokalisation des Tumorbefalls und Untersuchungsmethode: wie im Erhebungsbogen
- ⇒ Lymphknotenbefall und Tumorgröße /Bulky disease: wie im Erhebungsbogen
- ⇒ Status der Patienten:

Die Patienten werden entsprechend den vorausgegangenen klinischen und technischen Befunde in 6 Kategorien eingeteilt:

1. Patient befindet sich in der 1. Klinischen Remission (1.CR)
2. Patient befindet sich in der 2./3. Klinischen Remission (2./3. CR)
3. Patient ist kontrollbedürftig: nicht alle Befunde sind sicher frei von Tumorgewebe, es besteht jedoch kein gesichertes Rezidiv oder positiver Tumornachweis
4. Tumor persistiert: eine klinische Remission ist nicht eingetreten
5. Das 1. Rezidiv ist aufgetreten
6. Das 2./3. Rezidiv ist aufgetreten

Bei Progression wurde das neue klinische Stadium, soweit es sich geändert hat, festgehalten.

- ⇒ B-Symptomatik: Unabhängig von klinischen Status des Patienten wurde die B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme) festgehalten.

3.3.4.3 Chemotherapie

Dieser Bogen wurde angelegt, wenn bei einem Patienten eine Chemotherapie durchgeführt worden ist. Er enthielt die Art und Dosierung der durchgeführten Behandlung. Falls bei einem Rezidiv eine wiederholte Behandlung notwendig wurde, wurde dies auf einem neuen Bogen dokumentiert.

Folgende Daten wurden erfaßt:

- ⇒ Patientenkenndaten, Patientenummer, Geburtsdatum und Geschlecht
- ⇒ Patientenmeßgrößen: Körpergewicht, Körpergröße, Körperoberfläche
- ⇒ Art der Chemotherapie:
 - COPP + ABVD
 - COPP + ABVD + IMEP
- Zu den Zyklen werden die Zyklushäufigkeit und Dauer der Therapie in Monaten aufgelistet.
- ⇒ Klinische Beurteilung:
 - Der Status des Patienten nach Abschluß der Chemotherapie wurde in 6 Kategorien eingeteilt:
 - 1.) Vollremission
 - 2.) Teilremission
 - 3.) keine Remission
 - 4.) nur subjektive Besserung
 - 5.) Progredienz
 - 6.) nicht beurteilbar.

3.3.4.4 Radiotherapie

Dieser Bogen wurde angelegt, wenn eine Radiotherapie durchgeführt wurde und Daten über die Art und Dosierung verfügbar waren (z.B. i. R. d. BMFT-Studien-Protokolle).

Erfaßt wurden folgende Daten:

- ⇒ Patientenkenndaten: Patientenummer, Geburtsdatum und Geschlecht
- ⇒ Bestrahlungszeit: Datum, Monat und Jahr der Bestrahlung und Dauer in Wochen
- Bestrahlung:
 - ⇒ Lokalisation: Supra-/infradiaphragmale Lymphknotenregionen
 - ⇒ Dosis: Basisdosis und Zusatzdosis und Gesamtdosis
 - ⇒ Strahlenqualität: Photonen, Elektronen
- ⇒ Klinische Beurteilung:
 - Darstellung des klinischen Status nach Therapie entsprechend dem Restaging und Chemotherapiebogen

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar bearbeitet. Die Fülle der Daten machte den Einsatz der EDV notwendig. In eigens für die Untersuchung erstellten Masken wurden die erhobenen Daten in einen PC eingegeben. Nach Korrektur wurden die Daten mit dem Statistikprogrammen SPSSX im Großrechner des Leibniz-Rechenzentrums-München ausgewertet.

3.4.2 Statistische Größen

3.4.2.1 Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert

Die Sensitivität und Spezifität wurde mit den folgenden Formeln errechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Richtig positiv}}{\text{Richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Richtig negativ}}{\text{Richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

Der negative und positive prädiktive (Vorhersage-) Wert wurde mit folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Negativer prädiktiver Wert} = \frac{\text{Richtig negativ}}{\text{Richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = \frac{\text{Richtig positiv}}{\text{Richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

Die Signifikanzprüfung erfolgte für die paarig verbundenen Stichproben mit dem McNemar-Test. Die Ergebnisse wurden als schwach signifikant gewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% war ($p < 0,05$), signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% ($p < 0,01$) und hochsignifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1% ($p < 0,001$).

3.4.2.2 Vergleich richtig und falsch positiver Ergebnisse der Referenzuntersuchung

Die statistische Prüfung erfolgte mit dem T-Test zum Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Anzahl der durchgeführten Untersuchungen pro Patient. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein Fehler α von 5% festgelegt.

3.4.2.3 Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier

Rezidivfreies Überleben (RFS) wurde als Zeit vom Ende der Therapie bis zum ersten Rezidiv definiert. Die Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit wurde nach der Methode nach Kaplan und Meier errechnet ((Kaplan 1958)
Als statistische Methode zur Signifikanzprüfung wurde der Logrank-Test herangezogen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 135 Galliumszintigramme ausgewertet, 50 Untersuchungen fanden im Rahmen der Staging-Untersuchung, 85 im Rahmen der Restaginguntersuchung statt. Die Befunde der Galliumszintigramme wurden mit denen der Referenzuntersuchungen verglichen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Form einer 4-Feldertafel in der folgenden Tabelle 10 zusammengestellt:

Tabelle 10: Vergleich der Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung beim Staging und Restaging:

N = 135 P < 0,01		Gallium-Szintigraphie	
		Positiv	Negativ
Referenzuntersuchung	Positiv	59	19
	Negativ	5	52

Die Galliumszintigraphie und die Referenzuntersuchungen zeigten bei 82 % der ausgewerteten Daten übereinstimmende Ergebnisse. Daneben gab es diskrepanz einige negative Galliumszintigramme bei positiv ausgefallener Referenzuntersuchung (14 %) und wenige positive Galliumszintigramme bei negativ ausgefallener Referenzuntersuchung (4 %). Damit betrug die Wahrscheinlichkeit, mit der Erkrankte ein positives Galliumszintigramm lieferten 76 % (Sensitivität) und die Wahrscheinlichkeit, mit der Gesunde ein negatives Galliumszintigramm lieferten sogar 91 % (Spezifität).

Die Wahrscheinlichkeit von Krankheit bei positivem Galliumszintigramm (positiver prädiktiver Wert) war 92 %, die Wahrscheinlichkeit der Abwesenheit von Krankheit bei negativem Galliumszintigramm (negativer prädiktiver Wert) lag bei 73 %. Die Ergebnisse sind mit dem McNamar-Test für abhängige Stichproben signifikant.

Es stellte sich nun die Frage, ob die zur Referenzuntersuchung diskrepanz Galliumszintigramme beim Staging und Restaging unterschiedlich ausfielen. Aus diesem Grund wurden die in Tabelle 10 dargestellten Untersuchungsergebnisse getrennt für das Staging und Restaging dargestellt.

4.1 Galliumszintigramme beim Staging

Die 4-Feldertafel für die Staginguntersuchung ist in Tabelle 11 dargestellt. Die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung stimmten in 94 % der Fälle überein. Lediglich bei 3 Patienten fanden sich negative Galliumszintigramme bei positiv ausgefallener Referenzuntersuchung (6 %). Dagegen gab es kein positives Galliumszintigramm bei negativ ausgefallener Referenzuntersuchung. Somit zeigte sich beim Staging eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 100 %. Der positive prädiktive Wert betrug ebenfalls 100 %, der negative prädiktive Wert 67 %.

Tabelle 11: Vergleich der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung beim Staging.

N = 50		Gallium-Szintigraphie	
		Positiv	Negativ
Referenzuntersuchung	Positiv	41	3
	Negativ	0	6

Die Signifikanzberechnung konnte wegen der geringen Zahl der diskrepanter Befunde nicht ausgewertet werden.

Die Daten der 3 Patienten mit „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen sind im folgenden dargestellt:

1. *Erster Patient* : männlich, 20 Jahre alt; tastbare Lymphknoten axillär bds., zervikal bds. mit maximalem Durchmesser von 1,5-2 cm. Vor dem Staging wurde der Lymphknoten rechts zervikal bereits entfernt, klinisches Stadium II A, Histologie: mischzelliger Typ.
2. *Zweiter Patient* : männlich, 19 Jahre alt; tastbare Lymphknoten zervikal bds., supra-/infraklavikulär bds., grenzwertig groß (0,5 cm), in der CT nachweisbarer Mediastinaltumor mit Durchmesser 4 cm, klinisches Stadium II A, pathologisches Stadium II S 1A (Milz- und Leberhilus mit positivem Tumornachweis).
3. *Dritter Patient* : männlich, 19 Jahre alt; Lymphknoten rechte Halsseite mit 3 cm Durchmesser (vor dem Staging bereits operativ zur Diagnosestellung entfernt),

eine weitere CT-gesicherte Lokalisation im Mediastinum (Lymphknotendurchmesser max. 3 cm), klinisches Stadium II A, Histologie: nodulär sklerosierender Typ.

Damit fanden sich bei den 3 Patienten mit falsch-negativen Galliumszintigrammen in 2 Fällen ein in der CT nachweisbarer Mediastinaltumor < 4 cm. In einem Fall ein histologisch gesicherter Befall in der Milz und im Leberhilus, die jeweils nicht von der Galliumszintigraphie erkannt wurden.

4.2 Galliumszintigramme bei Restaging

Von den insgesamt ausgewerteten 85 Untersuchungen stimmten 64 Befunde (75 %) der Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung überein, 21 waren im Ergebnis divergent (siehe Tabelle 12). Diese teilten sich in 16 falsch-negative und 5 falsch-positive Galliumszintigramme auf. Damit betrug die Sensitivität lediglich 52 %, die Spezifität lag bei 90 %. Der positive Vorhersagewert war 78 %, der negative Vorhersagewert 74 %.

Tabelle 12: Vergleich der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging

		Gallium-Szintigraphie	
		Positiv	Negativ
Referenzuntersuchung	Positiv	18	16
	Negativ	5	46

n = 85
 p < 0,05

Diese relativ hohe Zahl diskrepanter Ergebnisse bedarf einer weiteren Analyse:

Die einfache Bewertung der Referenzuntersuchung in positiv und negativ erklärt noch nicht, ob das Ergebnisse im Hinblick auf eine Remission oder einem Rezidiv richtig erfaßt wurde. Deshalb wurden in Tabelle 13 die diskrepanten Befunde mit ihrer klinischen Beurteilungen dargestellt, die neben der körperlichen Untersuchung die bildgebenden Verfahren sowie die Laboruntersuchungen und die vegetativen Begleitsymptome berücksichtigte.

Tabelle 13: Klinische Beurteilung diskrepanter Galliumszintigramme beim Restaging

Klinische Beurteilung	„falsch-negativer“ Galliumszintigramme	„falsch-positiver“ Galliumszintigramme
Klinische Remission	9	4
Kontrollbedürftiger Befund	3	1
Tumorpersistenz	3	
Rezidiv	1	
Summe	16	5

Da beim Restaging je Patient unterschiedlich u.U. mehrere Galliumszintigramme angefertigt wurden, stammten die 16 „falsch-negativen“ Galliumszintigramme von 11 Patienten. 6 dieser Patienten (mit 9 Galliumszintigrammen) erhielten dabei im weiteren klinischen Verlauf die Bewertung einer Remission. Bei diesen 6 Patienten unterstützte der negative Befund der Galliumszintigraphie die gegenüber der Referenzuntersuchung abweichende klinische Beurteilung. 5 weitere Patienten wurden den Gruppen „kontrollbedürftiger Befund, Tumorpersistenz oder Rezidiv“ zugeordnet (bei insgesamt 7 Galliumszintigrammen). Die besonderen Umstände der falsch-negativen Beurteilungen dieser Patienten werden weiter unten in Form von Falldarstellungen beleuchtet.

Die 5 falsch-positiven Galliumszintigramme stammen von 4 Patienten. Trotz pathologischer Anreicherung im Galliumszintigramm erfolgte 4x die klinische Bewertung einer Remission und 1x folgte eine klinische Beurteilung in Richtung eines kontrollbedürftigen Status. Auch diese Befunde werden nachfolgend im einzelnen dargestellt.

4.2.1 Falldarstellungen der diskrepanter Galliumszintigraphien beim Restaging

Um zu klären, welche Faktoren für die klinische Bewertung bei den „falsch-positiven“ und „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen von Bedeutung waren, folgen im weiteren Falldarstellung der diskrepanter Galliumszintigramme beim Restaging.

Zunächst werden die „falsch-negativen“ Galliumszintigramme“ mit der Bewertung einer klinischen Remission (9 Galliumszintigramme bei 6 Patienten), des kontrollbedürftigen Status (3 Galliumszintigramme), der Tumorpersistenz (3 Galliumszintigramme) und des Rezidives(1Galliumszintigramm).

4.2.1.1 „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und klinische Remission

Die nachfolgende Tabelle 14 zeigt in Form von Falldarstellungen die klinischen Verläufe der Patienten mit „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen.

Tabelle 14: Falldarstellung der „falsch-negativen“ Galliumszintigramme mit klinischer Remission

Patienten-identifikations-Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnosestellung)	Fallbeschreibungen
1	S	männlicher Patient, 31 Jahre; CS IV BE, PS IV BE mit großem Mediastinaltumor (> 7,5 cm) in der CT; initial Tumornachweis zervikal rechts, supra-/infraklavikulär bds., axillär bds., mediastinal Lungenhilus bds. Perikarderguß mit Anreicherungen im Galliumszintigramm; Histologie: nodulär - sklerosierender Typ.
	R(9)	nach Chemotherapie (COPP + ABVD-Teilzyklus) mediastinale Lymphknoten im Röntgen-Thorax und der CT, Durchmesser 2,5 cm ohne pathologische Anreicherung im Galliumszintigramm; kein weiterer Tumornachweis; keine B-Symptomatik;
	R(12)	nach zusätzlicher Strahlentherapie (oberes Mantelfeld, 40 Gy), in der CT Nachweis von Lymphknoten mediastinal bis 2 cm, normal weites Mediastinum im Röntgen und normales Galliumszintigramm ohne weitere pathologische Befunde, keine B-Symptomatik
	R(16)	ohne weitere Therapie, sonst Restagingbefunde nach 12 Monaten, d.h. in der CT nachweisbare Lymphknoten mediastinal ohne pathologische Anreicherungen im Galliumszintigramm;
	R(20)	wie beim Restaging nach 12 und 16 Monaten.
12	S	männlicher Patient, 36 Jahre; CS I A, PS II A mit initial Lymphknoten linke Halsseite (Z.n. Exstirpation) und histologischem Milzbefall ohne Anreicherungen im Galliumszintigramm; Histologie: mischzelliger Typ.
	R(9)	Kontrolluntersuchung nach Chemotherapie (COPP + ABVD-Teilzyklus) wurden bei diskreten Befunden im CT Hals, Thorax und Abdomen der V.a. Lymphknotenschwellungen im Bereich des M. masseter links, submastoidal, mediastinal, paracaval, rechts in Höhe des Nierenpoles geäußert. Im Galliumszintigramm keine Anreicherungen in diesen Lokalisationen. Im weiteren Verlauf trat eine Remission bis 37 Monate nach Diagnosestellung auf. Der Pat. verstarb nach 4 Jahren an akuter myeloischer Leukämie.

19	S	männlicher Patient, 38 Jahre; CS II A, Lymphknotenbefall zervikal links, supra-/infraklavikulär links, Lungenhilus links, mediastinal (Tumordurchmesser in der CT 8 cm), in der Galliumszintigraphie mediastinal anreichernd; Histologie: nodulär-sklerosierender Typ.
	R(4)	nach Chemotherapie (COPP, ABV, IMEP-Teilzyklus), in der CT 2 cm breites, weichteildichtes Gewebe linkslateral des Aortenbogens, in Galliumszintigraphie ohne Anreicherung im Mediastinum.
27	S	männlicher Patient, 39 Jahre; CS I A, PS II A; Lymphknotenbefall supra-/infraklavikulär links, mediastinal (max. 9 cm in der CT), Lungenhilus links; in der Galliumszintigraphie Anreicherung in den betroffenen Arealen; Histologie: nodulär-sklerosierender Typ.
	R(44)	nach Radiatio (oberes Mantelfeld), residuales Narbengewebe in der CT des Thorax; Galliumszintigraphie negativ, kein sonstiger Tumornachweis
48	S	weibliche Patientin, 47 Jahre; CS II B; Lymphknotenbefall supra-/infraklavikulär links und mediastinal (max. 10 cm in der CT), Galliumanreicherung in den betroffenen Arealen; Histologie: nodulär-sklerosierender Typ.
	R(12)	nach Radiatio oberes Mittelfeld und mit (umgekehrtem) Y-Feld und Chemotherapie (COPP + ABV-Teilzyklus), vermehrter Gewebsnachweis mediastinal in der CT; Galliumszintigraphie negativ, kein sonstiger Tumornachweis.
54	S	männlicher Patient, 28 Jahre; CS II A, PS III A, Lymphknotenbefall hochzervikal/nuchal/submandibulär bds. (Lymphpaket Größe 7 cm), zervikal bds., Leberhilus, mesenterial, Milz und Milzhilus; fragliche Mehranreicherung im Galliumszintigramm beide Lungenhili und Mediastinum; Z.n. Neckdissektion rechte Halsseite; Histologie: nicht klassifizierbarer Typ.
	R(12)	nach Chemotherapie (COPP + ABV + IMEP-Teilzyklus) und Bestrahlungstherapie (oberes Mantelfeld mit unterem Y-Feld) zervikal und supra/infraklavikulär rechts, Tastbefund bei Z.n. operativer Entfernung eines großen Lymphknotenpaketes schwierig zu bewerten. Die übrigen klinischen, laborchemischen Befunde sowie NMR des Halses ohne Anhalt für Rezidiv; Galliumszintigraphie: kein Anhalt für pathologische Anreicherung; im weiteren Verlauf 6 Monate später klinische Remission.

Eine Zusammenfassung der Falldarstellung gibt nachfolgenden Tabelle 15 wieder, wobei die Lokalisationen, die für die „falsch-negativen“ Ergebnisse verantwortlich waren, die initiale Tumorgöße und Besonderheiten, die für die klinische Bewertung wichtig waren, dargestellt werden.

Tabelle 15: „Falsch-negative“ Galliumszintigramme und klinische Remission

Anzahl	Lokalisation	Initiale Tumorgröße	Besonderheiten
7	mediastinal	> 7,5 cm	Bei 4 Patienten initial positives Galliumszintigramm
1	rechte Halsseite	7 cm	Z.n. Neckdissektion
1	V.a. multilokulären Befall		Im Zusammenhang mit stark beeinträchtigtem Allgemeinzustand nach Chemotherapie waren klinisch die technischen Untersuchungsergebnisse der CT des Halses, Thorax und Abdomen mit vergrößerten Lymphknoten schwierig einzuordnen. Die fehlende Anreicherung in der Galliumszintigraphie unterstützte mit weiteren in diesem Zusammenhang nicht dargestellten Untersuchungsparametern (Allgemeinbefund, Laborkonstellation, Abnahme der Tumorgröße im Röntgen-Thorax und der CT) die Diagnose einer Remission.

Aus den Falldarstellungen für die „falsch-negative“ Galliumszintigraphien ergaben sich aus der Beurteilung der Gesamtbefunde abweichende Bewertungen gegenüber den technischen und klinisch-körperlichen Untersuchungen in folgenden Fällen:

- ⇒ Trotz erheblicher Gewebsansammlungen im Mediastinum im Sinne einer bulky disease (4 Patienten) zeigte die negative Galliumszintigraphie im Mediastinum den positiven klinischen Verlauf einer Remission.
- ⇒ In 2 Fällen war aufgrund schwierig zu interpretierender Befunde die Galliumszintigraphie als weiteres Kriterium herangezogen worden und bestätigte die fehlende Tumoraktivität.

4.2.1.2 „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und kontrollbedürftiger Status, Tumorpersistenz und Rezidiv

Es folgt nun die Darstellung der 7 „falsch-negativen“ Galliumszintigramme, deren klinische Bewertung nicht im Sinne der negativen Galliumszintigraphie entschieden wurde.

Wie in Tabelle 13 dargelegt, handelt es sich um 7 „falsch-negative“ Galliumszintigraphien, wobei 3 einen kontrollbedürftigen Befund, 3 eine Tumorpersistenz und 1 ein Rezidiv aufwiesen. Um die Wertigkeit der Galliumszintigraphie in diesen Fällen deutlich zu machen, wurde in Tabelle 16 folgende Falldarstellung zusammengeführt.

Tabelle 16 „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und kontrollbedürftiger Befund

Patienten-Identifikations-Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnosestellung)	Fallbeschreibung
15 a	S	männlicher Patient, 17 Jahre; CS II B; befallene Lymphknotenareale hochzervikal/nuchal/submandibulär und zervikal links (1,5 - 2 cm), axillär links, mediastinal (Tumordurchmesser 6 cm), Lungenhilus links; im Galliumszintigramm Anreicherungen mediastinal und im linken Lungehilus; Histologie: nodulär-sklerosierter Typ.
	R(4)	nach Chemotherapie (COPP und ABVD-Teilzyklus), Tumordurchmesser 5 cm mediastinal, noch Verbreiterung des Mediastinums im Röntgen keine weiteren tumorverdächtigen Areale, Galliumszintigramm negativ, fehlende B-Symptomatik; aufgrund der langsamen Rückbildung der mediastinalen Tumorgroße (6 x 5 cm) erfolgte die Einschätzung eines kontrollbedürftigen Befundes bzw. einer partiellen Remission. Nach Abschluß der Strahlentherapie wurde 6 Monate später die klinische Beurteilung einer Remission gestellt.
59	S	männlicher Patient, 40 Jahre; CS IV A; befallene Lymphknotenareale zervikal bds., supra-/infraklavikulär links, mediastinal (maximaler Durchmesser 11 cm in der CT), Lungenhilus bds., Leber, Milz, Skelett, Knochenmark; Anreicherung in der Galliumszintigraphie links supra-/infraklavikulär (Z.n. Lymphknotenexstirpation). und mediastinal-; Histologie: mischzelliger Typ;
	R(21)	nach Chemotherapie (COPP-Teilzyklen) und Strahlentherapie (oberes Mantelfeld mit Zusatzdosis) erstes Rezidiv mit vergrößertem Mediastinum und pathologischem linken Lungehilus; Galliumszintigraphie negativ; keine B-Symptomatik;
	R(24)	weiterhin in der CT und Röntgen vergrößertes Mediastinum sowie linker Lungenhilus, in der CT-Abdomen kleine Lymphknoten links paraaortal nicht auszuschließen; Galliumszintigraphie negativ; im weiteren Verlauf Normalisierung aller pathologischen Auffälligkeiten und Entwicklung einer Remission.

Zusammenfassung der „falsch-negativen“ Galliumszintigraphien bei kontrollbedürftigem klinischen Status:

Zusammenfassend ergibt die Auswertung der „falsch-negativen“ Galliumszintigraphien mit der klinischen Bewertung eines kontrollbedürftigen Befundes, dass aufgrund der langsamen Regression der Tumorgöße jeweils im Mediastinum und im linken Lungenhilus, an der Trachea oder der fraglich pathologische Befund einer weiteren Lokalisation (paraaortal) die klinische Bewertung sich nicht eindeutig in Richtung einer Remission entscheiden werden konnte. Der weitere Verlauf zeigte, daß die nach der hier getroffenen Bewertung als „falsch-negativen“ bewerteten Galliumszintigraphien in 3 Fällen die negative Galliumszintigraphie den Rückgang des Tumorgewebes durch die vorhergehende Behandlung zeigte und im weiteren Verlauf eine klinische Remission eintrat.

Nachfolgend werden die verbleibenden 4 „falsch-negativen“ Galliumszintigraphien dargestellt, die mit der klinische Bewertung einer Tumorpersistenz aufgetreten waren.

4.2.1.3 „Falsch-negative“ Galliumszintigramme und Tumorpersistenz (nie klinische Remission)

Die folgende Tabelle 17 zeigt die Einzeldarstellung der 3 „falsch-negativen“ Galliumszintigramme, deren klinische Beurteilung eine Tumorpersistenz erbrachte.

Tabelle 17: „Falsch-negative“ Galliumszintigramme und die klinische Beurteilung einer Tumorpersistenz

Patienten-Identifikations-Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnose)	Fallbeschreibung
9	S	Männlicher Patient, 28 Jahre; CS III BE, Lymphknotenbefall zervikal bds., supra-/infraklavikulär bds., axillär bds., mediastinal (5 cm), Lungenhilus bds., Leber. Pleura perikard; im Galliumszintigramm Mehranreicherung mediastinal; Histologie:nodulär-sklerosierender Typ.
	R(15)	nach Chemotherapie (COPP + ABVD-Teilzyklus) und Strahlentherapie (Mantel- und Y-Feld) neuer bioptisch gesicherter Befall der Lunge und im CT Nachweis eines Pleuraergusses; mediastinal kein Tumorrest sowohl im CT als auch im Galliumszintigramm nachweisbar.

57	S	weibliche Patientin, 33 Jahre; CS II A, PS II A; befallene Lymphknotenareale supra-/infraklavikulär links (jedoch vorhergehende Biopsie linke Halsseite) und mediastinal (Tumorgöße im CT 5 cm); positives Galliumszintigramm mediastinal; Histologie: mischzelliger Typ.
	R(12)	nach Chemotherapie (COPP, ABV und IMEP-Teilzyklus) und Strahlentherapie (oberes Mantelfeld und Y-Feld), Tumormassen mediastinal von unveränderter Größe in der CT und im MNR von 5 cm; im Galliumszinti-gramm keine Anreicherungen dieser Lokalisation; in den übrigen Untersuchungen keine pathologischen Auffälligkeiten (laborchemisch, vegetative Zeichen, B-Symptomatik).
59	S	männlicher Patient, 40 Jahre, CS IV A; für die Betrachtung bedeutsame Lymphknotenregion mediastinal (Tumordurchmesser 11 cm in der CT), Galliumszintigramm initial mediastinal anreichernd; Histologie: mischzelliger Typ.
	R(7)	nach Chemotherapie (COPP-Teilzyklus), Verkleinerung des Tumors mediastinal und linker Lungenhilus (nachgewiesen in der CT); Galliumszintigraphie dieser Lokalisation negativ; im weiteren Verlauf 4 Monate später wurden die Befunde ohne zusätzliche Therapie klinisch als kontrollbedürftiger Befund eingeschätzt.

Die 3 „falsch-negativen“ Galliumszintigraphien zeigten bei der klinischen Bewertung einer Tumorpersistenz bei:

- einen diffusen Befall eines Organs (Lunge und Pleura)
- eine ungenügende Größenabnahme des Lymphknotentumors

4.2.1.4 „Falsch-negatives“ Galliumszintigramm und klinische Bewertung eines Rezidives

Nur in einem Fall wurde bei negativem Galliumszintigramm die Diagnose eines Rezidives gestellt. Die nachfolgende Tabelle 18 stellt diesen Fall dar:

Tabelle 18: „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und klinische Bewertung eines Rezidives

Patienten- n- Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnose)	Fallbeschreibung
		männlicher Patient, 31 Jahre; CS I A, PS I A; befallene Lymphknotenareale supra-/infraklavikulär links, axillär links und positives Galliumszintigramm in diesen Regionen.
10	S	nach Strahlentherapie (oberes Mantelfeld) und erstem Rezidiv paraaortal und neuerlicher Strahlentherapie (Y-Feld) nach 14 Monaten Auftreten eines zweiten Rezidives mit im CT und histologisch nachgewiesenem positiven Befund an Leber (neues klinisches Stadium IV); Galliumszintigraphie der Leberregion unauffällig (ebenso die abdominelle Sonographie!); Remission erst nach Chemotherapie (COPP und ABVD-Teilzyklus) ein Jahr später.
	R(24)	

Der dargestellte Patient hatte einen im Galliumszintigramm nicht erfaßtes Rezidiv im Bereich der Leber, das von den durchgeführten Untersuchungen nur mit der CT erkannt wurde. Ob es sich um solide oder diffuse Verteilung des Lymphoms handelte, konnte leider nicht eruiert werden, da die Diagnose außerhalb gestellt wurde.

Die nachfolgende Tabelle 19 zeigt zusammenfassend retrospektiv die Konstellation der kontrollbedürftigen, persistierenden sowie als Rezidiv eingeschätzten Restagingergebnisse.

Tabelle 19: „Falsch-negative“ Galliumszintigramme und kontrollbedürftige persistierende oder rezidivierende klinische Verläufe.

Initiale klinische Bewertung	Persistierende/ verdächtige Tumorlokalisationen	Befallsmuster	Weiterer klinischer Verlauf
Kontrollbedürftiger Befund	mediastinal und Lungenhilus links (initial > 5 cm)	lokal	Remission
Tumorpersistenz	1 Lunge und Pleura	diffus	persistierender Tumor
	1 mediastinal unveränderter Größe (5 cm)	lokal	kontrollbedürftiger Befund
	1 mediastinal (5 cm) und linker Lungenhilus unveränderter Größe	lokal	kontrollbedürftiger Befund
Rezidiv	1 Leber	diffus	

Somit war nur in 2 Fällen (Lunge/Pleura und Leber) bei einem eher diffusen Verteilungsmuster die Galliumszintigraphie ohne pathologische Anreicherung. Hier zeigten lediglich die übrigen technischen Befunde (CT, Röntgen, Biopsie) den Befall.

In 5 Fällen mit „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen wiesen 3 Befunde in Richtung einer Remission und in 2 Fällen zu der Einschätzung einer Teilremission (Im weiteren Verlauf lediglich kontrollbedürftiger Befund ohne sicher nachweisbaren Tumoraktivitätszeichen).

Zusammenfassung der klinischen Bewertungen der „falsch-negativen“ Galliumszintigramme beim Restaging

Für alle klinischen Beurteilungen (Remissionen, kontrollbedürftiger Befund bzw. Teilremission, Tumorpersistenz und Rezidiv) ergab sich aus den negativen Galliumszintigrammen folgende Situation:

- 12 „falsch-negative“ Galliumszintigramme zeigten initial einen Tumordurchmesser > 5 cm im Mediastinum und Lungenhilus. Der klinische Verlauf zeigte durchgehend eine Besserung mit klinischer Tumoregression (10 Remissionen, 2 kontrollbedürftige Befunde ohne weitere Zeichen der Tumoraktivität), die sich durch die Abnahme der pathologischen Anreicherung ankündigte.
- 2 „falsch-negative“ Galliumszintigramm traten bei Befunden auf, die palpatorisch (linke Halsseite nach Neckdissektion bei initialer Tumorgröße 7 cm) und bei bildgebenden Verfahren (fraglich multilokulärer Lymphknotenbefall in der CT Hals, Thorax und Abdomen) nicht eindeutig waren. Der weitere klinische Verlauf bestätigte den Tumorrückgang (Remissionen).
- 2 „falsch-negative“ Galliumszintigramme traten bei diffusem Befall der Lunge - und Pleura sowie der Leber auf. Sie konnten durch die Galliumszintigraphie nicht erfaßt werden, obwohl hier eine Tumorpersistenz bzw ein Rezidiv vorlag..

Zusammenfassend waren somit bei 16 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen bei einer kritischen Bewertung der übrigen Befunde bzw. der Berücksichtigung der klinischen Verläufe 14 als erste Zeichen einer Tumorrückbildung bzw. einer Remission zu bewerten. 2 „falsch-negative“ Galliumszintigramme waren histologisch gesicherte, von Hodgkinzellen befallene Regionen, wobei beide Fälle ein diffuses Befallsmuster aufwiesen.

Im weiteren folgt nun die Darstellung der diskrepanten Galliumszintigramme im Sinne der „falsch-positiven“ Ergebnisse beim Restaging wie in der Tabelle 13 angegeben. Die Ergebnisse werden in Abhängigkeit von ihrer klinischen Beurteilung dargelegt

4.2.1.5 „Falsch-positive“ Galliumszintigramme und klinische Remission

4 „falsch-positives“ Galliumszintigraphien wiesen eine klinische Remission auf, ein falsch positives Galliumszintigramm führte zu einer kontrollbedürftigen Einschätzung. Die nachfolgende Tabelle 20 zeigt die aufgetretenen Fälle „falsch-positiver“ Galliumszintigramme, die klinisch als Remissionen bewertet wurden.

Tabelle 20: „Falsch-positive“ Galliumszintigramme und klinische Remission

Patienten-identifikations-Nummern	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnosestellung)	Fallbeschreibung
10	S	männlicher Patient, 31 Jahre; CS I A, PS I A; Lymphknotenbefall axillär mit positivem Galliumszintigramm; Histologie: mischzelliger Typ;
	R(19)	nach Bestrahlung des oberen Mantelfeldes, Rezidiv para-aortal (14 Monate nach Erkrankungsbeginn), Bestrahlung Y-Feld, inverses Y-Feld bds. inguinal (16 Monate nach Erkrankungsbeginn); außer mäßiger Mehranreicherung bds. inguinal, bds. keine pathologischen Lymphknotenbefunde (einschließlich Tastbefund); im weiteren Verlauf (20 Monate nach positivem inguinalen Galliumszintigraphiebefund) Diagnose einer Hüftkopfnekrose bds.-
51	S	männlicher Patient, 65 Jahre; CS III B; Lymphknotenbefall supra-/infraklavikulär links, para-aortal, iliacal bds. inguinal/femoral bds. (rechts Tumorgröße 8,5 cm); pathologische Mehranreicherung im Galliumszintigramm supraklavikulär links Zust.n.Lymphknotenexstirpation rechts-inguinal);
	R(10)	ein Monat nach Chemotherapie (COPP und ABVD-Teilzyklus) diskrete pathologische Anreicherung mediastinal ohne sonstige Tumoraktivitätszeichen (Labor keine B-Symptomatik), kein weiterer Tumornachweis;
60	S	männlicher Patient, 31 Jahre, CS IV BE; Histologie: nodulär –sklerosierender Typ

	R(10 Jahre)	<p>nach erfolgreicher Chemotherapie (COPP-Schema) waren 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn bei Kontrolluntersuchungen (ohne sonstige pathologische Hinweise in der klinischen Untersuchung und CT Thorax, oder laborchemischer Untersuchung) eine Mehranreicherung im Galliumszintigramm am linken Lungenhilus aufgefallen.</p> <p>2 Monate später Wiederholung des Galliumszintigramms mit erneuter Anreicherung am linken Lungenhilus, die Ursache für die Kontrolluntersuchung war Nachtschweiß unklarer Genese; 10 Monate später klinisch, histologisch, sonographisch und in der CT Nachweis von Hodgkin Lymphombefall der Leber: zu diesem Zeitpunkt pathologische Mehranreicherung der Leber, jedoch nicht des Lungenhilus.</p>
--	-------------	---

Die typische Konstellation eines positiven Galliumszintigrammes und dem Fehlen jeglichen Nachweises von tumorverdächtigem Gewebe sowohl bei der klinischen Untersuchung als auch den übrigen technischen Untersuchungen führte bei diesen 3 Fällen zur Diagnose einer Remission.

Ein Fall mit Anreicherungen im inguinalen Feld bds. erwies sich ca. 1 ½ Jahre später retrospektiv als Beginn einer beidseitigen Hüftkopfnekrose.

Ein Fall mit 2-fach kurze Zeit hintereinander durchgeführten Kontrolluntersuchungen wegen Nachtschweiß zeigte diskrete Mehranreicherungen im linken Lungenhilus. Die Ätiologie blieb bei der auf den Tumorausschluß gerichteten Datenerfassung unklar. Erwähnenswert ist jedoch, daß kurze Zeit darauf ein Rezidiv in der Leber festgestellt wurde.

4.2.1.6 „Falsch-positives“ Galliumszintigramm und klinisch kontrollbedürftiger Befund

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse eines Patienten mit „falsch-positivem“ Galliumszintigramm und klinisch kontrollbedürftigem Befund.

Tabelle 21: „Falsch-positives“ Galliumszintigramm und klinisch kontrollbedürftiger Befund:

Patienten-Identifikations-Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnosestellung)	Fallbeschreibung
1a	S	männlicher Patient, 41 Jahre; CS II BE, PS II BE, Lymphknotenbefall rechts-zervikal sowie rechts supra-/infraklavikulär, mediastinal, Lungenhilus bds, sternal; Histologie: nodulär sklerosierender Typ.
	R(10)	nach Chemotherapie (COPP und ABVD-Teilzyklus) Neuanreicherung im Galliumszintigramm submandibulär rechts, Palpation unauffällig; Dignität und Ätiologie unklar aufgrund fehlender weiterer vorliegender Untersuchungsbefunde.

Da für die pathologische Mehranreicherung kein klinischer Befund in Richtung Rezidiv vorhanden war (negativer Tastbefund) wurde für den weiteren Verlauf eine Kontrolle der Region empfohlen, dessen Ergebnis jedoch nicht vorliegt.

Zusammenfassung „falsch-positiver“ Galliumszintigramme beim Restaging:

Bei fehlenden sonstigen verdächtigen Befunden erbrachte die Galliumszintigraphie in 3 Fällen im Hinblick auf die untersuchte Erkrankung „falsch-positiv“ Befunde, bei einem Befund mußte sie als suspekt im Sinne der Erkrankung nachträglich bewertet werden.

4.2.1.7 Übereinstimmende positive Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung mit klinischer Bewertung einer Remission

Beim Restaging werden in 17 Fällen übereinstimmende positive pathologische Ergebnisse beim Galliumszintigramm und der Referenzuntersuchung erhoben, die in 16 Fällen eine Tumorpersistenz bzw. ein Rezidiv nachwiesen. Ein Fall zeigte jedoch eine klinische Remission. Dieser wird zur Vollständigkeit mit einer Falldarstellung in Tabelle 22 dargelegt.

Tabelle 22: Pathologische Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung mit klinischer Bewertung einer Remission

Patienten-Identifikations-Nummer	S=Staging R=Restaging (Monate nach Diagnosestellung)	Fallbeschreibung
59	S	männlicher Patient, 30 Jahre, CS IV AE; Lymphknotenbefall zervikal bds., supra-/infraklavikulär links mediastinal, Lungenhilus bds., Milz und Leber, Skelett, Knochemark; im Galliumszintigramm pathologische Anreicherung in allen betroffenen Regionen, außer Milz, Leber und Knochemark; Histologie: mischzelliger Typ.
	R(40)	nach Chemotherapie (COPP) erstes Rezidiv, nach Strahlentherapie (oberes Mantelfeld) zweites Rezidiv bds. Hochzervikal/nuchal/submandibulär mit positivem und mediastinal negativem Galliumszintigramm; im weiteren Verlauf 3 Monate nach zweitem Rezidiv und Chemotherapie: hochzervikal/nuchal/submandibulär pathologische Galliumszintigraphie ohne pathologischen Befund der Referenzuntersuchung (Palpationsbefund); im CT Thorax nachweisbare vermehrte Gewebsansammlung im Mediastinum im weiteren Verlauf bis 7 Jahre später Vollremission.

In diesem Fall zeigte sich bei einem Patienten an unterschiedlichen Lokalisationen ein „falsch-positives“ und „falsch-negatives“ Ergebnis der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung. Wir fanden mediastinal in der CT einen Resttumor ohne pathologische Anreicherung im Galliumszintigramm. Im Bereich hochzervikal/nuchal/submandibulär fand sich eine suspekta Anreicherung im Galliumszintigramm ohne weitere auffällige Befunde. Ohne sonst faßbare Tumoraktivitätszeichen wurde die klinische Diagnose einer Remission richtiggestellt und bestätigte sich im Verlauf der nächsten 7 Jahre.

4.2.2 Referenzuntersuchung beim Restaging

Da die Referenzuntersuchungen selbst gehäuft diskrepante Befunde im Vergleich zur klinischen Bewertung zeigten, werden im folgenden Teil die richtig- und falsch-positiven Referenzuntersuchungen einer näheren Betrachtung unterzogen.

Als richtig-positiv wurde die Referenzuntersuchung bezeichnet, wenn sie beim Restaging in Übereinstimmung mit einer klinischen Bewertung eines kontrollbedürftigen Befundes, einer Tumorpersistenz oder eines Rezidives stand. Als falsch-positiv wurde die Referenzuntersuchung bezeichnet, wenn sie bei einer klinischen Remission positive Befunde erbrachte.

Die nachfolgende Tabelle zeigt in Form einer Vierfeldertafel die Übereinstimmung der Referenzuntersuchung mit der endgültigen klinischen Beurteilung:

Tabelle 23: Übereinstimmung der Referenzuntersuchung mit dem klinischen Verlauf.

		Referenzuntersuchung	
		Positiv	Negativ
Klinische Beurteilung	kontrollbed. persistierend Rezidiv	24	1
	klinische Remission	10	50

n = 85
p = 0,008

Die Wahrscheinlichkeit, mit der an Morbus Hodgkin erkrankte Patienten eine positive Referenzuntersuchung zeigten, betrug 96% (Sensitivität). Die Wahrscheinlichkeit, mit der tumorfreie Patienten keinen pathologischen Befund in der Referenzuntersuchung aufwiesen, war 83% (Spezifität).

Die Wahrscheinlichkeit, weiter an einer Lymphogranulomatose erkrankt zu sein, wenn die Referenzuntersuchung alleine positiv war, betrug 71% (positiver prädiktiver Wert). Die Wahrscheinlichkeit bei einer negativen Referenzuntersuchung frei von Lymphogranulomatoseherden zu sein betrug 98% (negativer prädiktiver Wert).

Werden die Häufigkeiten der verschiedenen durchgeführten Einzeluntersuchungen betrachtet (siehe Tabelle 24), so fällt auf, daß bei richtig-positiven Referenzuntersuchungen im Mittel 5,4 Untersuchungen pro Patient durchgeführt wurden, bei den falsch-positiven Referenzuntersuchungen waren es im Mittel 4,8 Untersuchungen pro Patient.

Das Ergebnis war mit dem T-Test für unverbundene Stichproben signifikant ($\alpha = 0,025$).

Tabelle 24: Häufigkeit der Einzeluntersuchungen bei richtig-positiven und falsch-positiven Referenzuntersuchungen.

Wertigkeit der Referenzuntersuchung	Anzahl der Untersuchungsverfahren								Statist. Auswertung
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Richtig-positive Ergebnisse				6	7	7	3	1	Σ Einzelunters.= 48 Anzahl Pat. = 24 \bar{x} Unters./Pat. = 5,4 $\sigma = 1,1$
Falsch-positive Ergebnisse				3	6	1			Σ Einzelunters.= 48 Anzahl Pat. = 10 \bar{x} Unters./Pat. = 4,8 $\sigma = 0,6$

Werden im Weiteren nicht nur die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen betrachtet, sondern auch die durchschnittliche Zahlen der pathologisch auffälligen Einzeluntersuchungen, so fällt auf, daß bei den richtig-positiven Referenzuntersuchungen signifikant häufiger pathologische Befunde zu erheben waren als bei den falsch-positiven Referenzuntersuchungen ($p > 0,001$). Daraus wird die klinische Erfahrung bestätigt, dass bei einer mehrfachen Übereinstimmung von pathologischen Befunden die Wahrscheinlichkeit, dass das positive Ergebnis korrekt ist, steigt.

Die nachfolgenden Tabelle 25 zeigen dies in der Zusammenfassung und für die Einzeluntersuchungen

Tabelle 25: Häufigkeit der positiven Ergebnisse von einzelnen Untersuchungsverfahren bei richtig- und falsch-positiven Referenzuntersuchungen.

Referenz – untersuchung (Ref-US)	Σ Anzahl Ref-US	Einzeluntersuchungen		Statistik	
		positives Ergebnis	durchschnittliche Anzahl positiver Ergebnisse	σ	t-Test
Richtige positive	130	66 (51%)	8,3	6,7	P = 0,001
Falsche positive	48	11 (23%)	3,7	3,8	

Die 8 möglichen Einzeluntersuchungen je Lokalisation, die zu den jeweiligen Diagnosen führten, zeigten bei den richtig-positiven Referenzuntersuchungen ein

anderes Verteilungsmuster als bei den falsch-positiven Referenzuntersuchungen (siehe nachfolgende Tabelle 26).

Tabelle 26: Richtig-und falsch-positive Untersuchungsergebnisse der Referenzuntersuchung.

Referenzuntersuchung	Körperl. US	Sono Abd.	CT	NMR	Skelett-Szinti	Rö-Thorax	Zytologie	Histologie	gesamt
Richtig-positive	11	4	23	2	4	12	2	8	66
Falsch-positive	1		9			1			11

Bei den richtig-positiven Referenzuntersuchungen fanden sich auffallend viele positive Befunde bei der körperlichen Untersuchung, der CT (meist Thorax), der Röntgen Thorax-Aufnahme und bei den histologischen Bestätigungen der Befunde.

Die falsch-positiven Referenzuntersuchungen zeigten dagegen positive Ergebnisse nur bei der körperlichen Untersuchung und dem Röntgen-Thorax (je 1mal) und bei der CT des Thorax. 9 positiven CT-Thorax-Befunde mit pathologischen Vergrößerungen mediastinal zeigte dieses Verfahren eine auffällige Unsicherheit bei der Bewertung für den klinischen Status. Diese falsch positiven Befunde entsprachen den 9 klinischen Remissionen ohne sonstige Tumoraktivitätszeichen, z.T. verbunden mit einer Größenabnahme des Tumors und einem negativen Galliumszintigramm in dieser Lokalisation.

4.3 Die Lymphknotenregionen und die Galliumszintigraphie

Im weiteren wird untersucht, in welchem Umfang in den einzelnen Lokalisationen durch die Galliumszintigraphie im Vergleich mit den Referenzuntersuchungen pathologische Befunde aufgedeckt werden konnte und welche klinische Relevanz dies hatte. Teilweise wurde darauf bereits im Abschnitt 4.2.1 mit den Falldarstellungen der diskrepanten Galliumszintigraphien beim Restaging eingegangen. Für die folgende Darstellung wurden alle 29 Lokalisationen systematisch erfaßt und mit den übrigen Untersuchungsverfahren verglichen.

Bei 135 Galliumszintigrammen in 29 Lokalisationen wurden wie in den Tabelle 29 und Tabelle 33 insgesamt 3765 Einzelauswertungen vorgenommen (nicht alle Lokalisationen hatten eine entsprechende Referenzuntersuchung, z.B. Skelett und Knochenmark). Mit dem Galliumszintigramm wurden dabei 3627 Befunde als normal gewertet, 138 Befunde (4,7%) wurden als pathologisch befundet. Von der Referenzuntersuchung wurden 3492 als normal und 273 (7%) als pathologische Befunde bewertet.

Beim Staging waren von 50 Patienten, die eine Galliumszintigraphie erhielten, insgesamt 1427 Einzelbefundpaare von Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung dokumentiert. Von der Galliumszintigraphie wurden 1330 Befunde als normal gewertet, 97 Befunde (7,5%) im Sinne der Mehranreicherung. Dem gegenüber waren bei den Referenzuntersuchungen lediglich 1222 als normal befundet und 205 (16,7%) als pathologisch eingestuft (siehe nachfolgende Tabelle 27).

Tabelle 27: Normale und pathologische Befunde der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung (Ref.-US) in 29 Lokalisationen.

Untersuchungsverfahren		Staging	Restaging	gesamt
Ref.-US	normal	1221	2271	3492
	pathol.	206 (16,7%)	67 (1,8%)	273 (6,9%)
Ga-67-Citrat	normal	1330	2297	3627
	pathol.	97 (7,5%)	41 (3,0%)	138 (4,7%)

4.3.1 Staging

4.3.1.1 Positiver Tumornachweis durch die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt Häufigkeit der positiven Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in 29 Lokalisationen beim Staging, wobei die paarig angelegten Lymphknotenregionen gegenüberliegend und die unpaarigen Regionen anschließend zusammengestellt wurden.

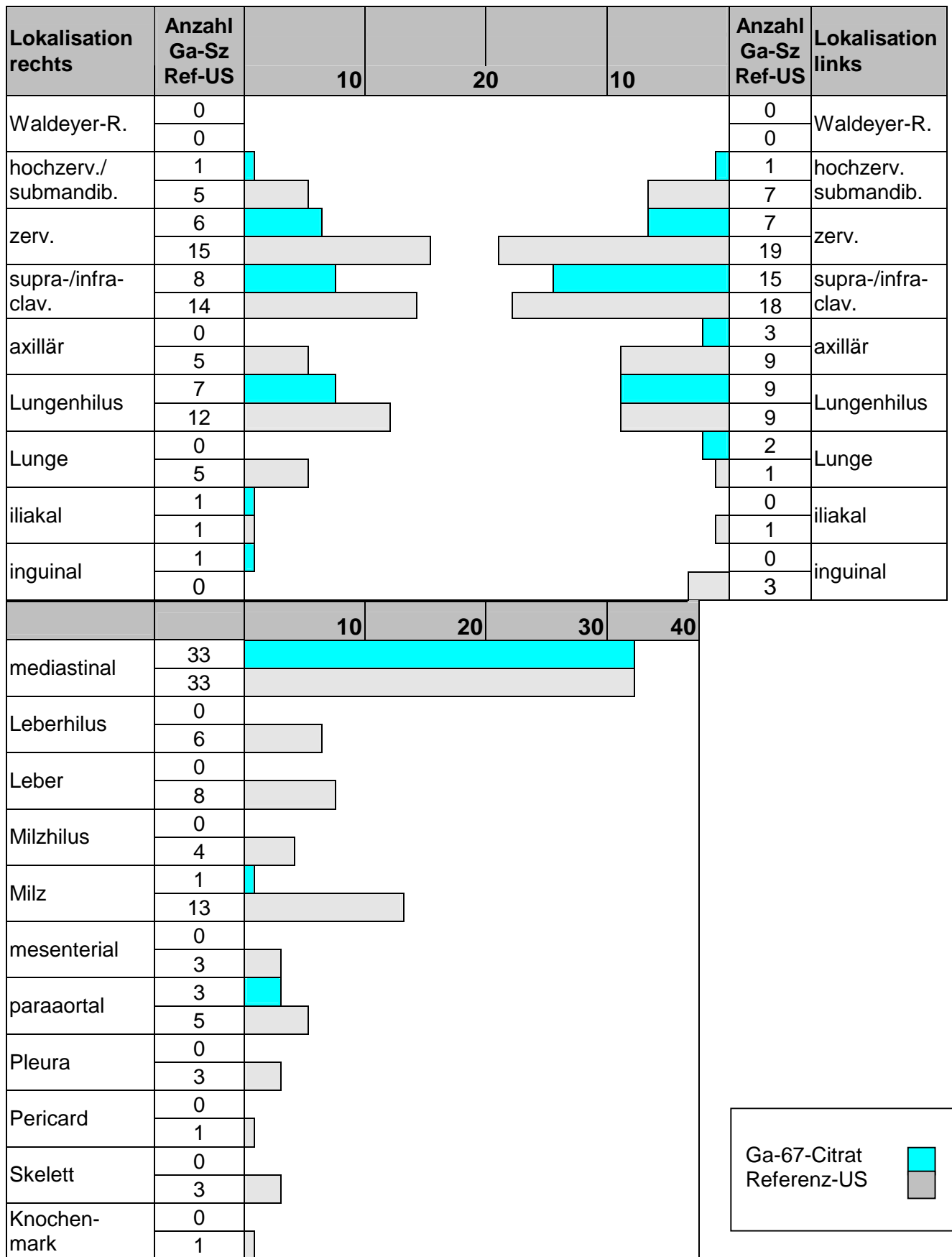


Abbildung 5: Häufigkeit der positiven Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in 29 Lokalisationen beim Staging

Bei der Referenzuntersuchung traten in 27 von 29 Lokalisationen pathologische Befunde auf. In der Galliumszintigraphie dagegen nur in 14 von 29 Lokalisationen. Im Mittel wurden je Lokalisation bei der Referenzuntersuchung 7,6 pathologische Befunde (Standardabweichung 7,1), bei der Galliumszintigraphie 6,9 pathologische Befunde (Standardabweichung 6,5) erhoben. Bei der Referenzuntersuchung lag die Häufigkeit der pathologischen Befunde von 1-33, das Maximum lag bei der Lokalisation des Mediastinums. Bei der Galliumszintigraphie traten in 1-33 Fällen pathologische Befunde auf, auch hier lag das Maximum im Mediastinum.

Die Tabelle 28 faßt die Häufigkeit der pathologischen Befunde aus der Galliumszintigraphie und den Referenzuntersuchungen in Gruppen zusammen.

Tabelle 28: Anzahl und Lokalisation der positiven und negativen Befunde der Referenzuntersuchung und Galliumszintigraphie (zusammengefaßt) beim Staging

Anzahl pathologischer Befunde	Lokalisation	Σ Lokalisationen
A) Galliumszintigraphie		
keine pathologischen Befunde	Waldeyer-Ring rechts und links; axillär rechts; Lunge rechts; Leber; Leberhilus; Milzhilus; mesenterial; iliakal links, inguinal rechts und links, Pericard; Pleura; Knochenmark; Skelett	15
1-5 positive Befunde	hochzervikal rechts und links (2); axillär links (3); Lunge links (2); Milz (1); paraaortal (3); iliakal rechts (1)	7
6-10 positive Befunde	zervikal rechts (6) und links (7); supra-/infraklavikulär rechts (8); Lungenhilus rechts (7); Lungenhilus links (9)	5
11-15 positive Befunde	supraklavikulär links (15)	1
>15 positive Befunde	Mediastinum (33)	1
B) Referenzuntersuchung		
keine pathologischen Befunde	Waldeyer-Ring bds.	2
1-5 positive Befunde	hochzervikal rechts (5); axillär rechts (5); Lunge rechts (5) und links (1); iliakal rechts (1) und links (1); inguinal rechts (2) und links (3); Milzhilus (4); mesenterial (3); paraortal (5); Pleura (3); Pericard (1); Skelett (3); Knochenmark (1)	15
6-10 positive Befunde	hochzervikal links (7); axillär links (9); Lungenhilus links (9); Leberhilus (6); Leber (8)	5
11-15 positive Befunde	zervikal rechts (15); supra-/infraklavikulär rechts (14); Lungenhilus rechts (12); Milz (13)	4
>15 positive Befunde	zervikal links (19); supra-/infraklavikulär links (18); mediastinal (33)	3

Folgende Konstellationen in den einzelnen Lokalisationen konnten beim Staging gefunden werden:

1. Kein Tumorbefall trat in 2 Lokalisationen auf nämlich dem Waldeyer-Ring links und rechts.
2. Der Tumorbefall in 13 Lokalisationen konnte durch die Galliumszintigraphie in keinem Fall nachgewiesen werden.

Dies war in folgenden Lokalisationen der Fall:

Axillär rechts (5), inguinal rechts (2), links (3), iliakal links (1), rechts (1), Lunge rechts (5), links (1), mesenterial (4), Perikard (1), Pleura (3), Leber (8), Milzhilus (4), Leberhilus (6), Knochenmark (1), Skelett (3).

Insgesamt wurden dabei 48 pathologische Befunde mit der Galliumszintigraphie nicht erfaßt,

10 Befunde betrafen die der Körperschale nahegelegenen Regionen (axillär rechts, inguinal rechts, iliakal links).

Die 34 negativen Befunde der Galliumszintigraphie stammen von inneren Organen (Lunge rechts, Leber, Leberhilus, Milzhilus, mesenterial, Perikard und Pleura). Als blutbildendes Organ war das Knochenmark in 1 Fall nicht erfaßt, ebenso das Skelettsystem in 3 Fällen.

3. Pathologische Befunde sowohl in der Referenzuntersuchung als auch im Galliumszintigramm wurden in 14 Regionen aufgedeckt. In 12 Regionen wurden weniger pathologische Befunde mit der Galliumszintigraphie erhoben (150 versus 86 path. Befunde). In 2 Regionen (Lungenhilus links (9) und Lunge links (2)) wurde durch die Galliumszintigraphie jeweils ein Befund mehr als durch die Referenzuntersuchung erhoben.
4. In den untersuchten 29 Lokalisationen traten bei den pathologischen Ergebnissen bei 155 Befunden divergierende Ergebnisse (falsch positiv und falsch negativ) der Galliumszintigraphie auf. Im Mittel betragen die Unterschiede 3,6 Abweichungen je Lokalisation (falsch-positiv 2,3 im Mittel, Standardabweichung 1,07, falsch-negativ 4,89 im Mittel, Standardabweichung 3,16).
5. Die Prävalenz betrug 0-66% bezogen auf die Ergebnisse der Referenzuntersuchung bei einem Mittelwert von 14,21% und einer Standardabweichung von 14,40.

In der Tabelle 29 wurden die Ergebnisse der Galliumszintigraphie und der jeweiligen Referenzuntersuchung in den einzelnen Lokalisationen dargestellt, wobei die Übereinstimmungen und Divergenzen der Referenzuntersuchung und der Galliumszintigraphie in den verschiedenen Lokalisationen sichtbar werden.

Für jede Lokalisation wurden die übereinstimmenden positiven und negativen Ergebnisse der Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung als richtig positiv oder richtig negativ festgehalten.

Die von der Referenzuntersuchung divergenten Ergebnisse der Galliumszintigraphie wurden als falsch positiv oder falsch negativ bezeichnet.

Tabelle 29: Übereinstimmende und divergierende Befunde der Galliumszintigraphie beim Staging

Lokalisation		Ref-US		Ga-Sz.		richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Praevalenz (%)
		neg.	pos.	neg.	pos.					
1.	Waldeyer-R. rechts	50		50				50		0
2.	Waldeyer-R. links	50		50				50		0
3.	hochzerv./subm. re.	43	7	49	1	1		43	6	14
4.	hochzerv./subm.li.	43	4	46	1	1		43	3	8,5
5.	zerv. rechts	35	15	44	6	5	1	34	10	30
6.	zerv. links	31	19	43	7	6	1	30	13	38
7.	supra-/infraclav. re.	36	14	42	8	5	3	33	9	28
8.	supra-/infraclav. li.	32	18	35	15	11	4	28	7	36
9.	axillär rechts	45	5	50				45	5	10
10.	axillär links	41	9	47	3	3		41	6	18
11.	Lung.-Hilus rechts	38	12	43	7	5	2	36	7	24
12.	Lung.-Hilus links	40	9	40	9	5	4	36	4	16,3
13.	Lunge rechts	45	5	50				45	5	10
14.	Lunge links	49	1	48	2		2	47	1	2
15.	iliakal rechts	43	1	43	1		1	42	1	2,3
16.	iliakal links	49	1	50				49	1	2
17.	inguinal rechts	48	2	50				48	2	4
18.	Inguinal links	47	3	50				47	3	6
19.	mediastinal	17	33	17	33	30	3	14	3	66
20.	Leberhilus	44	6	50				44	6	12
21.	Leber	42	8	50				42	8	16
22.	Milzhilus	46	4	50				46	4	8
23.	Milz	37	13	49	1	1		37	12	26
24.	mesenterial	46	4	50				46	4	8
25.	paraaortal	45	5	47	3	1	2	43	4	10
26.	Pleura	47	3	50				47	3	6
27.	Pericard	49	1	50				49	1	2
28.	Skelett	42	3	45				42	3	6,6
29.	Knochenmark	41	1	42				41	1	2,4
Summe		1221	206	1330	97	74	23	1198	132	
Summe Ref.-US/Ga-Sz.		1427		1427		1427				
Anzahl path. Lok.			27		14	12	10	29	27	
Mittelwert		42,1	7,6	45,9	6,9	6,17	2,3	41,31	4,89	14,21
Standardabweichung		7,0	7,1	6,5	6,5	7,97	1,07	7,96	3,16	14,40
Minimum		17	1	17	1	0	1	15	1	
Maximum		50	33	50	33	30	4	50	13	

Um die Übersichtlichkeit der Ergebnisse aus der Tabelle 29 zu verbessern, werden in der folgenden Tabelle 30 die positiven Ergebnisse der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung in Gruppen zusammengefaßt, die die Häufigkeit der Übereinstimmungen zeigt. Diese Darstellung erfolgt zunächst tabellarisch für die Lokalisationen und anschließend graphisch für die Regionen.

Tabelle 30: Übereinstimmung der positiven Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung in den Lokalisationen beim Staging.

Häufigkeit	Lokalisation (Nachweishäufigkeit)
<p>< 25 %</p> <p>"selten "</p> <p>oder</p> <p>"kein Nachweis"</p>	<p>hochzerv. re (20 %), li. (14 %)</p> <p>axillär re. (k.N.)</p> <p>Lunge re. (k.N.), li. (k.N.)</p> <p>Leber (k.N.), Leberhilus (k.N.)</p> <p>Milz (8%), Milzhilus (k.N.)</p> <p>mesenterial (20 %)</p> <p>paraaortal (20 %)</p> <p>iliakal re. (k.N.), li. (k.N.)</p> <p>inguinal re (k.N.), li (k.N.)</p> <p>Skelett (k.N.)</p> <p>Knochenmark (k.N.)</p> <p>Pleura (k.N.)</p> <p>Pericard (k.N.)</p>
<p>25 - 50 %</p> <p>"wenig"</p>	<p>zerv. re. (33 %), li (32 %)</p> <p>supra-/infraclav. re. (36 %)</p> <p>axillär li. (33 %)</p> <p>Lungenhilus re (42 %)</p>
<p>50 - 75 %</p> <p>"häufig"</p>	<p>supra-/infraclav. li. (61 %)</p> <p>Lungenhilus li. (63 %)</p>
<p>> 75 %</p> <p>"sehr häufig"</p>	<p>mediastinal (88 %)</p>

Kein korrekter Tumornachweis durch die Galliumszintigraphie war in 15 Lokalisationen festzustellen. In 4 Lokalisationen waren **selten** (8-20%) die positiven Befunde der Referenzuntersuchung mit der Galliumszintigraphie ebenfalls nachweisbar (hochzervikal rechts und links, Milz und paraortal).

Wenige Nachweise (32-42%) befallender Lymphknotenstationen gelang in 5 Lokalisationen.

Ein **häufiger Nachweis** befallener Lokalisationen (61-63%) war supra-/infraclavikulär links und am Lungenhilus möglich.

Ein **sehr häufiger Nachweis** (> 88%) pathologischer Befunde gelang im Mediastinum, wo bis auf 2 Befunde alle mit der Referenzuntersuchung nachweisbaren Erkrankungen beim Staging erfaßt wurden.

In der nachfolgenden Abbildung 6 wird graphisch dargestellt, mit welcher relativen Häufigkeiten der Befall einer Lokalisation durch die Galliumszintigraphie nachgewiesen werden konnte. In eckigen Klammern [] ist die Prävalenz der jeweiligen Lokalisation angegeben, die sich aus dem positiven Ergebnis der Referenzuntersuchung ergab.

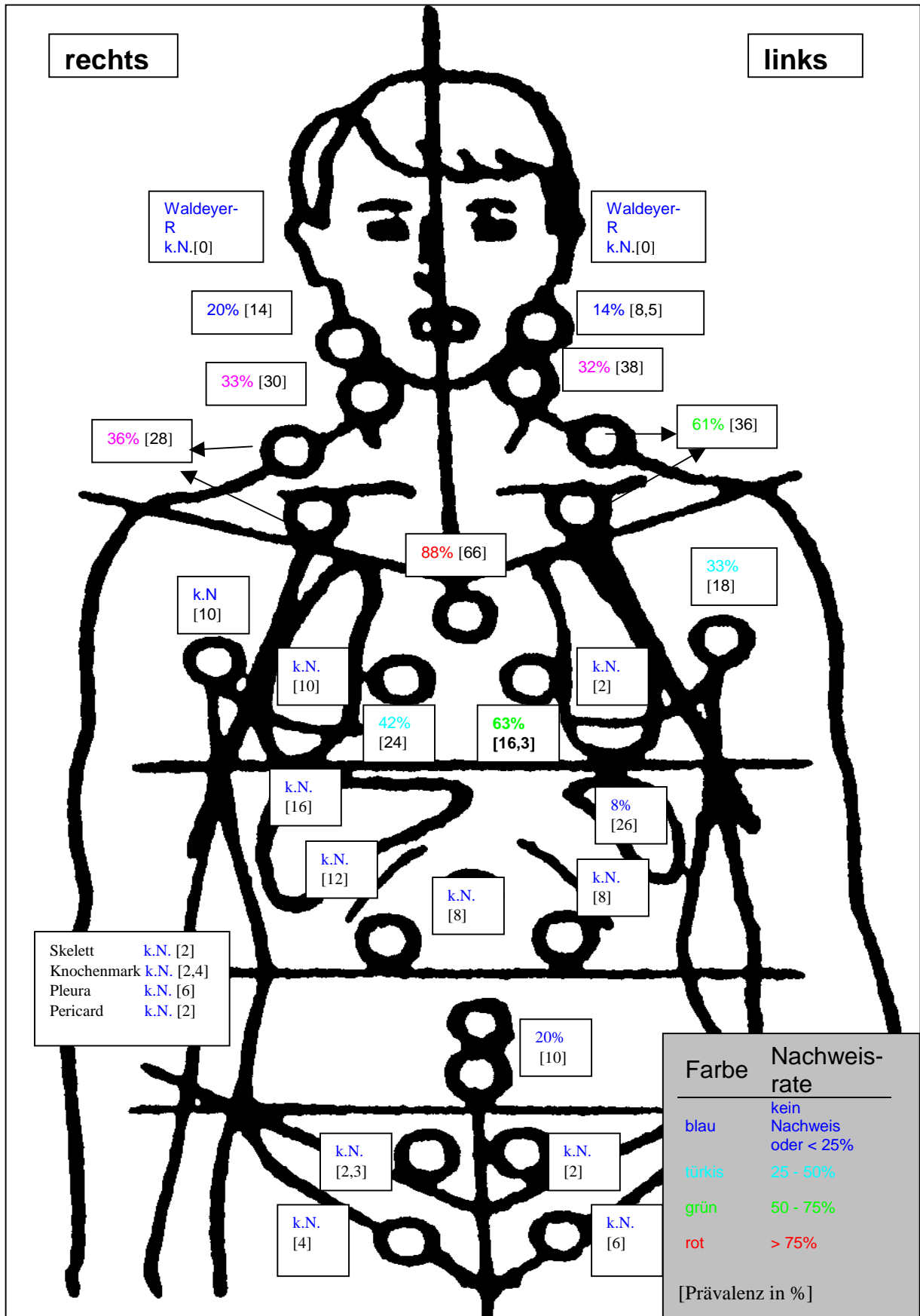


Abbildung 6: Übereinstimmung positiver Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in den Lokalisationen beim Staging.

Zusammenfassung der übereinstimmenden Befunde der einzelnen Lokalisationen beim Staging:

- ⇒ Keinerlei Nachweis gelang der Galliumszintigraphie an den inneren Organen Lunge bds., Pleura und Perikard, Leber und Leberhilus, Milzhilus sowie bei den mesenterialen Lymphknotenstationen. Die Prävalenz betrug durchschnittl. 11% (2-26%) für diese Lokalisationen. Ebenfalls kein Nachweis gelang beim Befall des Skelettes (3x lag beim Befall des Sternums gleichzeitig ein Befall des Mediastinums vor) und beim Befall des Knochenmarkes. Die durchschnittl. Prävalenz betrug 5% (2-7%) für diese Lokalisationen.
- ⇒ Überraschend niedrig blieb die Nachweisrate der meist befallenen Lokalisationen nahe der Körperoberfläche. Nur in der Lokalisation zervikal bds., supra-/infraklavikulär rechts und axillär rechts konnten etwa 1/3 der pathologischen Befunde mit der Galliumszintigraphie aufgedeckt werden. Die Prävalenz betrug durchschnittlich 19% (2-38%).

4.3.1.2 Divergierende Ergebnisse der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung beim Staging.

Es folgt nun die Auswertung der divergierenden Befundkonstellationen, d.h. der falsch-negativen und falsch-positiven Galliumszintigramme mit der dazugehörigen Lymphknotengröße, dem Befallsmuster (lokal oder disseminiert), den klinischen und pathologischen Stadien und den Besonderheiten bei der Diagnostik. Dies machte eine Einzelauswertung von insgesamt 157 Befunden notwendig.

134 Befunde waren falsch-negativ, davon betrafen 67 die Region der Körperoberfläche, 67 die inneren Organe, des Skelette und das Knochenmark. Die 134 falsch-negativen Einzelbefunde traten beim Staging bei 42 Patienten auf.

23 Befunde waren falsch-positiv und lagen mit 9 Fällen an der Körperoberfläche und mit 14 Fällen in den übrigen Lokalisationen. Die 23 falsch-positiven Einzelergebnisse der Galliumszintigramme beim Staging trat bei 16 Patienten auf.

4.3.1.2.1 Falsch-negative Galliumszintigramme der Lokalisationen beim Staging

Bei nur 9 Patienten konnte wegen z.T. lückenhafter Unterlagen für 21 falsch-negative Befunde die dazugehörige Lymphknotengröße nahe der Körperoberfläche erfaßt werden. 19 Befunde waren bis max. 2 cm groß. Meist wurden sie durch körperliche Untersuchung aufgedeckt, im Einzelfall war nur die CT (hochzervikal rechts) und einmal nur das MRT (zervikal links) positiv.

8 Befunde waren nach der hier festgelegten Definition falsch-negativ, da in dieser Region durch die vorhergehende Probeexzision die Referenzuntersuchung als positiv gewertet wurde, um die Stadieneinteilungen korrekt erfassen zu können.

Auffallend hohe Anzahl falsch-negativer Befunde treten in den Lungen und im Lungenhilusbereich (17 Befunde) sowie der inneren Organe Leber (8 Befunde), Leberhilus (6 Befunde), Milz (12 Befunde) und Milzhilus (5 Befunde) auf. In diesen Regionen traten 9 disseminierte Befallsmuster auf, zu gleichen Teilen verteilt auf die Lunge, Leber und Milz. 4 Weitere disseminierte Befallsmuster betrafen die Pleura, das Perikard und Knochenmark. Die Diagnosen wurden für die Lungen und den Lungenhilus meist durch die CT und Röntgen Thorax gestellt. Bei lokalisiertem Befall im Lungenhilusbereich war in der Regel das Mediastinum von einem größeren Lymphomherd betroffen, so daß eine exakte anatomische Zuordnung szintigraphisch Schwierigkeiten bereitete.

Die Diagnosesicherung bei falsch-negativen Galliumszintigrammen der Leber, des Leberhilus und der Milz sowie des Milzhilus erfolgte in ca. 1/3 der Fälle durch bildgebende Verfahren wie Sonographie und die CT. Die übrigen Fälle wurden durch gezielte Laparoskopie oder Laparotomie geklärt. (In 13 Fällen kam es entsprechend der histologischen Aufarbeitung dadurch zu einem Stadienwechsel in die pathologischen Stadien 3 oder 4 nach Ann-Arbor.)

4.3.1.2.2 Falsch-positive Galliumszintigramme der Lokalisationen beim Staging

Bei den 3 falsch-positiven Befunden der Galliumszintigraphie des Mediastinums trat in einem Fall im angrenzenden Lungenhilus ein Befall mit der CT gesichert auf. Hier waren bei der räumlichen Zuordnung der pathologischen Anreicherung zum Mediastinum oder Lungenhilus Unschärfen aufgetreten. In einem weiteren Fall war bei negativen sonstigen bildgebenden Befunden nur eine diskrete Mehranreicherung im Befund der Galliumszintigraphie beschrieben, jedoch beide Lungen und die Pleura disseminiert befallen. Im letzten dritten Fall fand sich eine ätiologisch ungeklärte fokale Mehranreicherung im Bereich der Lunge.

Die 6 falsch-positiven Befunde im Bereich der Lungenhili waren mit positivem Befall des Mediastinums im Sinne einer „bulky disease“ betroffen. Gleiches traf für einen falsch-positiven Befund der linken Lunge zu. Die Unschärfe der exakten anatomischen Zuordnung bei z.T. massivem Befall der Nachbarregion war auch in 2 Lokalisationen der körperoberflächennahen Lymphknotenregionen zu beobachten (supra-/infraklavikulär bds.).

Vorhergehende operative Eingriffe zeigten in 2 Fällen falsch-positive Befunde (iliakal rechts und supra-/infraklavikulär links).

4.3.1.3 Die Bedeutung der Galliumszintigraphie für die Zuordnung zu den klinischen Stadien

Um die Bedeutung der Galliumszintigraphie für die Zuordnung zum klinischen Stadium darlegen zu können, wurde eine Übersicht in Tabelle 31 erstellt, in der die übereinstimmenden und divergierenden Befunde der jeweiligen Regionen zusammengefaßt wurden. In dieser Auswertung wurden die einzelnen Lokalisationen nicht mehr für sich betrachtet, sondern es wurde aus den Befunden

der Galliumszintigraphie aller Lokalisationen ein hypothetisches klinisches Stadium der Galliumszintigraphie (CS-G) erstellt, das mit dem definitivem klinischen und/oder pathologischen Stadium verglichen wurde.

Beim hypothetisches klinisches Stadium der Galliumszintigraphie (CS-G) wurden folgende Umstände berücksichtigt:

- ⇒ Wurde vor der Galliumszintigraphie eine Probeexzision durchgeführt, die einen positiven Befall zeigte, wurde diese als nachgewiesen durch die Galliumszintigraphie in die Bewertung einbezogen.
- ⇒ waren in einem Areal 2 Regionen (= Lokalisationen) betroffen und von der Galliumszintigraphie getrennt bezeichnet worden, wurde für das Galliumszintigramm nicht mehr das klinische Stadium 1 (CS-G 1) bewertet.
- ⇒ Wegen der Übersichtlichkeit wurden nicht die 29 Lokalisationen getrennt ausgezählt, sondern die 11 Lymphknotenareale der Befunderfassung der deutschen Hodgkinstudie.

Tabelle 31: Übereinstimmende und diskrepante Bewertung der klinischen Stadien durch die Galliumszintigraphie.

	Anzahl Pat.	Klinische Stadien (nach Ann Arbor)				Ursachen für die entgültige Bewertung der klin. oder path. Stadien	
		I	II	III	IV		
A) Übereinstimmung							
-nur klin. Stadien	10	2	7	1			
-path. und klin. Stadien	15	4	11				
gesamt:	25	6	18	1			
B) Diskrepanz							
-nur Pathologie	6			5	1	CS 3 CS 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5x Milzbefall ▪ 1xLeberbefall
-durch klin. Untersuchung und /oder Pathologie	19	1	2	8	8	CS 1 CS 2 CS 3 CS 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1x Ga-67-Szinti f. infraclav. u.axill.Region pos.(klin.Unters.u. CT nur axillärer Befall) ▪ 1x Ga-67-Szinti paraaortal pos,CT + Sono negativ ▪ 1x mediastinaler Lymphknoten (Durchmesser 3cm) nicht erfaßt ▪ 3x Milz (durch Laparotomie gesichert) ▪ 1x Milz + paraaortaler Befall (CT) ▪ 3x Milzbefall (CT und sonograph. gesichert) ▪ 1xLeberhilus (Laparotomie) ▪ 3x Leberbefall (1x zusätzlich diss. Lungenbefall, 1x Knochenmark), ▪ 2 x diss. Lungenbefall ▪ 1 x Pericard ▪ 1 x Pericard + Pleura ▪ 1 x Pleura
gesamt	25	1	2	13	9		

Beim Staging fielen für die Bewertung der Areale 490 Befunde gleichlautend durch das Galliumszintigramm und die übrigen Kontrollbefunde aus. 61 Areale wurden divergent bewertet. Aus diesen Befunden resultierte bei 31 Patienten eine gleichlautende klinische Diagnose. Lediglich bei 25 Patienten (50% aller Patienten mit Galliumszintigrammen beim Staging) stimmte sie mit der endgültigen pathologischen Diagnose überein. Diskrepante Einschätzungen der klinischen und pathologischen Stadien traten bei 25 Patienten auf, bei denen vorwiegend der Milz- und Leberbefall sowie disseminierte Herde in der Pleura, Perikard, Knochenmark und der Lunge nicht erkannt wurden.

4.3.2 Restaging

Bei den 85 Galliumszintigrammen im Rahmen der Restaging-Untersuchungen wurden in 29 Lokalisationen insgesamt 2338 Einzelbefundpaare der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung dokumentiert und ausgewertet. Von der Galliumszintigraphie wurden 2297 Befunde als normal gewertet, 41 Befunde (2 %) als pathologisch. Demgegenüber waren bei den Referenzuntersuchungen 2271 Befunde als normal und 67 Befunde (0.04%) pathologisch gewertet, dies entsprach einer Prävalenz gemessen an den Ergebnissen der Referenzuntersuchung von 2,66 % Standardabweichung 6,17 bei 29 Lokalisationen.

Die nachfolgende Abbildung 7 zeigt graphisch die Ergebnisse der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung in den unterschiedlichen Lokalisationen.

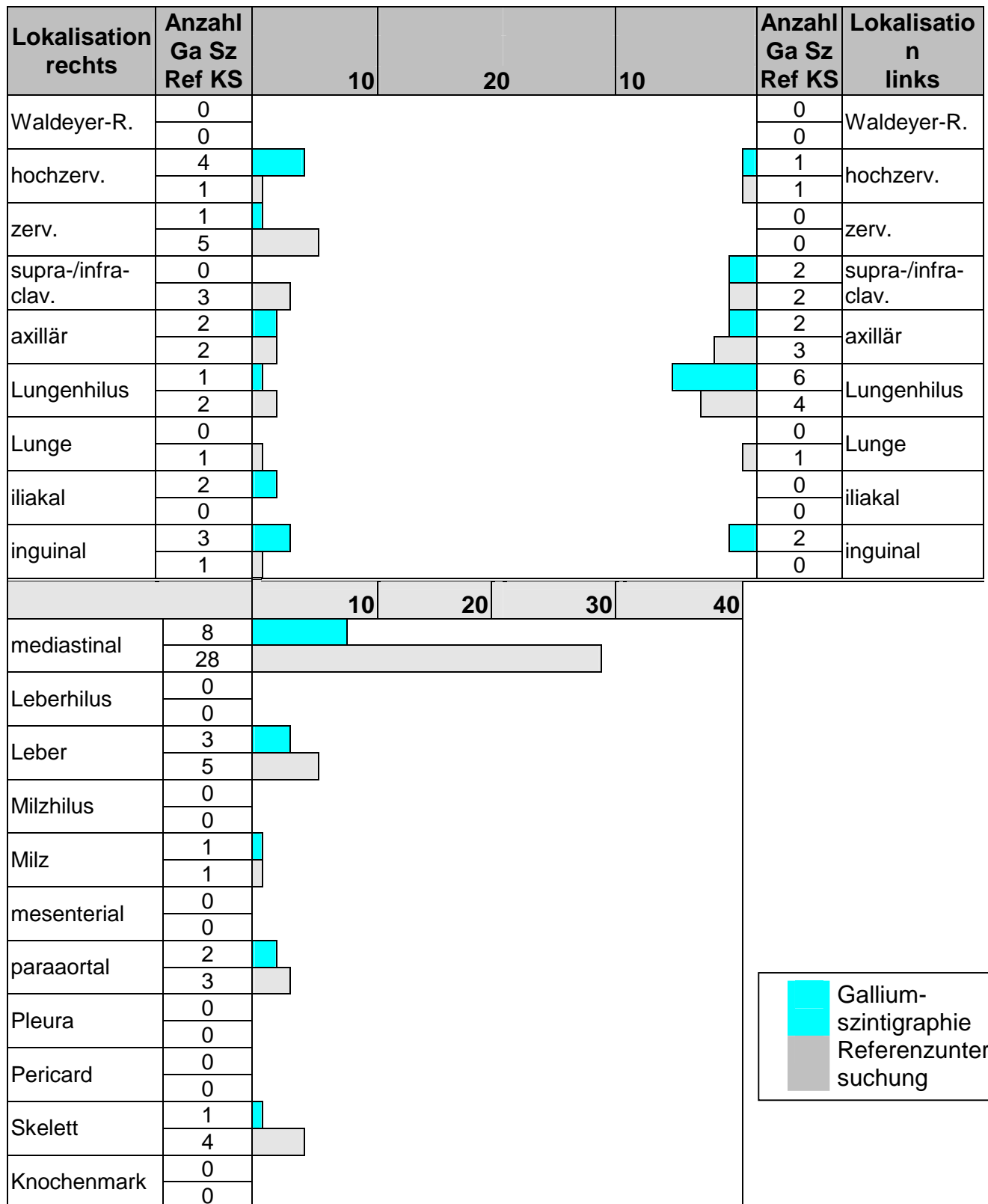


Abbildung 7: Häufigkeit der positiven Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in den Lokalisationen beim Restaging.

Bei der Referenzuntersuchung traten in 17 Lokalisationen pathologische Befunde auf. In der Galliumszintigraphie dagegen nur in 16.

Der Mittelwert pathologischer Befunde bei der Referenzuntersuchung betrug 3,9 je betroffener Lokalisation, der Galliumszintigraphie 2,6 je betroffener Lokalisation.

Die Häufigkeit der positiven Befunde bei der Referenzuntersuchung lag von 1-28 pathologischen Befunden, der positiven Galliumszintigraphie von 1-8 pathologischer Befunde.

Die Tabelle 32 faßt die Häufigkeiten der pathologischen Befunde der Referenzuntersuchung und Galliumszintigraphie in Gruppen zusammen.

Tabelle 32: Verteilung der positiven und negativen Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging.

Häufigkeit der pathologischen Befunde	Lokalisationen	Summe Lokalisationen
A) Galliumszintigraphie		
keine pathologischen Befunde	Waldeyer-Ring bds.; zerv. links; supra-/infraklavikulär rechts; Lunge bds.; iliakal links; Leberhilus; Milzhilus; mesenterial; Pleura; Perikard; Knochenmark	13
1- 5 pathologische Befunde	zervikal rechts (1); hochzervikal rechts (4), links (1); supra-/infraklavikulär links (2); axillär rechts (2), links (2); Lungenhilus rechts (1); iliakal rechts (2); inguinal rechts (3), links (2); Leber (3); Milz (1); aortal (2); Skelett (1)	14
6-10 pathologische Befunde	Lungenhilus links (6); mediastinal (8)	2
> 10 pathologische Befunde	Keine	
B) Referenzuntersuchungen		
keine pathologischen Befunde	Waldeyer-Ring bds.; zervikal links; iliakal links; inguinal links; Leberhilus; Milzhilus; mesenterial; Perikard; Knochenmark; Pleura	10
1-5 pathologische Befunde	Hochzervikal rechts (1), links (1); zervikal rechts (5); supra-/infraklavikulär rechts (3), links (2); axillär rechts (2), links (3); Lungenhilus rechts (2), links (4); Lunge rechts (1), links (1), inguinal rechts (1); iliakal rechts (1); Milz (1); paraaortal (3); Skelett (4); Leber (5)	18
6-10 pathologische Befunde	Keine	
11-15 pathologische Befunde	Keine	
> 15 pathologische Befunde	Mediastinal (28)	1

Zusätzlich konnten folgende Besonderheiten bei der Verteilung von positiven und negativen Befunden der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging beobachtet werden:

- In 3 Lokalisationen wurde nur durch die Referenzuntersuchung ein Tumorbefall nachgewiesen (supra-/infraklavikulär rechts, Lunge bds.).
- Nur durch die Galliumszintigraphie dargestellt wurde ein Befall in einer Lokalisation (inguinal links).
- Häufiger durch die Galliumszintigraphie wurden positive Befunde in 5 Lokalisationen erhoben (iliakal rechts (+1), inguinal rechts (+2), hochzervikal rechts (+3), Lungenhilus links (+2),).
- In 7 Lokalisationen zeigte die Referenzuntersuchung häufiger pathologische Befunde (zervikal rechts (+4), axillär links (+1), Lungenhilus rechts (+1), Leber (+2), paraaortal (+3), Skelett (+3).
- Gleich häufig in der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung traten pathologische Befunde in 4 Lokalisationen auf (hochzervikal li, supra-/infraclavikulär li, axillär re, Milz).

In der folgenden Tabelle 33 wird dargestellt, in welchen Lokalisationen die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung übereinstimmten, bzw. divergierten. Weiterhin wird die jeweilige Prävalenz aufgeführt, die durch die Referenzuntersuchung nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 33: Übereinstimmende und divergierende Befunde der Galliumszintigraphie je Lokalisation beim Restaging.

Lokalisation		Ref-US		Ga-Sz.		richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Praevalenz
		neg.	pos.	neg.	pos.					
1.	Waldeyer rechts	85		85				85		0
2.	Waldeyer links	85		85				85		0
3.	hochzerv. rechts	84	1	81	4	1	3	81		1,2
4.	hochzerv. links	84	1	84	1	1		84		1,2
5.	zerv. rechts	80	5	84	1	1		80	4	5,9
6.	zerv. links	85		85				85		0
7.	supra-/infraclav. re	82	3	85				82	3	3,5
8.	supra-/infraclav. li	83	2	83	2	2		83		2,4
9.	axillär. rechts	83	2	83	2	2		83		2,4
10.	axillär. links	82	3	83	2	2		82	1	3,5
11.	Lung.-Hilus rechts	83	2	84	1	1		83	1	2,4
12.	Lung.-Hilus links	81	4	79	6	1	5	76	3	4,7
13.	Lunge rechts	84	1	85				84	1	1,2
14.	Lunge links	84	1	85				84	1	1,2
15.	iliakal rechts	85		83	2		2	83		0
16.	iliakal links	82		82				82		0
17.	inguinal rechts	84	1	82	3		3	81	1	1,2
18.	inguinal links	85		83	2		2	83		0
19.	mediastinal	57	28	77	8	7	1	56	21	32,9
20.	Leberhilus	85		85				85		0
21.	Leber	80	5	82	3	2	1	79	3	5,9
22.	Milzhilus	85		85				85		0
23.	Milz	84	1	84	1		1	83	1	2,4
24.	mesenterial	85		85				85		0
25.	aortal	82	3	83	2	2		82	1	3,5
26.	Pleura	80		80				80		0
27.	Pericard	81		81				81		0
28.	Skelett	48	4	51	1		1	47	4	7,7
29.	Knochenmark	3		3				3		0
Summe:		2271	67	2297	41	22	19	2252	45	
Summe Ga-Sz./Ref.-US		2338		2338		2338				
Path. Lokalisationen		29	17	29	16					
Mittelwert		78,3	3,9	79,2	2,6	2	2,11	77,66	3,46	2,87
Standardabweichung		15,7	16,4	6,0	1,7	1,65	1,29	16,32	5,20	6,17
Minimum		3	3	1	1	1	1	3	1	
Maximum		85	85	28	8	4	5	85	21	

Von 2338 Befundpaaren der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung stimmten 2274 richtig-positiv und richtig-negativ überein. 62 Befunde zeigten ein divergierende Ergebnisse der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung. 19 Befunde (0,8%) wurden nur von der Galliumszintigraphie im Sinne einer pathologischen Anreicherung bewertet („falsch-positiv), 45 Befunde (1,8%) nur von der Referenzuntersuchung suspekt befundet („falsch negativ“). Gemessen an der Referenzuntersuchung betrug die Prävalenz 2,66 %.

Im weiteren soll der Frage nachgegangen werden, welche klinische Besonderheiten und Bedeutung den falsch-positiven und falsch-negativen Befunden der Galliumszintigraphie im Hinblick auf eine Remission, einem Rezidiv bzw. einer Persistenz des Tumors oder einer kontrollbedürftigen Situation in den einzelnen Lokalisationen zukamen. Hierzu werden die 64 divergierenden Befunde im folgenden dargestellt.

4.3.2.1 „Falsch-positiv“ Galliumszintigramme je Lokalisation beim Restaging

Die nachfolgende Tabelle 34 zeigt die 19 „falsch-positiven“ Galliumszintigramme mit ihrer jeweiligen Lokalisation, dem Befallsmuster, der klinischen Beurteilung, der Tumorgröße und evtl. den Besonderheiten, die mit den „falsch-positiven“ Befunden im Zusammenhang standen.

Tabelle 34:"Falsche-positive" Galliumszintigramme je Lokalisation und die klinische Bewertung im Restaging .

Lokalisation	Pat.Nr	Befallsmuster		Klin. Beurteilung				TU-Grösse	Besonderheiten
		lokalisiert	disseminiert	Remission	Rezidiv	Kontrollbed	TU persist.		
Hochzerv. re. 1	1a	X				X			Keinerlei sonst. Hinweis auf TU-Aktivität
Hochzerv. re. 2	59	X		X					Zn PE vor 3 Monaten, körperl. US, Anamnese und Labor oB, Zn Bestrahlung des oberen Mantelfeldes
Hochzerv. re. 3	58	X			X				Histolog. gesicherter Befall, Zn PE re. Halsseite (mischzell.Type)
mediastinal 1	51			X					fragl. pos Befund d. Ga-67-Sz.
Lungenhilus li. 1	60			X					CT + Rö-Thorax oB, keine sonst. Tumuraktivitätszeichen (Anamnee, Labor) ,8 Monate später Rezidiv der Leber
Lungenhilus li. 2	14	X			X				CT-Thorax path. Vergrößerung d. Mediastinums
Lungenhilus li. 3	36	X			X				CT Lungenh. neg (dagegen CT Mediast.pos)
Lungenhilus li. 4	45	X				X			CT+MR Lungenhilus neg (dagegen CT Mediast.pos)
Lungenhilus li. 5	60			X					CT + Röntgen-Thrax negativ
Milz 1	24						X		initial CS III mit Milzbefall; Chemotherapie mit 3xCOPP,ABV,IMEP bis 1 Monat vor Restaging
Leber 1	56				X				Klin.US, Sono- u. CT-Abdomen oB; Rezidiv wegen LN axillär bds.;
inguinal re. 1	14				X				CT, klin. US neg.;Ursache der path. Mehranreicherung unklar;Rezidiv wg.Leberbefall;
inguinal re. 2	10			X					wie inguinal li vom 10/88 u.3/89 mäßige Anreicherung ohne tastb. LN;ab 8/90 Diagnose Hüftkopfnekrose
inguinal re. 3	10				X				
inguinal li. 1	10			X					wie inguinal re vom 10/88 u.3/89 mäßige Anreicherung ohne tastb. LN;ab 8/90 Diagnose Hüftkopfnekrose
inguinal li. 2	10				X				
iliakal re. 1	14	X							CT, abd.Sono o.B., unklare Ätiologie der Anreicherung,keine Angaben zum klinischen Status
liakal re. 2	4	X							
Skelett 1	56								Übergang corpus u. manubrium sterni im Skelett-Szintigr. pos

Von den 19 „falsch-positiven“ Galliumszintigrammen traten bei 8 Restaginguntersuchungen (4 Patienten) die Befunde an der Körperoberfläche auf. In 11 Restaginguntersuchungen war das Mediastinum, die inneren Organe Leber und Milz, die iliakale Region re. und das Skelettsystem betroffen (8 Patienten).

Die klinische Bewertung von 17 „falsch positiven“ Galliumszintigramme war wie folgt ausgefallen (bei einem Patienten (Befall 2x iliakal re.) war keine klinische Stellungnahme aus den Akten zu erheben):

Zusammenfassung der klinischen Beurteilung beim Restaging mit „falsch-positiven“ Galliumszintigrammen:

klinischen Beurteilung „Remission“ (6 Restaginguntersuchungen)

- Im weiteren Verlauf trat ein Rezidiv an anderer Stelle auf (Leber) – Lungenhilus li 2x.
- Im der ursprünglich befallenen Lokalisation fand sich nach PE und unmittelbar nach Strahlentherapie noch eine pathologische Anreicherung.
- Fraglich positive Befunde mit diskreter Anreicherung ließen sich mit anderen Untersuchungsverfahren nicht bestätigen und zeigten auch im weiteren Verlauf eine Remission (mediastinal) oder ein entzündliches Geschehen (Hüftkopfnekrosen bds).

mit der klinischen Beurteilung „Rezidives“ (8 Restaginguntersuchungen)

- in 1 Fall kurz vor der Galliumszintigraphie eine PE durchgeführt worden, die den Lymphombefall jedoch bestätigte.
- in 2 Fällen im Mediastinum ein positiver Befund in der CT, NMR und Röntgen Thorax festgestellt worden, wobei die Galliumszintigraphie eine pathologische Mehranreicherung projiziert auf den linken Lungenhilus feststellte.
- in 2 Fällen die positive Galliumszintigraphie durch Hüftkopfnekrosen bds. (inguinal bds.) aufgetreten, ohne daß in dieser Region ein Lymphom nachweisbar war. Das Rezidiv für die Hodgkinkerkrankung entstand durch einen gleichzeitigen Leberbefall.
- in 2 Fällen (Leber und inguinal rechts) pathologische Mehranreicherung festgestellt worden, ohne daß ein Tumornachweis in dieser Lokalisation mit den übrigen Verfahren möglich war. Die Ursache der Mehranreicherung muß als suspekt i.S. des Lymphombefalles gewertet werden. Die Rezidive waren bioptisch gesichert durch einen Befall der Leber (bei pos. Galliumszintigramm inguinal) und axillär bds (bei pos. Galliumszintigramm der Leber).
- in 1 Fall eine pathologische Mehranreicherung in der Galliumszintigraphie im Skelettbereich (Sternum) nachgewiesen worden, ohne eine zusätzliche Angabe über Ausdehnung und Ätiologie. Das Rezidiv ließ sich aus einem Lymphknotenbefall der Axillarregion rechts erklären.

klinischen Beurteilung „kontrollbedürftiger Befunde und Tumorpersistenz“ (3 Restaginguntersuchungen):

- Bei 1 kontrollbedürftigen Befund (hochzervikal/nuchal/submandibulär) bleibt der falsch-positive Befund aufgrund der Unterlagen ätiologisch ungeklärt (Granulom?, weitere Entzündungsherde ?).

- Bei 1 kontrollbedürftigen Befund handelte es sich um die Projektion einer Mehranreicherung auf den linken Lungenhilus bei positivem Befall des Mediastinums (initiale Tumorgröße 6 cm).
- 1 Fall einer Tumorpersistenz ergab sich aus dem positiven Nachweis von mediastinalen Lymphomen, die sowohl mit der Galliumszintigraphie als auch der CT nachweisbar waren. Der dazugehörige „falsch-positiv“ Befund wurde bei der Mehranreicherung der Milzregion festgehalten. [Initial war beim Staging ein Milzbefall mit einem klinischen Stadium III aufgetreten – keine pathologische Mehranreicherung im Galliumszintigramm bei Lymphomnachweis in der CT. Nach der Chemotherapie mit dem Schema COPP, ABV, I-MEP (3 x) fand sich in der Galliumszintigraphie 1 Monat später die suspekte Anreicherung in der Milz. Zum Untersuchungszeitpunkt waren sonographisch und mit der CT des Abdomens keine Lymphome mehr nachweisbar , die Milz war jedoch sonographisch vergrößert.]

Folgende auffällige klinische Besonderheiten der „falsch-positiven“ Galliumszintigramme einzelner Lokalisationen mit der klinischen Beurteilung eines Rezidives, kontrollbedürftigen Befundes oder einer Tumorpersistenz waren:

- (1) Vorausgehende Weichteiltraumatisierung (Probeexzision)
- (2) Benachbart liegende Lymphomherde (evtl. mit asymmetrischem Aktivitätsmuster) führte zur Fehlinterpretation
- (3) Ätiologisch unklare pathologische Mehranreicherungen ohne sonstigen Tumornachweis; Rezidivnomenklatur wurde durch den Befall einer anderen Region hervorgerufen.
- (4) Beginnende Hüftkopfnekrosen bds.

4.3.2.2 „Falsch-negative“ Galliumszintigramme je Lokalisation beim Restaging

Die nachfolgende Tabelle 35 zeigt die Besonderheiten der jeweiligen Lokalisationen und deren Ergebnisse bei den 45 falsch-negativen Galliumszintigrammen des Restagings.

Tabelle 35: „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie je Lokalisation und die klinische Bewertung beim Restaging.

Lokalisation	Pat.Nr	Befallsmuster		Klin. Beurteilung				TU-Grösse	Besonderheiten	
		lokalisiert	disseminiert	Remission	Rezidiv	Kontrollbed.	TU persist.			
Zervikal. re.	1	15	X		X				0,5	
	2	54	X		X					körperliche Untersuchung positiv
	3	13	X					X		
	4	36	X			X			max	CT und klinische Untersuchung pos.
Supra/ infracr. re.	1	54	X		X					klin. Untersuchung. pos.
	2	13	X					X	Max 3cm	Zn. Punktion
	3	15	X		X					fragl. pos. Tastbefund
axillär li.	1	15	X		X				1,0	
mediastinal	1	19			X					initialer Tumor 8cm(CT),in der CT weichteildichtes Gewebe lat. d. Aortenbogens, sonst keine TU-Aktivitätszeichen
	2	59	X				X			Röntgen -Thorax pos. bei initialem TU-Durchmesser von 11cm
	3	59	X				X			CT + Röntgen – Thorax pos., initiale TU-Größe 11cm
	4	59				X			4,0	Rezidiv hochzerv. bds.; CT pos
	5	59	X		X					CT pos., Röntgen – Thorax neg., initiale TU-Größe 11cm
	6	57	X					X	5,0	CT pos „Röntgen – Thorax neg., sehr zögerliche Tumorverkleinerung von 5,5 auf 5cm
	7	56	X		X					CT pos „Röntgen – Thorax neg., initiale TU-Größe 10cm
	8	36	X		X					CT pos „Röntgen – Thorax neg., initiale TU-Größe 10cm
	9	14	X			X			2 (CT)	CT pos.,jedoch Ga-67-Sz. in Projektion auf li. Lungenhilus pos.
	10	14	X			X			3 cm	CT pos. (dorsales Mediastinum)
	11	36	X			X				CT pos.,jedoch Ga-67-Sz. in Projektion auf li. Lungenhilus pos.
	12	45	X				X		2-4	NMR Lymphome 2-4cm i.B. d. Carina
	13	1			X					im CT TU-Durchmesser 4,5cm (initiale TU-Größe 7,5cm)
	14	1			X					im CT TU-Durchmesser 4,5cm (initiale TU-Größe 7,5cm)
	15	1			X					CT pos.
	16	1			X					CT + Röntgen – Thorax pos.

	17	6				X			2,5 x1	CT paravertebral Höhe BWK 11/12
	18	12			X					in der CT fragl. Restlymphome
	19	15a	X				X		5	CT + Röntgen – Thorax pos., nach initiale TU- Durchmesser 6cm Rückgang der Größe (nach 2x COPP+AVB)
	20	27			X					CT residuales Narbengewebe nach initialem TU- Durchmesser 9cm
	21	48			X					CT residuales Narbengewebe nach initialem TU- Durchmesser 10cm vor 12 Monaten
Lunge	re.	1	9		X				X	diffuser Befall, gesichert durch offen Lungenbiopsie
	li.	1	9		X				X	s.o.
Lungenhilus	re.	1	9						X	Befall im Mediastinum (Ga-67 dort pos), in der CT, den Röntgen-Thorax zusätzlicher Befall des li. Lungenhilus
	li.	1	5	X				X		CT + Röntgen – Thorax pos. bei initial großem Mediastinal-TU und Beteiligung des li Lungenhilus (TU-Durchm. 11cm)
		2	59	X				X		Röntgen – Thorax pos., initialem TU-Durchmesser 11cm
		3	9	X					X	gleichzeitig in der CT + im Röntgen – Thorax pos. und Ga-67 im Mediastinum pos
Milz			39	X					X	Hepato-Splenomegalie nach 6 Zyklen COPP; TU-Persistenz im Mediastinum, li Lungenhilus u. paratracheal
Leber		1	14	?	X		X			klin. Untersuchung, Sono d. Abdomens, Leberbiopsie Nachweis des Lymphombefalles
		2	10		X		X			CT-Abdomen+Leberbiopsie pos; Abdomen-Sono+klein. Untersuchung neg.
		3	59	X					X	Hepato-Splenomegalie nach 6 Zyklen COPP; TU-Persistenz im Mediastinum, li Lungenhilus u. paratracheal
paraortal			12	?		X				in der CT fragliche Lymphome
inguinal	re.		13	X?			X			keine weiteren Angaben, da weitere Behandlung auswärts stattfand
Skelett		1	56	X			X			Skelett-Szinti Mehranreicherung im manubrium u.corpus sterni
		2	14				X			unklare Lokalisation der Mehranreicherung
		3	59	X			X			Mehranreicherung an der 6. Rippe rechts
		4	59	X			X			Mehranreicherung dorsolat. 11.Rippe links

Die 45 „falsch-negativen“ Galliumszintigramme betrafen mit 9 Fällen Lymphknotenregionen der Körperoberfläche. Hierbei waren 4 Patienten betroffen. In 36 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen waren die inneren Organe, einschließlich des Mediastinums (21 Fälle) und dem Skelettsystem beteiligt.

Klinischen Verläufe falsch-negativer Galliumszintigramme beim Restaging:

Remissionen:

Eine Remissionen wurden bei 17 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen festgehalten. Davon betrafen 11 Fälle das Mediastinum. Die weiteren 6 Fälle betrafen die Zervikalregion rechts (2), die Supra-/Infraklavikularregion rechts (2), die Axillarregion links (1) und die paraaortale Region (1).

Hierbei boten sich folgende Besonderheiten:

- Zervikalregion, Supra-/infraklavikularregion, Axillarregion:
Tastbefund 0,5-1cm mit fraglich pathologisch vergrößerten Lymphknoten, sonstige bildgebende Verfahren, Anamnese und klinisch-chemisch/hämatologische Laboruntersuchungen ohne pathologische Auffälligkeiten.
- Paraaortale Region:
Initial pathologisches Stadium III mit Befall der linken Halsseite und Milz. Nach Chemotherapie mit COPP, ABVD fragliche Lymphome paraaortal in der CT des Abdomens. Im weiteren Verlauf klinische Remission bis 28 Monate später. Nach weiteren 8 Monaten verstarb der Patient an einer akuten myeloischen Leukämie.
- Mediastinum:
Die initiale Tumorgröße betrug in 10 Fällen 9-11 cm und war im weiteren Verlauf nach Therapie (Chemo- und Strahlentherapie) noch nachweisbar. In einem Fall war in der CT lediglich der V.a. Lymphome gestellt worden (ohne initialen Befall des Mediastinums). Im weiteren Verlauf blieben Remissionen erhalten.

Rezidive:

Rezidive traten bei 13 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen auf.

An der Körperoberfläche waren 2 Regionen (zervikal rechts und inguinal rechts) betroffen. Die bekannte maximale Tumorgröße betrug 2 cm.

An den inneren Organen waren 2x die Leber mit disseminiertem Befall betroffen und 4x das Skelettsystem mit meist ebenfalls körperoberflächennahen Lokalisationen. Aussagen über die Größe des Befalles liegen leider nicht vor.

Im Mediastinum traten 5 „falsch-negative“ Bewertungen auf:

- Eine „falsch-negative“ Bewertung zeigte Restgewebe bei initialer Tumorgröße von 11 cm,
- „falsch-negative“ Befunde zeigten eine pathologische Anreicherung am linken Lungenhilus, ohne daß sich in der CT oder im Röntgen-Thorax hierbei eindeutig pathologische Auffälligkeiten zeigten. Es traten bei der Diagnosestellung Schwierigkeiten bei der exakten räumlichen Zuordnung der Mehranreicherung auf.
- Ein „falsch-negativer“ Befund zeigte eine TU-Größe in der CT von 2,5 x 1 cm.

Kontrollbedürftiger Befund:

Kontrollbedürftige Befunde traten in 6 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen auf. In 4 Fällen war das Mediastinum und in 2 Fällen der linke Lungenhilus betroffen.

Hierbei fanden sich bei den bildgebenden Verfahren noch nachweisbare relevante tumorverdächtige Raumforderungen im Mediastinum und dem Lungenhilus mit

teilweise nur geringfügigem Rückgang der Tumorgröße im Verlauf. Im weiteren war jedoch bei diesen Patienten eine klinische Remission aufgetreten.

Tumorpersistenz:

Tumorpersistenz trat bei 9 „falsch-negativen“ Galliumszintigrammen auf. Davon waren

- 2 Befunde körperoberflächennah (zervikal rechts und supra-/infraklavikulär rechts) mit einer maximalen Lymphknotengröße von 2 cm , wobei in einem Fall vorher eine Punktion stattgefunden hatte.
- 1 Befund das Mediastinum betreffend mit einem maximalen Tumor - Durchmesser von 5 cm und im Verlauf sehr zögerlicher Rückbildung.
- in 2 Fällen ein diffuser Befall beider Lungen aufgetreten.
- in 2 Fällen im Lungenhilus bds. keine sicheren Anreicherungen bei fortbestehenden Auffälligkeiten in der Röntgenaufnahme des Thorax und normaler CT. Die Tumorpersistenz erklärte sich aus einem mediastinalen Befall mit positiver CT, Röntgen - Thorax und Galliumszintigraphie.
- 1 Fall mit Hepatomegalie und Splenomegalie. Nach 6 Zyklen COPP waren die Organvergrößerungen nicht eindeutig tumorbedingt zu entscheiden. Die Diagnose „Tumorpersistenz“ ergab sich aus dem persistierenden Mediastinaltumor.

Zusammenfassung der „falsch-negativen“ Galliumszintigramme je Lokalisation beim Restaging

klinische Bewertung „Remission“:

Die pathologischen Befunde der Referenzuntersuchung waren aufgrund der Größe und fehlender sonstiger Hinweise auf Lymphome nicht sicher pathologisch einzustufen. Das negative Galliumszintigramm unterstützte die klinische Beurteilung einer Remission.

- Im Mediastinum waren bei 10 von 11 Befunden initial beim Staging maximale Tumor-Durchmesser von 9-11cm festgestellt worden, wobei sich im weiteren Verlauf die fehlende Anreicherung in der Galliumszintigraphie als ein früher Indikator für die klinische Remission trotz nachweisbar vermehrter Gewebemassen in der Referenzuntersuchung interpretieren ließ.

klinische Bewertung „Rezidiv, kontrollbedürftiger Befund, Tumorpersistenz“:

- Disseminierter Befall der Leber und Lunge war mit der Galliumszintigraphie nicht nachweisbar.
- Lymphknotengröße an der Körperoberfläche unter 2 cm und dem Mediastinum unter 2,5 cm waren nicht nachweisbar.
- Lokaler Befall der Rippen und des Sternums waren ebenfalls nicht nachweisbar, wobei beim Sternum gleichzeitig ein Befall des Mediastinums vorlag.
- Eine exakte Zuordnung des Befalles durch die Galliumszintigraphie zum Mediastinum oder Lungenhilus bei gleichzeitigem Befall der Nachbarregion bereitete Schwierigkeiten.
- Der Rückgang der pathologischen Speicherung in der Galliumszintigraphie konnte trotz unveränderter residualer pathologischer Gewebsstrukturen als positiver Indikator für das Ansprechen der Therapie beobachtet werden.

4.4 Galliumszintigraphie nach Behandlung und weiterer klinischer Verlauf

Von 50 Patienten beim Staging waren bei 29 Patienten Galliumszintigramme unmittelbar nach Abschluß der Therapie durchgeführt worden.

In die Auswertung wurden nur diejenigen Verläufe einbezogen, die mindestens einen positiven Befund der Galliumszintigraphie beim Staging zeigten und bei denen mindestens eine weitere Galliumszintigraphie nach Beendigung der Therapie durchgeführt wurde.

Bei 9 Patienten war die Kontroll-Galliumszintigraphie positiv. Die positiven Galliumszintigramme bestätigten die Tumorpersistenz nach der Therapie. (Im Stadium I und II traf dies 4 Patienten, im Stadium III und IV waren es 5 Patienten).

Die weiteren Verläufe waren nur in 5 Fällen zu erfassen (siehe Tabelle 36). Davon waren 4 Patienten von Lymphomen erneut oder weiterhin befallen und ein Patient entwickelte unter der weiteren Therapie eine Remission.

Tabelle 36: Positive Galliumszintigramme (Ga) nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf.

Geschlecht/ Alter	klin./path. Stadium	1. Ga-Sz nach Therapie in Monaten nach Diagnose- stellung (Ga +/- n.d.)	Beobachtungs- dauer ab Diagnosestellung in Monaten (Ga +/-n.d.)	klinischer Verlauf
m/28	IA/IA	6(+)	14(+)	AWD
m/28	IVBE	6(+)	15(-)	AWD
m/18	IIA	4(+)	45(+)	AWD
m/65	IIIB	10(+)	19(n.d.)	ANED
m/43	IA/IA	13(+)	17(+)	AWD

ANED = alive with no evidence of disease (Remission)

AWD = alive with disease (Rezidiv, Tumor persistierend, kontrollbedürftiger Befund / Teilemission)

Ga + / - / n. d. = Galliumszintigramm positiv/ negativ/ nicht durchgeführt

Bei 20 Patienten war die Kontroll-Galliumszintigraphie negativ und konnten im weiteren Verlauf beobachtet werden. Diese boten die in der Tabelle 37 genannten Verteilungen der klinischen Stadien, Rezidive und Remissionen und wurden mit dem weiteren Beobachtungszeitraum aufgelistet.

Tabelle 37: Negative Galliumszintigraphie nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf:

Pat./ Nr.	Geschlecht/ Alter	klin./path. Stadium	1. Ga-Sz nach Diagnose- stellung und Therapie in Mo (Ga +/- n.d.)	Beobachtungs- dauer nach Diagnose in Mo. (Ga +/-n.d.)	klinischer Verlauf
1	m/31	IV BE/ IV BE	9 (-)	20 (-)	ANED
2	w/20	IV BE	8 (-)	28 (-)	ANED
3	w/30	II A/III A	8 (-)	67 (n.d.)	ANED
4	w/23	II B/II B	16 (-)	45 (+)	AWD
5	m/31	I A/I A	4 (-)	14 (+)	AWD
6	m/36	I A/III A	9 (-)	37 (-)	ANED
7	m/20	II A/III SA	7 (-)	27 (n.d.)	ANED
8	m/17	II B/ -	4 (-)	10 (n.d.)	ANED
9	m/23	III B/ -	12 (-)	28 (-)	ANED
10	w/19	II AE/ -	5 (-)	12 (-)	ANED
11	m/39	I A/II A	6 (-)	47 (-)	ANED
12	m/24	I A/III A	3 (-)	7 (-)	ANED
13	m/33	I A/III A	6 (-)	14 (-)	ANED
14	m/62	I A/I A	8 (-)	22 (-)	ANED
15	m/50	IV B/ -	5 (-)	9 (-)	ANED
16	m/28	II A/III A	12 (-)	28 (n.d.)	ANED
17	w/49	I A/III A	5 (-)	14 (n.d.)	ANED
18	m/28	IV B/ -	13 (-)	17 (+)	AWD
19	m/30	IV A/ -	17 (-)	24 (+)	AWD
20	m/31	IV B/ -	12 (-)	124 (+)	AWD

ANED = alive with no evidence of disease (Remission)

AWD = alive with disease (Rezidiv, Tumor persistierend, kontrollbedürftiger Befund / Teilemission)

Ga + / - / n. d. = Galliumszintigramm positiv/ negativ/ nicht durchgeführt

7 Patienten befanden sich im klinischen/pathologischen Stadium I und II, 13 Patienten in II und IV. Im weiteren Verlauf blieben 15 Patienten in einer klinischen Remission.

4.4.1 Rezidivfreie Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier für positive und negative Galliumszintigramme nach Therapie

Um die Wertigkeit der Galliumszintigraphie für den weiteren klinischen Verlauf erfassen zu können, wurden von den 20 Patienten aus der Tabelle 37 negativer Galliumszintigraphie nach Therapie und den 5 Patienten der Tabelle 36 mit positiver Galliumszintigraphie nach Beendigung der Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie oder kombiniert) die Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier erstellt. Erfasst wurde die gesamte Beobachtungsdauer und/oder bis ein Rezidiv gesichert war.

Das Ergebnis der Überlebenszeitkurve war wegen der geringen Anzahl der positiven Galliumszintigramme nach Therapie im Logrank-Test nicht signifikant.

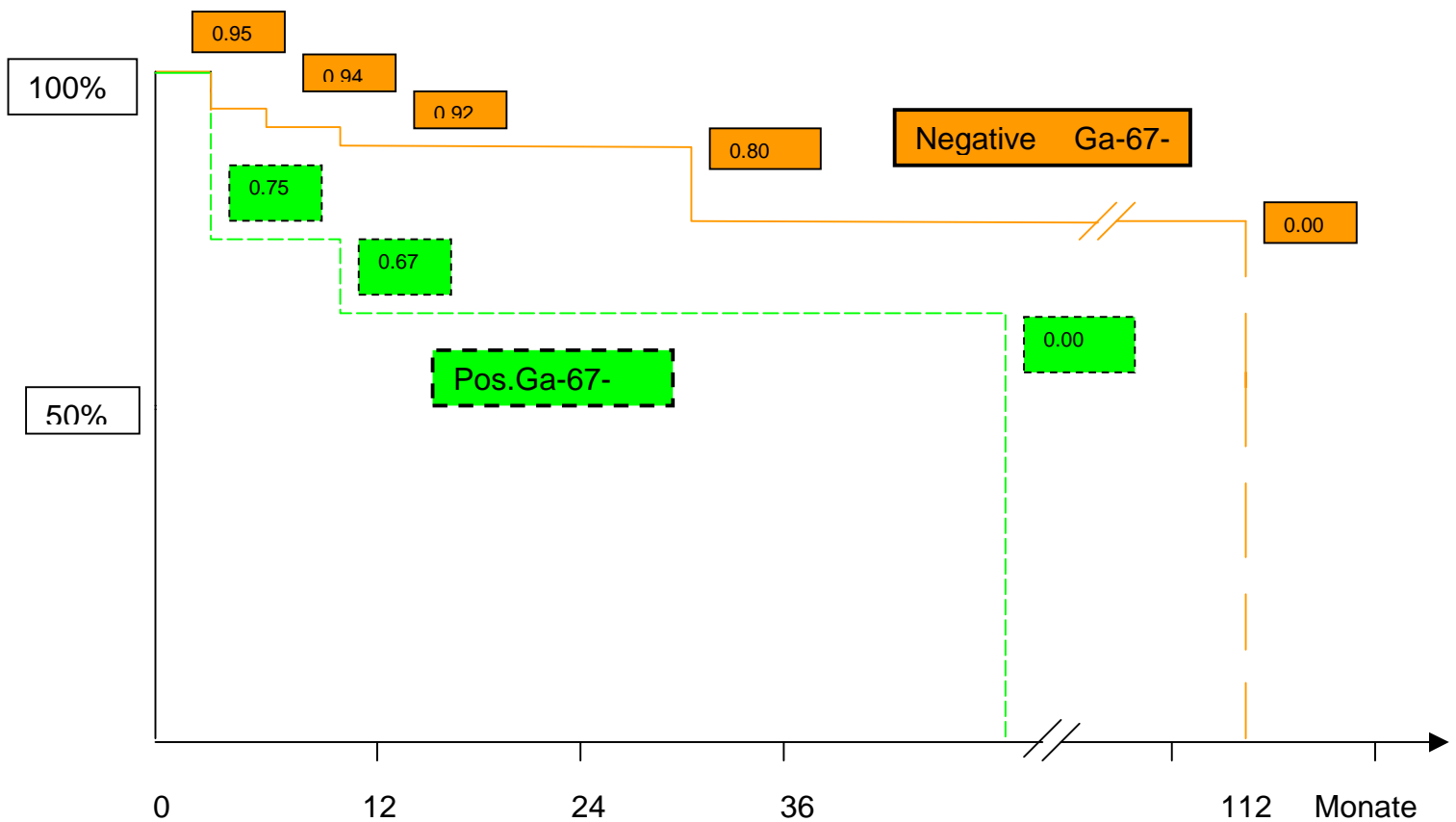


Abbildung 8: Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier bei positiven und negativen Galliumszintigrammen nach Therapie

4.4.2 Negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie für den weiteren klinischen Verlauf

Die Bedeutung der negativen Galliumszintigraphie nach Abschluß der Therapie für den weiteren klinischen Verlauf legt die nachfolgende Tabelle 38 dar. Sie zeigt die weiteren klinischen Verläufe der negativen Galliumszintigraphie nach Therapieabschluß getrennt für die klinischen Stadien I und II sowie III und IV.

Tabelle 38: Negative Galliumszintigramme nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf (= negativer Vorhersagewert):

Klin. Stadium	Anzahl d. Pat. (%)	Weiterer klin. Verlauf	Anzahl Pat. (%)	Negativer Vorhersagewert	Durchschnitt. Beobachtungszeit in Monaten
I + II	6 (29%)	Rezidiv Remission	2 (10 %) 4 (19 %)	67%	26,1
III + IV	14 (71 %)	Rezidiv Remission	4 (19 %) 10 (52 %)	73%	35,2
Gesamt	20 (100)		20 (100)	Ø = 71%	30,65

Bei negativem Galliumszintigramm im Anschluß an die Therapie war mit einer Wahrscheinlichkeit von 71% im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 30,65 Monaten eine Remission eingetreten (negativer Vorhersagewert). Im Stadium I und II war die Wahrscheinlichkeit einer Remission geringer (67%) als in den Stadien III und IV (73%). Im Stadium I und II war dabei die durchschnittliche Beobachtungszeit ca 9 Monate kürzer als im Stadium III und IV (26,1 gegenüber 35,2 Monaten). Nur 6 Patienten mit dem Stadium I und II (29%) gegenüber 14 Patienten mit dem Stadium III und IV (71%) konnten für die Auswertung herangezogen werden.

Demgegenüber war wie aus Tabelle 36 zu entnehmen ist bei positivem Galliumszintigramm nach Therapie bei 4 von 5 Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv aufgetreten. Daraus errechnet sich ein negativer Vorhersagewert von 25%, d.h. bei positivem Galliumszintigramm waren im weiteren Verlauf nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% eine Remission zu beobachten.

5 Diskussion

In einer retrospektiven Auswertung der Befunde der Galliumszintigraphie bei Patienten mit Morbus Hodgkin im Klinikum rechts der Isar wurde untersucht, welche Aussagekraft sowohl beim Staging als auch beim Restaging der Galliumszintigraphie zukam. Die Auswertung erfolgte zusätzlich getrennt für 29 verschiedene Lokalisationen. Die Ergebnisse der Galliumszintigraphie wurden mit einer variablen Anzahl von Referenzuntersuchungen verglichen, wobei auch deren Ergebnisse im Rahmen ausführlicher Falldarstellungen auf ihre klinische Wertigkeit in der Verlaufsdiagnostik untersucht wurden. Abschließend wurde dargelegt, welche prospektive Bedeutung einem negativen und positiven Ergebnis der Galliumszintigraphie nach Therapie zukam.

5.1 Datenerhebung/Kollektiv/Untersuchungstechnik der Galliumszintigraphie

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Liste und verfügbaren Akten von den Patienten, die in die BMFT-Studie zu Morbus Hodgkin beim Erwachsenen in die Studienprotokolle HD 1-3 und HD 4-6 von 1982 an aufgenommen worden waren. Damit war die Sicherung der Diagnosen durch eine Biopsie und eine Referenzpathologie gewährleistet. Eine aus wissenschaftlichen Gründen wünschenswerte Untersuchung von Gefriermaterial war jedoch nicht sicher gewährleistet, obwohl es zur Abgrenzung von T-Zell-Lymphomen notwendig wäre. Neben den in die Studie aufgenommenen Patienten wurden auch 2 Patienten, die vor 1982 behandelt worden waren und in einer gesonderten Liste geführt wurden, mit erfasst.

Voraussetzung, um in die Untersuchung aufgenommen zu werden, war, daß mindestens eine Galliumszintigraphie beim Staging oder Restaging durchgeführt wurde. Da die Galliumszintigraphie nicht zu den in der Hodgkin-Studie und beim Morbus Hodgkin obligat geforderten Untersuchungen gehörte, wurde sowohl beim Staging als auch beim Restaging die Galliumszintigraphie nicht einheitlich durchgeführt. Auch gab es hierzu keine einheitliche Leitlinie, die zwischen den Kliniken für Nuklearmedizin und Hämatologie/Onkologie festgelegt waren. Prinzipiell als sinnvoll, deshalb häufiger durchgeführt, galt in der klinischen Routine die Erfassung des Speicherverhaltens von großen Lymphomen (Bulky disease) und residualen Tumorgewebe nach Therapie, besonders im Mediastinum.

Das Patientenkollektiv zeigte einen Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt (34 %) und entsprach damit der Häufigkeit, wie sie in der Literatur angegeben ist (Goldschmidt, 1997). Ein zweiter Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt war nicht zu beobachten (30 - 40 Jahre 24 %, 40 - 50 Jahre 22 %, 50 - 60 Jahre 10 %). Dieser ist jedoch nur in bezug auf die Gesamtpopulation der Altersgruppe darzustellen. Bei der Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten beim Staging fand sich ein Überwiegen der Männer im Verhältnis 4:3. Dies entspricht annähernd den bekannten Verhältniszahlen. Die Häufigkeit der histologischen Typen entspricht mit der absteigenden Rangfolge nodulär sklerosierende Form - Mischtyp - lymphozytenreiche Form - der in der Literatur angegebenen Häufung.

Aufgrund der vorliegenden Verteilung des Alters, des Geschlechtes und der histologischen Typen kann beim dargestellten Patientenkollektiv von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden.

Die gerätetechnische Ausstattung hatte sich innerhalb des Zeitraums von 1977 - 1992, in dem Galliumszintigramme für diese Untersuchung ausgewertet wurden, dem weiteren technischen Entwicklungsstand angepaßt. Es konnten zwei Energiespektren mit der entsprechenden Fensterbreite mit dem Scanner und ab 1989 mit der Ganzkörperkamera erfaßt werden. SPECT-Aufnahmen kamen nicht zur Auswertung.

Die applizierte Strahlendosis von 3 mCi liegt am unteren Ende der empfohlenen Dosisbereiche von 3 - 5 mCi. Jedoch wird der Gewinn durch die hochdosierte Gabe von Gallium 67 im Bereich von 7 - 10 mCi kontrovers bewertet (Anderson 1983 und Hagemeister 1990). Die SPECT-Galliumszintigramme bieten nach Tumeh et al (1987) und Front (1995) insbesondere eine verbesserte Sensitivität der SPECT (85 - 92 %) gegenüber der planaren Technik (78 - 84 %) jeweils vor und nach Behandlung. Die bereits hohe Spezifität der planaren Technik konnte durch die SPECT jedoch nur unwesentlich verbessert werden (planar 96 - 97 % und SPECT 98 - 99 %).

Die exakte Zuordnung einer pathologischen Anreicherung zu einer anatomischen Region kann mit planarer Aufnahmetechnik erschwert sein, wodurch die Sensitivität für einzelne Lokalisationen niedriger wird, was in dieser Untersuchung besonders bei der Auswertung der einzelnen Lokalisationen (siehe unten) deutlich wurde.

5.2 Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchungen:

Zu Beginn der Untersuchung wurden alle 135 Galliumszintigraphien den Ergebnissen der Referenzuntersuchung gegenübergestellt und daraus die Sensitivität, Spezifität und die positive und negative Korrektheit ermittelt. Für das Staging und Restaging ergaben sich daraus spezielle klinische Fragestellungen:

5.2.1 Sensitivität, Spezifität, positive und negative Korrektheit der Galliumszintigraphie beim Staging und Restaging:

Als Gütekriterium für ein Untersuchungsverfahren zeigten die 135 Galliumszintigraphien eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 91 %. Der positive Vorhersagewert betrug 92 %, der negative Vorhersagewert war 73 %.

Außer bei Hagemeister (1990) wurden in der Literatur sowohl Patienten mit Hodgkin- als auch mit Non Hodgkin-Lymphomen bei den Auswertungen der Galliumszintigraphien einbezogen. Je nach Studiendesign wurde eine Sensitivität von durchschnittlich 64 - 96 % und eine Spezifität von 89 - 100 % angegeben. Lediglich in einer Vergleichsuntersuchung von Galliumszintigrammen mit ^{99m}Tc-MIBI, die Ziegler (1995) durchführte, fällt eine sehr niedrige Spezifität von 44 % auf. Die negativen Vorhersagewerte bewegten sich von durchschnittlich 68 - 100 %, die positiven Vorhersagewerte (positive Korrektheit) betrug 62 - 82 %.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in der Literatur erhältlichen Angaben über die Gütekriterien der Galliumszintigraphie.

Tabelle 39 Testgütekriterien der Galliumszintigraphie in der Literatur.

Autor	Datum Erscheinung	Anzahl Patienten(P) Gallium-Sz.(G)	Testgütekriterien				Bemerkungen
			Sensitivität	Spezifität	Pos. Vorhersagewert	Neg. Vorhersagewert	
Hagemeister FB, et al	1990	P 195 G 240	64% low dose 57% high-dose 64%	98% low dose 70% high-dose 98%	73% Restaging 10-87% Staging 97%	62% Restaging 41-75% Staging 72%	Vergleich der Gallium-Szintigraphie mit hoher und niedriger Strahlendosis
Front Dov, et al	1990	P 77 (38HD/37NHD)	Planar 78-84% SPECT 85-92%	Planar 96-97% SPECT 98-99%	Planar 97%* SPECT 98%*	Planar 73%* SPECT 82%*	Vergleich planarer Galliumszintigr. und Ga-SPECT (* pos. und neg. Korrektheit nachträglich errechnet)
Anderson KC, et al	1983	P 169 (HD+NHD)	97%	100%	100%		Vergleich 3-5 und 7-10 mCi bei planarer Galliumsz.
Tumeh SS, et al	1987	P 40 (33HD/7NHD) G 54	Planar 66% SPECT 96%	Planar 66% SPECT 100%			Vergleich planare Galliumsz. u. Ga-SPECT
Larcos G, et al	1994	P 46 (13HD/33NHD)	80% (HD) 59% (NHD)	96% (HD) 98% (NHD)			Planare Galliumsz. mit 7 mCi von 2 Untersuchern befundet, in 7% resultierte Modifizierung des Behandlungsplanes
Ziegels P, et al	1995	P 58 (HD+NHD)	68% (residual masses 44%)	44% (residual masses 80%)	68%	44%	Vergleich v. 99Tc MIBI u. 67-Ga-Citrat (23 residual masses)
Front Dov, et al	1993	P 68 (HD+NHD) Remission 36 Rezidiv 32	95%	89%			Bei 12 Galliumsz. (10 Pat.) wurden path.Befunde nur von der Galliumsz. entdeckt (durchschnittl. 6,8 Monate bevor andere Untersuchungstechniken pos. Wurden)

Die in der vorliegenden Untersuchung niedrigen Ergebnisse der Sensitivität und des negativen Vorhersagewertes entstanden durch den hohen Anteil „falsch-negativer“-Werte der Galliumszintigraphie, die einer genaueren Betrachtung bei der Darstellung der Ergebnisse unterzogen wurde. Insbesondere bei der Gegenüberstellung der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging galt es die klinische Beurteilung bei der Bewertung der falsch-negativen Galliumszintigraphie-Befunde mit einzubeziehen. Aus diesem Grund erfolgte eine getrennte Auswertung der Ergebnisse für das Staging und Restaging.

5.2.2 Galliumszintigraphie und Staging

Da die Diagnose bereits durch histologische Untersuchungen bekannt war, stellte sich für die Galliumszintigraphie beim Staging die Frage, ob

- die Lymphome Gallium-67-Citrat speichern und damit dieses Untersuchungsverfahren für weitere Verlaufskontrollen geeignet war. In den Falldarstellungen der „falsch-negativen“ Ergebnisse der Galliumszintigraphie wurden deshalb die Größe der Lymphome, die Lokalisation, die Ausbreitungsart (lokal oder diffus) sowie der histologische Typ aufgeführt.
- in der Ganzkörperuntersuchung durch die Galliumszintigraphie weitere pathologische Herde aufgedeckt wurden und in der retrospektiven Auswertung diese Ergebnisse eine Stadieneinteilung veränderten. Hierzu werden die Stadieneinteilungen durch die Referenzuntersuchungen mit den hypothetischen durch die Galliumszintigraphie hinzugekommenen pathologischen Ergebnissen („CSg“) verglichen.

Bei 50 Patienten, die beim Staging eine Galliumszintigraphie erhielten, zeigten 6 Patienten keine Anreicherung, da die kritischen Lymphome im klinischen Stadium I bereits bei der Biopsie entnommen wurden. Bei 3 Patienten waren diskrepante Befunde aufgetreten, wobei sich in allen 3 Fällen trotz positiven Tumornachweis in der Referenzuntersuchung keine Anreicherung zeigte. Daraus resultierte eine Sensitivität von 93 % und ein negativer Vorhersagewert von 67 %. Wegen der geringen Anteile der negativen Befunde sowohl in der Referenzuntersuchung als auch in der Galliumszintigraphie lag der negative Vorhersagewert noch unter dem Wert der Gesamtauswertung beim Staging und Restaging (73 %).

Wegen fehlender „falsch-positiver“ Galliumszintigraphie-Befunde war die Spezifität und der positive Vorhersagewert jeweils 100 %. Hierbei wurden die Ergebnisse aller Lokalisationen der Referenzuntersuchung und der Galliumszintigraphie berücksichtigt. (Weiter unten wird dies getrennt für die einzelnen Lokalisationen dargestellt werden.)

Die 3 Falldarstellungen der „falsch-negativen“ Befunde im Galliumszintigramm beim Staging wiesen folgende Besonderheiten auf:

- 2 mediastinale Lymphknoten mit einem max. Durchmesser von 3 und 4 cm waren nicht dargestellt worden. Die Histologie zeigte einen mischzelligen Typ (max. Durchmesser 4 cm, Lokalisation im anterioren Mediastinum) und einen nodulär sklerosierenden Typ (max. Durchmesser 3 cm, Lokalisation im anterioren Mediastinum, Röntgen Thoraxaufnahme unauffällig).

- Ein histologisch gesicherter Befall der Milz und des Leberhilus war nicht mit der Galliumszintigraphie erfasst worden.
- Bei einem Patienten mit initial mediastinalem Tumor und einem maximalen Durchmesser von 3 cm war kein Nachweis mit der Galliumszintigraphie gelungen. Offen bleibt ob dies eine Frage der Lokalisation im vorderen, mittleren oder hinterem Mediastinum war. Da im weiteren kein positiver Nachweis von Lymphomen an gleicher oder an anderen Stellen gelang, bleibt ebenfalls offen, ob dieses Lymphom gallium speichernd ist.

Besonders im (vorderen) Mediastinum ist jedoch nach Beckermann (1984) die Sensitivität 80 % und die Spezifität 96 % sehr hoch.

Für abdominelle und im Beckenbereich gelegene Lymphome wird eine eher niedrigere Sensitivität für Milz (52 %) und Leber (38 %) und insgesamt von 60 % im Abdomen-Beckenbereich angegeben. (Diese Thematik wird ausführlich noch im Rahmen der Einzelauswertungen der Lokalisationen dargestellt werden. Dabei wird ebenfalls zu zeigen sein, wie sich die Einzelauswertungen der Galliumszintigraphie in den Lokalisationen auf die Zuordnung zum klinischen Stadium auswirkte.)

5.2.3 Galliumszintigraphie und Restaging

Beim Restaging wurden für die klinische Bewertung 4 Verlaufsformen festgelegt. Diese waren in der Hodgkin-Studie festgelegt und unterschieden zwischen Remission, kontrollbedürftigem Befund, Tumorpersistenz und Rezidiv.

In die klinischen Bewertungen flossen das Beschwerdebild des Patienten (Allgemeinsymptome und B-Symptomatik), die Laboruntersuchungen, die kritische Beurteilung der körperlichen Untersuchungen, sowie die bildgebenden Verfahren ein (z.B. Ausmaß der Größenveränderung von verbleibenden residualen Gewebsvermehrungen oder Echogenität beim Ultraschallbefund). Damit wurden eine Vielzahl von Kriterien berücksichtigt, wobei die Vergleichbarkeit und Sicherheit bei der Bewertung durch die Vorgaben des Studienprotokolls der Hodgkin-Studie HD 1-3 und 4-5 entstand, die im Methodenteil dargelegt wurde. Die klinische Erfahrung des Untersuchers trägt dabei wesentlich zur Sicherheit der Gesamteinschätzung des Verlaufes bei, weshalb in der Hämatologischen und Onkologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar die Regelung bestand, daß die klinische Bewertung durch einen Oberarzt der Klinik zu erfolgen hatte.

Die Galliumszintigraphie zeigte beim Restaging einen auffallend hohen Anteil von „falsch-negativen“ Ergebnissen (16 Fälle). Daraus resultierte eine niedrige Sensitivität von 52 % und ein negativer Vorhersagewert (Korrektheit) von 74 %. Wie aus der Tabelle 13 zu ersehen ist, war in 9 Fällen die falsch-negative Galliumszintigraphie mit einer klinischen Remission vergesellschaftet. Weitere 3 Befunde zeigten entsprechend dem Protokoll der Hodgkin-Studie HD 1-3 und HD 4-6 einen kontrollbedürftigen Befund. Lediglich 4 Befunde (25 %) zeigten bei den „falsch-negativen“ Befunden der Galliumszintigraphie eine Tumorpersistenz oder Rezidiv, d.h. nur in 25 % bestand also eine Übereinstimmung der Referenzuntersuchung mit der klinischen Beurteilung, die aber für die Bewertung der

Galliumszintigraphie zur Berechnung der Sensitivität und negativen Korrektheit der Galliumszintigraphie herangezogen wurde. Somit muß von einer deutlich höheren Übereinstimmung der Galliumszintigraphie mit der tatsächlichen Situation des Patienten, nämlich eines Tumorrückganges bei negativem Galliumszintigramm beim Restaging ausgegangen werden.

Analog wurde bei der Berechnung der Spezifität und positiven Korrektheit für die Bewertung der dazu notwendigen „falsch-positiven“ Galliumszintigraphien die klinische Beurteilung berücksichtigt. Dabei zeigten 4 „falsch-positiv“ Befunde eine klinische Remission und 1 „falsch-positiver“ Befund einen kontrollbedürftigen Befund, d.h. kein sicherer Tumornachweis sondern ein nach Bewertung aller Befunde (einschließlich der Galliumszintigraphie!) erschien eine engmaschige Kontrolle angezeigt.

Beim Restaging lag die aus der Referenzuntersuchung errechnete Spezifität bei 90 %, der positive Vorhersagewert bei 78 %. Das falsch-positive Ergebnis der Galliumszintigraphie hätte in der Gesamtbewertung der Referenzuntersuchung eine Abnahme der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes nach sich gezogen.

- Um die Möglichkeiten und Grenzen in der Aussagekraft der Galliumszintigraphie darstellen zu können, wurden die sehr ausführlichen Falldarstellungen der „falsch-negativen“ und „falsch-positiven“ Galliumszintigraphien beim Restaging getrennt für die 4 klinischen Bewertungen zusammengestellt. In diese wurden folgende Kenngrößen einbezogen:
-
- Initiales klinisches und pathologisches Stadium
- Initiales Anreicherungsmuster bei der Galliumszintigraphie
- Histologischer Typ
- Zeitspanne des Restaging nach Diagnosestellung (Staging)
- Durchgeführte Therapie
- Befunde der Referenzuntersuchungen mit Größe der pathologischen Gewebevermehrung (ggf. mit Verlaufsbeurteilung)
- Betroffene Lokalisation
- Ggf. zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen (z.B. Biopsie, etc.)
- Weitere wichtige Befunde, z.B. Labor oder negative Anamnese
- Späterer klinischer Verlauf (soweit verfügbar)

Zusammenfassend ergaben sich daraus folgende Konsequenzen:

5.2.3.1 „Falsch-negative“ Gallium 67-Citrat-Szintigramme beim Restaging

5.2.3.1.1 Remission

Die „falsch-negativen“ Szintigramme mit Gallium-67-Citrat mit der klinischen Bewertung einer Remission boten die in Tabelle 15 zusammengefaßten Konstellation:

- Die fehlende pathologische Anreicherung im Szintigramm mit Gallium 67-Citrat war verbunden mit Abwesenheit von Tumoraktivitätszeichen bei den Allgemeinsymptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und den Laboruntersuchungen (BKS; Blutbild, Differentialblutbild, Elektrophorese).

- In allen Fällen bereiteten die technischen Untersuchungsergebnisse mit weiterhin nachweisbaren Gewebsvermehrungen in der CT mediastinal, palpatorisch an der rechten Halsseite und multilokulär Unsicherheiten bei der Beurteilung der Dignität der Befunde.
- Die negativen Szintigramme mit Gallium 67-Citrat haben trotz suspekter Befunde mediastinal und abdominell in der CT und der rechten Halsseite bei der Palpation die klinische Bewertung einer Remission unterstützt und bekräftigt.

5.2.3.1.2 Kontrollbedürftiger Befund

Die „falsch-negativen“ Szintigramme mit Gallium-67-Citrat mit der klinischen Bewertung eines kontrollbedürftigen Befundes wiesen in den weiteren bildgebenden Verfahren noch pathologische Gewebsansammlungen mediastinal, am linken Lungenhilus, an der Trachea oder paraaortal auf. Da im Verlauf keine ausreichende Tumorregression, bzw. noch paraaortale Lymphknoten (in normaler Größe) gefunden wurden, wurde trotz der negativen Galliumszintigraphie keine Remission diagnostiziert. Der weitere Verlauf zeigte, daß ohne zusätzliche Therapie die vorhergehende Behandlung ausreichte und eine klinische Remission eintrat.

- Die negative Galliumszintigraphie war bei anfänglicher pathologischer Anreicherung als Indikator für den Rückgang von Tumorzellen zu bewerten, auch in den Fällen von pathologischen Gewebsansammlungen in der CT.

5.2.3.1.3 Tumorpersistenz

Die „falsch-negativen“ Szintigramme mit Gallium-67-Citrat mit der klinischen Bewertung Tumorpersistenz zeigten ebenso wie bei den kontrollbedürftigen Befunden in 2 Fällen von ungenügender Größenabnahme des Tumors (mediastinal und linker Lungenhilus) und in einem Fall als diffuser Befall der Lunge und Pleura. Die Szintigraphie mit Gallium-67-Citrat zeigte in den Fällen mit soliden Gewebsvermehrungen, die sich in den übrigen bildgebenden Verfahren darstellten, durch die Abnahme der pathologischen Anreicherung die günstige Entwicklung der Erkrankung an: Die zusätzlichen Befunde (Labor, vegetative Symptome) oder der weitere klinische Verlauf zeigten einen Rückgang der Erkrankung an.

Ein Fall mit diffusem Befall von Lunge und Pleura entging der Galliumszintigraphie ebenso wie ein Falle eines Rezidives im Bereich der Leber, wobei hier das Befallsmuster (lokal (solide) oder diffus) nicht bekannt ist.

5.2.3.2 „Falsch-positive“ Gallium 67-Citrat-Szintigramme beim Restaging

Die Konstellation einer pathologischen Mehranreicherung ohne sonstigen Hinweis auf Lymphome in der bildgebenden Diagnostik oder den Laboruntersuchungen wie in der klinischen Symptomatologie führte zur klinischen Beurteilung einer Remission bei 3 Patienten und 4 „falsch-positiven“ Galliumszintigrammen.

- Im 1. Fall zeigten die beidseitigen inguinalen Mehranreicherungen frühzeitig den Beginn von Hüftkopfnekrosen nach Strahlentherapie an.
- Beim 2. Fall war die Mehranreicherung im Mediastinum diskret ausgefallen ohne sonstige verdächtige klinische, laborchemische und bildgebenden Hinweise.
- Der 3. Fall mit in kurzen Abständen durchgeführten Galliumszintigrammen zeigte jeweils am Lungenhilus links Mehranreicherungen. 10 Monate darauf war ein Hodgkin-Lymphombefall der Leber, jedoch nicht am Lungenhilus festgestellt

worden. Die Mehranreicherung am linken Lungenhilus bleibt ätiologisch deshalb ungeklärt.

Wertigkeit der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging für die klinische Beurteilung

Wird das Ergebnis der Galliumszintigraphie oder der Referenzuntersuchung der klinischen Bewertung, Remission auf der einen Seite oder Rezidiv, Tumorpersistenz und kontrollbedürftigen Befund auf der anderen Seite zugeordnet, so zeigt sich folgende Verteilung übereinstimmender oder divergierender Befunde:

		Galliumszintigraphie	
		Positiv	Negativ
Klinische Beurteilung	Kontrollbed. Persistierend Rezidiv	18	7
	Klinische Remission	5	55

n = 85

Abbildung 9: Galliumszintigraphie und klinische Beurteilung

Die Berechnung des Signifikanzniveaus war wegen der geringen Zahl der diskrepanten Befunde nicht möglich.

		Referenzuntersuchung	
		Positiv	Negativ
Klinische Beurteilung	Kontrollbed. Persistierend Rezidiv	24	1
	Klinische Remission	10	50

n = 85
p=0.008

Abbildung 10: Referenzuntersuchung und klinische Bewertung

In der nachfolgenden Tabelle werden die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für die klinische Beurteilung durch die Galliumszintigraphie und die Referenzuntersuchung gegenübergestellt.

Tabelle 40: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung für die klinische Beurteilung.

Test	Sensitivität	Neg.Vorhersage-Wert	Spezifität	Pos.Vorhersage-Wert
Ga-67-Szintigr.	72%	89%	92%	78%
Referenzuntersuchung	96%	98%	83%	71%
Ga-67-Szintigr. + Referenzunters.	96%	98%	92%	83%

Für die Galliumszintigraphie gilt eine hohe Spezifität und ein hoher positiver Vorhersagewert, was aus einer niedrigen Zahl von „falsch-positiven“ Befunden resultiert. Die Referenzuntersuchung zeigt eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen Vorhersagewert, was sich aus der niedrigen Rate der „falsch-negativen“ Ergebnisse ergibt.

Daraus resultiert die Folgerung, daß ein negatives Ergebnis bei der Galliumszintigraphie mit höherer Wahrscheinlichkeit einer Remission entspricht als bei der Referenzuntersuchung und ein positives Galliumszintigramm häufiger einem suspekten Tumorbefall entspricht als bei der Referenzuntersuchung.

Dem gegenüber ist die Referenzuntersuchung überlegen, suspekta Befunde ausfindig zu machen und ist besser geeignet, einen klinisch negativen Befund darzustellen.

Aus den genannten Vorteilen beider Untersuchungsverfahren ist es sinnvoll, diese gemeinsam durchzuführen, was der klinische Realität entspricht. Werden dabei die Ergebnisse der Galliumszintigraphie für die letztendliche Bewertung des Gesamtuntersuchungsbefundes so berücksichtigt, daß bei Fehlen von

- klinischen, laborchemischen oder vegetativen Tumorzeichen und bei
- negativem Galliumszintigramm

trotz Zeichen von suspektem Gewebe in den übrigen Untersuchungsverfahren ein negativer Referenzwert angenommen wird, so resultiert daraus folgende Verteilung:

Abbildung 11: Korrigierte klinische Bewertung und gemeinsame Auswertung von Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung

n = 85		Ga-Szinti. + Ref.-US	
Klinische Beurteilung		Positiv	Negativ
	Kontrollbed. Persistierend Rezidiv	24	1
	Klinische Remission	5	55

In dieser Korrektur wurden 3 Fälle, die klinisch als kontrollbedürftig und 2 Fälle, die klinisch als Tumorpersistenz von der Referenzuntersuchung eingestuft wurden, der Remission zugeordnet. Die suspekten Areale zeigten alle initial eine pathologische Anreicherung im Mediastinum, die nach Therapie rückläufig war.

Die Tabelle 40 zeigte, daß durch die Korrektur der Referenzuntersuchung durch die Galliumszintigraphie die Sensitivität und der negative Vorhersagewert durch die gleichbleibende Anzahl „falsch-negativer“ Befunde nicht verändert wurde. Jedoch war durch die Reduktion der „falsch-positiven“ Befunde in der Referenzuntersuchung ein Angleichen der Spezifität an das Ergebnis der Galliumszintigraphie zu erreichen. Für den positiven Vorhersagewert ließ sich durch die gemeinsame Berücksichtigung der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung nochmals eine Erhöhung um 5 % gegenüber dem bereits besseren Ergebnis der Galliumszintigraphie von 78 % erreichen.

5.2.3.3 Zusammenfassende Beurteilung der Galliumszintigraphie beim Restaging

Zusammenfassend ließ sich beim Restaging für die Galliumszintigraphie und die Referenzuntersuchung feststellen, daß

- die Galliumszintigraphie alleine eine verbesserte Spezifität (+ 9 %) und einen verbesserten positiven Vorhersagewert (+ 7 %) als die Referenzuntersuchung erbrachte,
- die Referenzuntersuchung eine bessere Sensitivität (+ 14 %) und einen besseren negativen Vorhersagewert (+ 9 %) als die Galliumszintigraphie zeigte,

- die Galliumszintigraphie und die Referenzuntersuchung zusammen betrachtet die Sensitivität und negativen Vorhersagewert auf gleich hohem Niveau der Referenzuntersuchung und die Spezifität auf gleich hohem Niveau der Galliumszintigraphie erreichen, den positiven Vorhersagewert um 5 % höher erreichen.

Die Verbesserungen der klinische Bewertung der Spezifität und des negativen Vorhersagewertes durch das negative Galliumszintigramm erfolgte bei

- initial speichernden mediastinalen Lymphomen und beim
- Fehlen sonstiger klinischer Zeichen einer Tumorpersistenz.

Aus diesen Ergebnissen heraus ist es sinnvoll, die Galliumszintigraphie beim initialen Staging routinemäßig durchzuführen, um die Speicherfähigkeit der Lymphomgewebe zu dokumentieren und eine Verlaufsbeurteilung nach Therapie zu ermöglichen.

Die Empfehlungen für die Galliumszintigraphie als Routineverfahren sind nicht einheitlich. Hagemester et al (1990) empfahl die Galliumszintigraphie nicht als Routineverfahren. Nach seiner Untersuchung war die negative Anreicherung nur im Mediastinum reliabel: Die „falsch-positive“ Rate war 12 % (hier 6 %), die positive Korrektheit nur 57 % (hier 78 %), während in den peripheren Lymphknotenregionen (cervical, axillär, inguinal) kein „falsch-positiver“ Befund auftrat.

Salloum (1997) und Front (1995) empfahlen die Galliumszintigraphie als Routinediagnostik beim Management von Patienten mit Lymphomen. Die Empfehlung bezog sich darauf, daß alle Patienten mit einem Therapieversagen und einem Rezidiv mit der Galliumszintigraphie erfaßt werden konnten - und daraus resultierend - das therapeutische Vorgehen aggressiver gestaltet werden mußte. Insbesondere geht die Empfehlung von Salloum dahin, daß bei positiven Befunden in der CT oder anderen Untersuchungsverfahren, speziell bei den schwierig einzuordnenden residualen Massen, die Galliumszintigraphie zur Beurteilung hinzugezogen werden sollte. Dies ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Front (1995) empfiehlt, ebenfalls die Galliumszintigraphie als Routineverfahren aufzunehmen, wobei folgende Gründe angegeben wurden:

- Eine Differenzierung zwischen Tumor und nekrotisierendem/fibrotischem Gewebe war hinreichend genau möglich. Dies wird auch in einer Untersuchung von Kostakoglu (1992) in einer vergleichenden Untersuchung von CT und Gallium-SPECT mit bioptischer Sicherung bestätigt, die Sensitivität betrug 96 % für die Galliumszintigraphie, die negative und positive Korrektheit betrug je 93 %.
- Zum Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs wird eine hohe Sensitivität (95 %) und Spezifität (89 %) angegeben.
- Nach der Behandlung ist die Galliumszintigraphie besser als die CT geeignet, den Verlauf einzuschätzen (im Brustraum Sensitivität 45 %, im Abdomen Sensitivität 55 %).

Einschränkend muß erwähnt werden, daß die Aussagen für Lymphome allgemein, also Hodgkin- und Non Hodgkin-Lymphome getroffen wurden.

Drossmann (1990) stufte die Galliumszintigraphie als wichtige Untersuchung für das Ansprechen der Therapie von Lymphom-Patienten (17 Hodgkin-Lymphome, 2 Non-Hodgkin-Lymphome/Alter 8-23 Jahre) im Mediastinum und Halsbereich ein. Die Sensitivität von CT und Galliumszintigraphie betrug 100 %, die Galliumszintigraphie zeigte 5 % „falsch-positiver“ Ergebnisse, die als rebound thymic hyperplasia identifiziert wurden. Ergänzt wird dieses Ergebnis durch 2 Fallstudien von Israel (1988), die nach vollständiger bioptischer Aufarbeitung nicht-speichernder mediastinaler Restgewebe die Tumorfreiheit bestätigten.

5.2.4 Die Referenzuntersuchung beim Restaging

Da die Referenzuntersuchung unterschiedlich gut die klinische Situation erfaßte, wurde eine quantitative Analyse der Referenzuntersuchung durchgeführt. Dabei fiel auf, daß bei den richtig-positiven Referenzuntersuchungen (gemessen an der endgültigen klinischen Bewertung) signifikant häufiger Untersuchungsverfahren (bildgebend oder körperliche Untersuchung) durchgeführt wurden.

Die positiven Ergebnisse zeigten sich überwiegend in der körperlichen Untersuchung, der CT des Abdomens und Thorax, Thoraxübersichtsaufnahmen. Führend in der Befundaufdeckung der richtig-positiven Befunde war die CT mit annähernd doppelt so häufiger Identifizierung als die klinische Untersuchung und die Thorax-Röntgenaufnahme. Ein geringer Anteil wurde von der Sonographie des Abdomens und der Skelettszintigraphie erfaßt, was unter anderem mit der niedrigen Anzahl von pathologischen Befunden in der entsprechenden Lokalisation zusammenhing. 8 positive Befunde wurden zusätzlich histologisch gesichert.

„Falsch-positive“ Befunde in der Referenzuntersuchung traten ebenfalls gehäuft in der CT (jeweils im Mediastinum), jedoch je einmal auch bei der körperlichen Untersuchung und bei der Röntgen-Thoraxaufnahme auf. Diese korrelieren mit der niedrigen Spezifität und positiven Korrektheit der Referenzuntersuchung.

In der Literatur kommen die einzelnen Untersuchungsverfahren (CT, MR, PET, usw.) dann zur Darstellung, wenn ihre Aussagekraft im Verhältnis zu anderen gängigen Verfahren oder der Galliumszintigraphie dargestellt werden (Larcos 1994, Ziegels 1995, Front 1993, Glees 1977, Negendank 1990). Allerdings findet sich keine detaillierte Ausarbeitung der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren zu einem einheitlichen Referenzwert, wie es in dieser Arbeit erfolgt war. Mit dieser Auswertung läßt sich im Hinblick auf den klinischen Verlaufes die Aussagekraft der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren in Abgrenzung zur Anamnese, der vegetativen Symptome und der klinisch-chemischen Untersuchung eher abschätzen.

5.3 Die Galliumszintigraphie und Lymphknotenregionen

Für die Auswertung der Ergebnisse der Galliumszintigraphie in den einzelnen Lokalisationen standen folgende Fragen zur Beantwortung an:

1. Gab es bestimmte Lokalisationen oder Verteilungsmuster, die in der Galliumszintigraphie besonders häufig oder selten erfaßt wurden?
2. Wurden beim Staging und Restaging die betroffenen Areale gleichsinnig von der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung erfaßt?
3. Ergab sich aus der Diskrepanz der Befunde beim Staging eine Änderung des klinischen Stadiums?
4. Zeigte beim Restaging die Galliumszintigraphie positive Befunde, die in den anderen Untersuchungsverfahren nicht erfaßt wurden?
5. Bestätigte beim Restaging die negative Galliumszintigraphie in der vormals betroffenen Region trotz widersprüchlicher übriger Befunde den günstigen Verlauf?

Nachdem im vorangehenden Abschnitt die Bedeutung der Galliumszintigraphie für die initiale Diagnostik und für die Bewertung des klinischen Verlaufs untersucht wurde, liegt bei der Auswertung der einzelnen Lokalisationen das Augenmerk darauf

- wie die Verteilung der pathologischen Befunde in den verschiedenen Lokalisationen war,
- mit welcher Wahrscheinlichkeit es gelang, einen umschriebenen Lymphknoten- oder Organbefall durch die Galliumszintigraphie nachzuweisen oder auszuschließen,
- welche Konsequenzen sich für Zuordnung zum klinischen Stadium beim Staging ergaben und
- welche Änderungen der klinische Beurteilung beim Restaging resultierten.

Während in Veröffentlichungen die Darstellung der Befunde der Galliumszintigraphie und der Vergleichsuntersuchung nur auf vereinzelte Lokalisationen, besonders des Mediastinums, bezogen sind (Iosilevsky 1985, Wylie 1989, Drossmann 1990, Kostakoglu 1992, Harris 1993), die übrigen Lokalisationen meist jedoch zusammengefaßt in periphere Lokalisationen, Lokalisationen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells dargestellt werden (Hagemeister 1990), zeigte die vorliegende Auswertung systematisch alle normalen und pathologischen 29 Areale sowohl für die linke wie die rechte Körperhälfte getrennt und mit der Verteilung übereinstimmender und divergierender Befunde. Daraus ergaben sich insgesamt 3785 Einzelauswertungen, die computergestützt ausgewertet wurden. Neben der absoluten Anzahl der betroffenen Regionen beim Staging und Restaging interessierte vor allem auch die Anzahl der Übereinstimmungen und Diskrepanzen der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung in den einzelnen Lokalisationen.

Die Referenzuntersuchung wies bei 6,9 % der Befunde pathologische Ergebnisse nach, die Galliumszintigraphie lediglich bei 4,7 %. Beim Staging waren in der Referenzuntersuchung 5,4 %, der Galliumszintigraphie 2,6 % pathologische

Befunde bezogen auf die Anzahl aller erhobenen Befunde. Beim Restaging waren 1,8 % der Referenzuntersuchungen und 1,1 % der Galliumszintigraphien pathologisch.

5.3.1 Galliumszintigraphie der Lokalisationen beim Staging

In den einzelnen Lokalisationen gelang durch die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung der Nachweis pathologischer Befunde unterschiedlich häufig: Von den 27 betroffenen Lokalisationen waren mit Galliumszintigraphie nur 14 Lokalisationen pathologische Anreicherungen aufgetreten.

5.3.1.1 „Falsch-negative“ Befunde der Körperschale beim Staging

In der Untersuchung von Drossmann (1990) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurden bei 19 Patienten im Halsbereich von 2 pathologischen Befunden, die mit der klinischen Untersuchung und CT erfaßt wurden, auch in der Galliumszintigraphie richtig erkannt. Bei Hagemeister (1990) betrug beim Staging für cervicale und axilläre Lymphknoten die Sensitivität 62 % für die Galliumszintigraphie, durchgeführt mit 3 - 5 mCi, und 77 %, durchgeführt mit 7 - 10 mCi, bei einer negativen Korrektheit von 27 % cervical und 25 % axillär. Zwischen rechter und linker Körperhälfte wurde nicht unterschieden. Werden in der vorliegenden Auswertung die Lokalisationen hochcervical und cervical beidseits sowie supra- und infraclaviculär und axillär beidseits zusammengefaßt, so fand sich für die hochcervicale und cervicale Region eine Sensitivität von 28 % und eine negative Korrektheit von 82 %. Für die supra/infraclavicular und axilläre Region zeigte sich eine Sensitivität von 41 % und negative Korrektheit von 84 %. Die rechte und die linke Körperhälfte unterscheiden sich nicht im Auftreten von „falsch-negativen“ Befunden.

Im Absatz 4.3.1.2 auf der Seite 80 (Ergebnisse) wurde dargelegt, welche nachweisbaren Umstände vorlagen, die „falsch-negative“ Befunde nach sich zogen.

Von herausragender Bedeutung war dabei die Größe der Lymphknoten bis 2 cm, die sich auch in der CT und MR nur vereinzelt aufdecken ließ. Inguinal zeigten beim Staging 5 suspekta Lymphknoten keine pathologische Anreicherung. Eine bioptische Sicherung des Lymphknotenbefalls hatte wie bei den „falsch-negativen“ Befunden der Körperschale oberhalb des Zwerchfells nicht stattgefunden.

5.3.1.2 „Falsch-negative“ Befunde des Thorax und Beckenraumes

5.3.1.2.1 Mediastinum:

„Falsch-negative“ Befunde waren im Mediastinum kaum aufgetreten (3 Befunde). Daraus resultierte eine hohe Sensitivität von 94 % und negative Korrektheit von 88 %. Die Sensitivität der Galliumszintigraphie deckt sich mit den Ergebnissen von Hagemeister et al (1990) für diese Region mit 91 - 95 % bei unbehandelten Patienten, wobei in seiner Untersuchung die negative Korrektheit mit lediglich 50 % angegeben wurde. Drossmann (1990) zeigte bei unbehandelten Patienten für das Mediastinum eine Sensitivität von 85 % und negative Korrektheit von 50 % (bei nur 2 richtig-negativen Befunden im Mediastinum).

Tumeh (1987) unterschied beim Befall des Mediastinums zwischen vorderem, mittlerem und hinterem Mediastinum. Beim Vergleich der planaren Galliumszintigraphie mit der Gallium-67-SPECT wurden die Befunde mit dem Röntgen des Thorax, der CT und der klinischen Untersuchung (letzteres für andere Lokalisationen) verglichen. Gegenüber 30 in der CT erhobenen pathologischen Befunde (19 anterior, 3 medial, 8 posterior) wurden von der planaren Galliumszintigraphie 26 pathologische Befunde richtig erfaßt (anterior 20, medial 1, posterior 5). 9 pathologische Befunde stellten sich als „falsch-negativ“ dar (anterior 4, medial 2, posterior 3). Daraus resultierte für diese Region eine Sensitivität von 74 % (gegenüber der CT von 100 %). Die SPECT zeigte nochmals eine Verbesserung der Sensitivität auf 97 % (bei nur einem „falsch-negativem“ Befund).

Aus den eigenen Ergebnissen ist die Galliumszintigraphie in planarer Technik mit einer Wahrscheinlichkeit von 94 % in der Lage, pathologische Befunde des Mediastinums aufzudecken. Ebenfalls aus den eigenen Ergebnissen zeigte ein negativer Befund der Galliumszintigraphie mit einer Wahrscheinlichkeit von 88 % die Abwesenheit eines Lymphombefalles an (negative Korrektheit). Während die hohe Sensitivität aus anderen Untersuchungen bekannt ist und von anderen Untersuchungsverfahren beim Staging übertroffen wird, ist die hohe negative Korrektheit des Galliumszintigramms beim Staging nicht bekannt.

Ergänzend kann noch erwähnt werden, daß beim Mediastinum die Spezifität und die positive Korrektheit der Galliumszintigraphie ebenfalls sehr hoch liegen, nämlich bei 82 % und 94 %. Die positive und negative Korrektheit liegt damit bei 91 %.

5.3.1.2.2 Lunge, Lungenhilus, Pleura und Pericard:

Im Bereich der Lunge und des Lungenhilus traten 17 „falsch-negative“ Befunde auf. In 3 Fällen war ein disseminiertes Befallsmuster der Lunge vorgelegen. Bei 11 x lokalisiertem Befall des Lungenhilus war meist das Mediastinum von einem großen Lymphomherd betroffen. Im Galliumszintigramm bereitete die exakte anatomische Zuordnung Schwierigkeiten, so daß hier „falsch-negative“ Befunde festgehalten wurden.

4 weitere disseminierte Befallsmuster Pleura, Pericard und 2 x Knochenmark im Bereich des Sternums (letzteres bei gleichzeitigem Befall des Mediastinums, weshalb das planare Galliumszintigramm nicht zu differenzieren vermochte) entgingen der Galliumszintigraphie. Hagemeyer unterschied in seiner Auflistung nicht zwischen Lunge, Lungenhilus, Pleura und Pericard. Über das Befallsmuster wurde ebenfalls keine Aussage gemacht. Von 17 pathologischen Befunden in dieser Region wurden durch die Galliumszintigraphie weder mit hoher noch mit niedriger Strahlendosis von ihm pathologische Befunde aufgedeckt. In der vorliegenden Auswertung konnte in der Lunge beidseits ebenfalls von 6 pathologischen Befunden keiner richtig positiv durch die Galliumszintigraphie erhoben werden. Das gleiche trifft für Pleura und Pericard zu, wo 2 x ein disseminierter Befall vorlag. Im Lungenhilus wurden durch die Galliumszintigraphie jedoch von 20 pathologischen Befunden 10 richtig zugeordnet.

Bei Tumeh konnte dem Lungenhilus durch die planare Galliumszintigraphie 2 von 7 pathologischen Befunden, bei der SPECT alle 7 pathologischen Befunde

nachgewiesen werden. In der Lunge waren dies 2 von 3 (planar und SPECT). Paracardial ließen sich nur durch die SPECT alle 3 pathologischen Befunde darstellen, in der Brustwand 1 von 2 (planar) und 2 von 2 (SPECT). Außer dem Lungenhilus war die Anzahl der pathologischen Befunde jedoch geringer, so daß daraus keine allgemeine Aussage über die Wertigkeit der Galliumszintigraphie in dieser Lokalisation möglich ist.

Als Tendenz ist jedoch sichtbar, daß die planare Galliumszintigraphie kaum (die SPECT jedoch deutlich besser) in der Lage ist, disseminierte Befallsmuster und Befall der Lunge, der Pleura und des Pericards darzustellen. Hier führt in der Diagnostik die Thorax-Röntgenaufnahme und vor allem die CT des Thorax.

5.3.1.2.3 Abdomen:

In den Organen Leber, Leberhilus, Milz und Milzhilus traten 30 „falsch-negative“ Ergebnisse durch die Galliumszintigraphie auf. In 6 Fällen war ein disseminierter Befall von Leber und Milz vorgelegen. Es gelang mit der Galliumszintigraphie lediglich einen korrekten Befall mit einer pathologischen Anreicherung nachzuweisen.

Durch die hohe Anreicherung von Gallium 67 in diesen Organen besteht kaum ein positiver Kontrast in diesen Regionen. So fand auch Hagemeyer (1990) keinen von 20 pathologischen Befunden durch die Galliumszintigraphie. Dem gegenüber konnte jedoch Tumeh et al (1987) von 13 pathologischen Befunden abdominell durch die planare Galliumszintigraphie 9 und durch die SPECT 11 pathologische Befunde aufdecken (letztere durch eine bessere räumliche Zuordnung der Anreicherungen). In derselben Darstellung lagen davon 3 pathologische Befunde in der Leber, 2 in der Milz.

Weitere 6 pathologische Lymphknoten im übrigen Abdomenbereich zeigten bei 5 durch die planare Galliumszintigraphie und SPECT pathologische Anreicherungen. In der vorliegenden Untersuchung gelang es lediglich 1 von 11 pathologischen Befunden durch die Galliumszintigraphie zu identifizieren.

Die Nachweisrate für abdominellen Lymphknotenbefall sowohl in der Leber und Milz als auch in den übrigen Lokalisationen des Abdomens ist weiterhin uneinheitlich zu sehen. Meistens handelt es sich bei den dargelegten Untersuchungen um eine sehr geringe Anzahl von pathologischen Befunden in den abdominellen Lymphknotenregionen. Bestätigen läßt sich aus der eigenen Untersuchung jedoch die geringe Sensitivität für den Organbefall der Leber und Milz.

5.3.1.3 „Falsch-positive“ Befunde an den peripheren Lymphknotenregionen beim Staging

Die 2 „falsch-positiven“ Befunde supra- und infraclaviculär links und iliacal rechts fanden sich als Ausdruck der Wundheilung bei Zustand nach vorhergehenden operativen Eingriffen. Es entspricht der bekannten Einschränkung der Spezifität und

positiven Korrektheit der Galliumszintigraphie, daß andere Prozesse, die mit einer Stoffwechselsteigerung einhergehen, zur Anreicherung führen. Meist sind diese entzündliche Prozesse, jedoch treten auch frühzeitig nach Traumatisierungen Mehranreicherungen auf .

5.3.1.4 „Falsch-positive“ Befunde im Thorax- und Beckenraum

5.3.1.4.1 Mediastinum:

Bei einem von 3 falsch pathologisch gewerteten Galliumszintigrammen im Mediastinum fand sich eine diskrete Mehranreicherung, die in der CT nicht bestätigt wurde. Der männliche Patient (28 Jahre) mit einem pathologischen Stadium IIIA hatte jedoch einen Befall des Lungenhilus beidseits. Bei einem weiteren männlichen Patienten (50 Jahre) mit einem klinischen Stadium IVB lag ein Befall der Lunge beidseits und der Pleura mit disseminiertem Befallsmuster vor, so daß von einer unspezifischen Mitreaktion der mediastinalen Lymphknoten ausgegangen werden muß. Bei einer weiblichen Patientin (49 Jahre) mit einem pathologischen Stadium 3 fand sich eine ätiologisch ungeklärte fokale Mehranreicherung im Mediastinum.

Hagemeister fand im Mediastinum eine Spezifität und positive Korrektheit von 100 %. Bei den 32 pathologischen Befunden in seiner Auswertung ist kein „falsch-positiver“ Wert aufgetreten. In der vorliegenden Untersuchung bereitete wohl die exakte Zuordnung der anatomischen Lokalisation (siehe auch nächsten Absatz 5.3.1.2.2 Lunge/Lungenhilus) Schwierigkeiten in der Interpretation von Mehranreicherungen. Im Mediastinum traten Mehranreicherungen entweder unspezifisch, z.B. bei ausgeprägtem Befall der benachbarten Organe oder auch anderer Organe auf. So wurde im 4.3.2.1 nach 10-jähriger Remission eine frühzeitige Mehreinreicherung im Mediastinum beschrieben, die 8 Monate später mit einem bioptisch gesicherten Befall der Leber einherging, jedoch nicht des Mediastinums.

Als klinische Konsequenz sollte wegen der hohen Spezifität sowohl beim Staging als insbesondere in der Verlaufsdiagnostik bei einer mediastinalen Mehranreicherung auch ein Tumorprozeß anderer Körperregionen untersucht werden.

5.3.1.4.2 Lunge/Lungenhilus:

8 „falsch-positive“ Galliumbefunde im Lungenhilus zeigten im Mediastinum einen ausgedehnten Befund i. S. einer „Bulky disease“, wodurch bei der planaren Galliumszintigraphie es zu Problemen bei der korrekten anatomischen Zuordnung kam. Dieser Fehler kann durch die SPECT weitgehend ausgeschlossen werden (Tumeh 1987).

Zusammenfassung der Galliumszintigraphie-Befunde in den einzelnen Lokalisationen beim Staging:

- Keinerlei Nachweis gelang der Galliumszintigraphie an den inneren Organen Lunge bds., Pleura und Pericard, Leber und Leberhilus, Milzhilus sowie Mesenterial.

- Der Befall des linken Lungenhilus stellte sich in knapp der Hälfte der Fälle in der Galliumszintigraphie korrekt dar.
- Kein Hinweis war möglich beim Befall des Skeletts und beim Befall des Knochenmarks. 3 x lag beim Befall des Sternums gleichzeitig ein Befall des Mediastinums vor. Die Prävalenz betrug für Skelett und Knochenmark 5 % (2 - 7 %).
- Überraschend niedrig blieb die Nachweisrate der befallenen Lokalisationen nahe der Körperoberfläche. Nur in der Lokalisation cervical beidseits, supra/infraclavicular rechts und axillär rechts konnten etwa 1/3 pathologische Befunde mit der Galliumszintigraphie entdeckt werden. Die Prävalenz betrug durchschnittlich 19 % (2 - 38 %).

5.3.1.5 Galliumszintigramme und klinische Stadien:

Auf die klinischen Stadien verteilten sich die „falsch-positiven“ und „falsch-negativen“ Galliumszintigramme nicht gleichmäßig entsprechend der Häufigkeit der klinischen Stadien beim Staging. Dies erklärt sich bei den „falsch-negativen“ Befunden aus der steigenden Anzahl vom Befall der Milz, und dem disseminierten Befallsmuster, dem ein Stadium 4 zugeordnet ist und die durch die Galliumszintigraphie nicht entdeckt wurde. Der steigende Anteil der „falsch-positiven“ Befunde ergab sich bei fortgeschrittenen und ausgedehnten Lymphomen durch die Schwierigkeit der exakten anatomischen Zuordnung nur einer bestimmten Region (insbesondere Lungenhilus und Mediastinum).

5.3.1.5.1 Bedeutung der Galliumszintigraphie für die klinische Stadieneinteilung

Aus der Tabelle 31 geht hervor, daß die Galliumszintigraphie bei 25 Patienten von 50 Patienten beim Staging mit den pathologischen Befunden der Referenzuntersuchung in allen Regionen übereinstimmte. Alle Patienten befanden sich im klinischen Stadien I und II bis auf einen Patienten, der das klinische Stadium III erhielt, wobei alle Befunde oberhalb und unterhalb des Zwerchfells erfaßt wurden.

Bei weiteren 25 Patienten waren zwischen der Referenzuntersuchung und der Galliumszintigraphie diskrepante Befunde aufgetreten. Dabei lag nur in einem Fall das klinische Stadium I vor. Hier war neben einem bekannten Befall der Axillarregion durch die Galliumszintigraphie zusätzlich ein Befall der Infraclavicularregion als „falsch-positiv“ dargestellt worden. Eine Änderung des klinischen Stadiums resultierte im Befundbogen der Hodgkinstudie daraus nicht.

In den 6 Fällen, in denen ausschließlich durch die pathologische Untersuchung die Stadieneinteilung zum klinischen Stadium III oder IV erfolgt war, ist durch die Galliumszintigraphie kein zusätzlicher Hinweis aufgetreten. In weiteren 16 Fällen, in denen die Zuordnung zum klinischen Stadium III und IV durch die Befunde der klinischen Untersuchung und Pathologie erfolgte, trat keine Änderung der Stadieneinteilung durch die Befunde der Galliumszintigraphie auf. Insbesondere der Organbefall von Leber und Milz, sowie ein extranodaler disseminierter Befall entzog sich dem Nachweis durch die Galliumszintigraphie.

Daraus folgt, daß die Galliumszintigraphie keinen zusätzlichen Gewinn beim Staging für die Einteilung der klinischen oder pathologischen Stadien erbrachte. In der Literatur ist keine ähnlich geartete Untersuchung bekannt, die einen Einfluß der Galliumszintigraphie auf die Stadieneinteilung nachweist.

5.3.1.6 Galliumszintigraphie und histologische Typen:

Bei den histologischen Typen zeigte sich außer dem Fehlen von „falsch-positiven“ Galliumszintigrammen beim lymphozytenreichen Typ keine auffälligen Abweichungen in der Verteilung. Nach Knapp (1989) sollen die lymphozytenreichen Lymphome am wenigsten speichern. Gegenüber den anderen histologischen Typen fanden sich hier jedoch anteilmäßig etwas weniger „falsch-negative“ Galliumszintigramme. Dies ist möglicherweise auch dadurch bedingt, daß 5 von 6 lymphozytenreiche histologische Typen in den klinischen Stadien I und II zu finden waren (nur 1 x im klinischen Stadium IV).

5.3.2 Galliumszintigraphie und Lokalisationen beim Restaging

Während beim Staging die Frage im Vordergrund stand, welche Lymphome an welchen Lokalisationen anreichern oder mit welchem Befallsmuster durch die Galliumszintigraphie erfaßt werden konnten und ob daraus Konsequenzen für die klinischen Stadienzuordnungen entstanden, waren beim Restaging die Fragen nach dem klinischen Verlauf und dem Einfluß der Ergebnisse auf die klinische Beurteilung des Verlaufes im Mittelpunkt gestanden.

Bei den 85 Restaging-Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, in welchen Lokalisationen positive wie negative Befunde auftraten und welche klinische Beurteilung, insbesondere bei diskrepanten Befunden zwischen Referenzuntersuchung und Galliumszintigraphie daraus resultierte.

Von 41 pathologischen Anreicherungen der Galliumszintigraphie in einzelnen Lokalisationen waren 22 Einzelbefunde identisch mit einem positivem Ergebnis der Referenzuntersuchung, 19 Befunde divergierend im Sinne von „falsch-positiven“ Befunden der Galliumszintigraphie.

Bei weiteren 45 Einzelbefunden der Galliumszintigraphie fand sich keine Anreicherung („falsch-negative“ Galliumszintigraphie) im Gegensatz zu den pathologischen Auffälligkeiten der Referenzuntersuchung. Die klinische Wertigkeit der diskrepanten Befunde wurde in der Tabelle 34 und Tabelle 35 dargestellt.

Zusammengefaßt ergab sich die nachfolgende Verteilung der „falsch-positiven“ und „falsch-negativen“ Galliumszintigramme auf die verschiedenen klinischen Beurteilungen:

Tabelle 41: Klinische Beurteilung beim Restaging und „falsch-positive“ und „falsch-negative“ Befunde.

Klinische Beurteilung	„Falsch-positive“ Galliumszintigramme	„Falsch-negative“ Galliumszintigramme
Remission	6	17
Kontrollbedürftiger Befund	2	6
Tumorpersistenz	1	9
Rezidiv	8	13
Gesamt	17	45

5.3.2.1 „Falsch-positive“ Galliumszintigramme beim Restaging:

Die Tabelle 41 zeigt, daß bei den „falsch-positiven“ Galliumszintigrammen beim Restaging von 17 pathologischen Anreicherungen 8 nicht mit einem gesicherten Lymphom verbunden waren, sondern eine Remission (6) oder einen kontrollbedürftigen Befund (2) zeigten.

Bei den 6 „falsch-positiven“ Befunden mit der klinischen Bewertung einer Remission war einmal hochcervical rechts vor der Galliumszintigraphie eine Biopsie entnommen worden, die jedoch negativ war. 2 x trat am Lungenhilus links eine pathologische Mehranreicherung bei kurz hintereinander durchgeführten Galliumszintigrammen auf, die wegen Nachtschweiß durchgeführt wurden. Die übrigen bildgebenden Befunde und klinischen Untersuchungen erbrachten keinen Tumornachweis, jedoch trat 8 Monate später ein histologisch gesichertes Rezidiv in der Leber auf. 1 x fand sich lediglich ein fraglicher Befund im Mediastinum. 2 x zeigten die beschriebenen beginnenden Hüftkopfnekrosen diskrete Speicherungen, die im Verlauf zunahmen und später jedoch auch mit einem Rezidiv der Leber verbunden waren.

Die 2 „falsch-positiven“ Befunde mit der klinischen Bewertung eines kontrollbedürftigen klinischen Status nach Therapie trat 1 x hochcervical rechts und 1 x am Lungenhilus links auf.

Bei der pathologischen Anreicherung hochcervical rechts bleibt die auf Tumorausschluß gerichtete Befunderhebung retrospektiv in seiner Genese unklar (Granulom im Kieferbereich?, Entzündungsherd anderer Genese?). Weitere bildgebende Befunde und der klinische Zustand des Patienten gaben keinen Anhalt für eine anhaltende Tumoraktivität.

Die Anreicherung am linken Lungenhilus korrelierte nicht mit einer positiven klinischen Symptomatik oder Laborauffälligkeit und zeigte bei der Bildgebung im ursprünglich betroffenen Gebiet des Mediastinums eine pathologische Gewebsansammlung im Bereich der Carina und paraaortal (3 x 2 cm Durchmesser), woraus eine kontrollbedürftige klinische Beurteilung resultierte.

9 pathologische Anreicherungen der Galliumszintigraphie stimmten nicht mit der Referenzuntersuchung überein, obwohl in der letztendlich getroffenen klinischen Beurteilung eine Tumorpersistenz (1), bzw. ein Rezidiv (8) eingeschätzt wurde.

Diese Diskrepanz zwischen klinischer Bewertung als Tumorpersistenz oder Rezidiv und „falsch-positivem“ Galliumszintigramm war dadurch erklärbar, daß nur die betrachtete Region „falsch-positiv“ bewertet wurde, aber an anderer Stelle ein Rezidiv oder Tumornachweis gelang. Dies stellte sich im einzelnen wie folgt dar:

- 1 Patient zeigte hochcervical/nuchal/submandibulär nach einer Probeexcision, die positiv war, eine pathologische Anreicherung, die aufgrund der totalen Tumorentfernung lediglich noch als Folge des operativen Eingriffs zu werten war. Beim selben Patienten zeigten sich in 2 Lokalisationen (inguinal rechts und links) Mehranreicherungen, die im weiteren Verlauf durch die bekannten beidseitigen Hüftkopfnekrose zu erklären waren. Die Feststellung des Rezidivs ergab sich aus einem diffusen Leberbefall.
- Bei 1 „falsch-positiven“ Befund inguinal rechts handelte es sich um einen rasch progredienten Verlauf einer Hodgkin-Erkrankung mit gemischtzelligem Typ eines 44-jährigen Patienten mit abdominellen Lymphknoten, diffusem Knochenmarksbefall und Leberbefall. Die Galliumszintigraphie war richtig-positiv beim Befall der paraaortalen und iliacalen Lymphknoten. Rechts inguinal fand sich die positive Anreicherung ohne Korrelat zur klinischen Untersuchung, Sonographie und der CT, wobei durch die Galliumszintigraphie ein Knochenmarksbefall des rechten Oberschenkelbereiches zu vermuten war.
- Bei 3 Befunden der Galliumszintigraphie fanden sich bei der planaren Aufzeichnungstechnik Zuordnungsprobleme bei gleichzeitig betroffenen Regionen der Nachbarschaft:

Im manubrium / corpus sterni gelang der Nachweis eines Befalles durch die Technetium-Szintigraphie des Skelettes.

2 Befallsmuster des Mediastinums zeigten sich in Form einer Anreicherung eher auf den linken Lungenhilus bezogen.

- Bei 1 Fall fand sich in der Galliumszintigraphie im Bereich der Leber eine vermehrte Anreicherung, die sonographisch und in der CT kein Korrelat aufwies. Eine histologische Abklärung war nicht in den Akten enthalten. Die Rezidiveinschätzung ergab sich aus axillärem Lymphknotenbefall beidseits mit einem positiven Galliumszintigramm in dieser Region.

Die 8 „falsch-positiven“ Befunde mit der klinischen Beurteilung eines Rezidives ergaben sich somit aus

- 2 entzündlichen Umbauvorgängen nach Hüftkopfnekrosen beidseits und
- einem Zustand nach PE (operativer Eingriff)
- Verdacht auf Befall der rechten Femoralregion (1 x) und Leberregion (1 x)
- 3 x Zuordnungsschwierigkeiten zum Lungenhilus und Mediastinum (2 x) und Sternum und Mediastinum (1 x)

1 „falsch-positiver“ Befund mit der klinischen Beurteilung Tumorpersistenz zeigte eine pathologische Anreicherung der Milz nach Chemotherapie bei sonographisch vergrößerter Milz, in der kein Lymphom nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend zeigte bei der klinischen Beurteilung als Rezidiv die „falsch-positiv“ Galliumszintigraphie in 2 Lokalisationen einen dringenden Hinweis auf den Lymphombefall (inguinal rechts / Leber), während die übrigen „falsch-positiven“ Befunde entweder bei anderen klinischen Situationen (Zustand nach PE, Hüftkopfnekrosen) oder durch ungenaue anatomische Lokalisierbarkeit, besonders im Mediastinum und Lungenhilus, auftraten. Einmal führte eine unspezifische Milzvergrößerung nach Chemotherapie zu einer Mehranreicherung ohne Lymphombeteiligung.

Da gehäuft im Mediastinum und Lungenhilusbereich die „falsch-positiven“ Befunde bei der anatomischen Zuordnung Schwierigkeiten bereiteten, werden die Ergebnisse dieser Regionen mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

Mit den hier erhobenen Daten ergab sich im Mediastinum eine Spezifität von 98 % und positive Korrektheit von 88 %. Im Lungenhilusbereich beidseits war die Spezifität 97 % und die positive Korrektheit 29 % (je ein richtig-positiver Galliumszintigraphie-Befund am rechten und linken Lungenhilus; kein „falsch-positiver“ Befund am rechten Lungenhilus, dagegen 5 „falsch-positiv“ Befunde am linken Lungenhilus). Am rechten Lungenhilus zeigte sich somit eine sehr hohe Spezifität (100 %) und negative Korrektheit (94 %). Am linken Lungenhilus zeigte sich ebenso eine hohe Spezifität (94 %), jedoch eine niedrige positive Korrektheit (17 %).

Hagemeister (1990) untersuchte Patienten beim Restaging in getrennten klinischen Gruppen, dem Routine „follow up“, vermutetem Rezidiv und klinischen Situationen mit residualen Gewebeansammlungen. Da diese Unterscheidung hier nicht vorgenommen wurde, wurde ein Vergleich mit seinen Daten über alle klinischen Gruppen angestellt werden. Für das Mediastinum fand Hagemeister eine Spezifität von 96,5 % und eine positive Korrektheit von 56 %. Die niedrige positive Korrektheit entstand bei seiner Untersuchung aus den niedrigen Werten der klinischen Gruppen „no clinical evidents of disease“ und „residual abnormalitis in treated patients“, die in der hier vorgenommenen Untersuchung Remissionen, bzw. kontrollbedürftigen

Befunden entspricht. Da in seiner Untersuchung keine weiteren Angaben gemacht wurden, wie häufig richtig-positive und richtig-negative Befunde auftraten, bleibt unklar, durch welchen Anteil „falsch-positiver“ Befunde der Galliumszintigraphie dieses niedrige Ergebnis resultierte. Jedoch sind bei den gekannten klinischen Vorgaben nur wenig richtig-positive Befunde zu erwarten, dagegen viele richtig-negative, woraus auch die niedrige positive Korrektheit und die sehr hohe Spezifität resultieren dürfte.

5.3.2.2 „Falsch-negative“ Galliumszintigramme beim Restaging

5.3.2.2.1 Klinische Remission

Die Tabelle 41 zeigt, daß von den 45 „falsch-negativen“ beurteilten Befunden 17 einer klinischen Remission und 6 einem kontrollbedürftigen Befund entsprachen, also in der Referenzuntersuchung in unserer Betrachtungsweise 23 positive Befunde zeigten (ca 50%), die in der endgültigen klinischen Bewertung dem günstigen Befund der negativen Galliumszintigraphie entsprachen, nämlich nicht sicher pathologisch zu werten waren.

Bei weiteren 9 „falsch-negativen“ Befunden fand sich eine Tumorpersistenz und bei zusätzlich 13 „falsch-negativen“ Befunden eine klinisches Rezidiv.

Zusammengefaßt zeigten 23 Ergebnisse der Einzeluntersuchungen ein mit der negativen Galliumszintigraphie gleichlautendes Ergebnis, 22 Ergebnisse der Einzeluntersuchungen ein divergentes Ergebnis i. S. einer Tumorpersistenz oder eines Rezidivs.

Bei den 23 „falsch-negativen“ Ergebnissen, die mit der klinischen Beurteilung einer Remission oder eines kontrollbedürftigen Befundes auftraten, waren in 11 Untersuchungen das Mediastinum, in 6 Untersuchungen die cervicale, supra-/infraclaviculäre und axilläre Region und in 1 Untersuchung die paraaortale Region betroffen. Im Mediastinum war in 10 von 11 Fällen eine initiale Tumorgöße von 9 - 11 cm Durchmesser festzustellen, die bei der Beurteilung der Referenzuntersuchung im Hinblick auf die Dignität noch Fragen offen ließ, die negative Galliumszintigraphie

aber als früher Indikator für den Rückgang der Tumoraktivität anzusehen war. [In nachfolgenden Kapiteln wird noch dargestellt, welche prognostische Bedeutung der negativen Galliumszintigraphie nach Therapie zukommt]

Die fraglich pathologischen Befunde der Referenzuntersuchung der Körperschale zeigten fragliche pathologische Tastbefunde, die in ihrer Einschätzung der klinischen Wertigkeit Schwierigkeiten machten. Die negative Galliumszintigraphie bestätigte die Befundkonstellation einer Remission.

In 1 Fall nach Chemotherapie bereiteten die paraaortalen Lymphknotenvergrößerungen, dargestellt in der CT, ebenfalls Interpretationsschwierigkeiten. Die negative Galliumszintigraphie war ein frühzeitiger Indikator für den günstigen Verlauf einer klinischer Remission bis 28 Monate nach der Untersuchung.

Werden die Ergebnisse der Galliumszintigraphie im Mediastinum um die ursprünglich 15 „falsch-negativen“ Ergebnisse korrigiert, die eine Remission zeigten, so ergibt sich für diese Lokalisation eine Sensitivität von 54 % und eine negative Korrektheit von 92 %. In der cervicalen Region rechts ergibt sich nach Korrektur eine Sensitivität von 33 % und negative Korrektheit von 98 %. In der supra-/infraclaviculären Region rechts bei fehlendem positiven Befund war eine Sensitivität nicht errechenbar, die negative Korrektheit betrug 99 %. In der axillären Region links war eine Sensitivität von 100 % (bei 2 positiven Befunden) und negative Korrektheit ebenfalls von 100 % festzuhalten. In der paraaortalen Region fanden sich ebenfalls für die Sensitivität und negative Korrektheit 100 % (bei 2 positiven Befunden). Im linken Lungenhilus zeigte die Korrektur wegen fehlender positiver Befunde eine nicht errechenbare Sensitivität und eine negative Korrektheit von 99 %.

Bei Hagemeister (1990) fand sich für das Mediastinum in „follow up“-Untersuchungen durchschnittlich eine Sensitivität von 97 % und negative Korrektheit von 77 %. Während die Sensitivität in der vorliegenden Auswertung unter dem Ergebnis von Hagemeister lag, war die negative Korrektheit, d. h., die Sicherheit, mit der ein negativer Befund mit der tatsächlichen Situation einer Tumorrückbildung übereinstimmte, sogar deutlich höher.

Bei Wylie (1989) zeigten von 12 Patienten mit mediastinalen Tumormassen nach Behandlung 8 ein negatives Galliumszintigramm, von denen 7 eine klinische Remission zeigten und 1 Patient ein Fortbestehen der Erkrankung („progressive disease“). Daraus ergab sich für das kleinere Untersuchungskollektiv eine Sensitivität von 80 % und eine negative Korrektheit von 88 %. Die Untersuchung mit der Gallium-SPECT von Kostakoglu (1992), die mit Biopsie kontrolliert wurde, zeigte sogar eine Sensitivität von 96 % und eine positive und negative Korrektheit von 93 %, wobei dieses Ergebnis auf die bessere Auflösung und anatomische Zuordnung der positiven und negativen Befunde der Galliumszintigraphie beruhen dürfe.

5.3.2.2.2 Rezidiv und Tumorpersistenz

Ein Rezidiv und eine Tumorpersistenz traten in 22 Fällen auf. Limitierend für die Erkennung durch die Galliumszintigraphie waren eine Größe von < 2 cm (5 x), ein diffuser Organbefall der Lunge, Leber und Skelett (8 x), Schwierigkeiten bei der korrekten anatomischen Zuordnung (4 x), positive Befunde in Form von sonographische Vergrößerung der Leber und Milz nach Chemotherapie, die nicht

sicher negativ im Sinne der Tumorfreiheit gewertet werden konnten und Resttumormassen im Mediastinum. Ein positiver Tumornachweis in einer anderen Lokalisation (3 x) führte ebenfalls zur klinischen Beurteilung Rezidiv und Tumorpersistenz. Weiterhin zeigte ein mediastinalen Tumor > 5 cm ohne Rückbildungstendenz (1 x) und einem im dorsalen Mediastinum gelegenen tumorverdächtige Befund von 3cm Durchmesser (1 x) ein negatives Galliumszintigramm.

Folgende Besonderheiten waren für „falsch-negative“ Befunde beim Restaging gehäuft verantwortlich:

- Größe < 2 cm an der Körperschale oder
- Größe < 3 cm in der Körpertiefe (besonders im dorsalen Mediastinum)
- Diffuser Befall von Organen.

Nicht im engeren Sinne „falsch-negativ“ zu bewerten waren 3 Befunde, da sie für die Lokalisation korrekten Tumorauschluss zeigten (Leber, Milz und Mediastinum), das positive Ergebnis sich jedoch in einer anderen Lokalisation zeigte, wo der Nachweis mit der Galliumszintigraphie gelang. In einem Fall war die klinische Bewertung als Persistenz des Tumors wegen anderer klinischer Auffälligkeiten (B-Symptomatik mit Fieber und Nachtschweiß sowie Laborauffälligkeiten) getroffen worden. Das negative Ergebnis der Galliumszintigraphie zeigte eher die positive Entwicklung dar, denn das vormals durchgeführte Restaging wies bei anhaltendem Tumor im Mediastinum durch die bildgebenden Untersuchung eine pathologische Anreicherung des Mediastinums nach.

Im normalen Galliumszintigramm stellen sich bereits Knochenmark, Leber, Milz sowie sekretorische Drüsen, wie Tränendrüsen, Speicheldrüsen und die lactierenden Mammae aufgrund ihres hohen Laktoferrin-Gehaltes dar. Dies gilt ebenso für die intestinale Mukosa mit ihrer hohen Proliferationskapazität. Da die diffuse Tumorverteilung ebenso wie die normale Darstellung der Organe einen vermehrten Kontrast ergibt, sind diese Anreicherungsmuster nicht sicher vom normalen Bild zu erkennen. Besonders die vorhergehende Behandlung mit Zytostatika, Bluttransfusionen und Eisentherapie erhöhen die Galliumeinlagerung im Knochen auf Kosten der Speicherung in der Leber und im Tumor, woraus Schwierigkeiten in der Interpretation der vorliegenden Aufnahmen erklärbar sind.

Bei der Tumorgröße zeigte Beckermann (1984), daß Bronchialkarzinome bei einer Tumorgröße < 1,5 cm sich komplett der szintigraphischen Darstellung entziehen. Alle Herde 1,5 - 3 cm waren zu 75 % nachweisbar. Herde zwischen 3 und 5 cm ließen sich jedoch zu 93 % nachweisen. In der vorliegenden Untersuchung bestätigt sich die untere Nachweisgrenze bis 2 cm und < 3 cm für nicht an der Körperschale gelegene Lymphome. Neumann (1996) gab als Nachweisgrenze eine Größe von max. 1 cm an. Delaloye (1987) gab die nachweisbare Grenze ebenfalls mit 1 cm an, nur 25 % der Tumorherde mit 2 cm waren bei ihm szintigraphisch darstellbar.

5.3.2.3 Galliumszintigraphie nach Therapieabschluß und weiterer klinischer Verlauf

In der vorliegenden Untersuchung zeigten 25 % der Patienten mit negativem Galliumszintigramm nach Therapie im weiteren Verlauf Rezidive. Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Remission im Beobachtungszeitraum eintrat, war 75 % (negativer Vorhersagewert). Unerwartet niedriger war der negative Vorhersagewert bei den klinischen Stadien I und II mit 67 % gegenüber den klinischen Stadien III und IV mit 79 %. Hierfür können folgende Gründe verantwortlich sein:

- Die Gesamtzahl der Patienten im Stadium I und II sind gering (6 Patienten), so daß die Aussagen zur Verteilung stark verschoben sein können
- Es waren nur diejenigen Patienten erfaßt, bei denen nach der Therapie eine 2. Galliumszintigraphie erstellt wurde. Diese wurde in der Regel mit einer bestimmten Arbeitshypothese und Fragestellung angeordnet. 4 der 6 Patienten hatten einen mediastinalen Befall und 4 von 6 Patienten (alle klinisches Stadium 2) hatten eine „Bulky disease“ von 4 - 9 cm, ebenfalls mediastinal (3) und cervical links (1). Daraus wird deutlich, daß die Auswahl der ausgewerteten Patienten eine Risikogruppe mit „Bulky disease“ für den weiteren Verlauf darstellte. Die Arbeitshypothese für die Durchführung der Untersuchung war, über das Anreicherungsverhalten Aussagen über den Verlauf und den Effekt der Therapie zu erhalten.
- Von den erfaßten 6 Patienten der klinischen Stadien I und II befanden sich 4 Patienten im Stadium II und 2 Patienten im Stadium I. Auch hier war eine gewisse Auswahl von Risikopatienten für ein Rezidiv sichtbar.

In der Untersuchung von Salloum 1997 fand sich ein negativer Vorhersagewert von 83,5 % für alle Patienten. Die Patienten der klinischen Stadien I und II zeigten einen negativen prädiktiven Wert von 92,4 % gegenüber den Patienten mit klinischem Stadium III und IV von 64,5 % ($P < 0,01$). Auffallendster Unterschied mit der genannten Untersuchung ist die Anzahl der Patienten mit den klinischen Stadien I und II mit $N = 67$ und klinischem Stadium III und IV mit $N = 34$, die systematisch mit der Galliumszintigraphie beim Staging und nach Abschluß der Therapie untersucht wurden. Insgesamt knapp 20 % zeigten eine „Bulky disease“ im Mediastinum, wobei nicht differenziert wurde, welche klinischen Stadien dies betraf.

5.4 Rezidivfreie Überlebenszeitkurve bei positiven und negativen Galliumszintigrammen nach Abschluß der Therapie

Für die Patienten mit negativem Galliumszintigramm nach Therapieabschluß zeigte sich eine Rate der Rezidivfreiheit von 80 % (Beobachtungsdauer ca. 3 Jahre), errechnet nach der Methode von Kaplan und Meier. Für positive Galliumszintigramme lag die Rate bei 67 %. Das Ergebnis war im Logrank-Test nicht signifikant.

In der Untersuchung von Salloum 1997 zeigte sich für negative Galliumszintigraphien nach Therapie eine 5 Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 89 % und für positive Galliumszintigramme von 48 % ($P = 0,001$).

Front 1995 zeigte bei positiven (N = 5) und negativen (N = 38) Galliumszintigrammen eine rezidivfreie Überlebenszeit von 85 % bei negativen und 40 % bei positiven Galliumszintigrammen nach Therapie. Im Gegensatz dazu bestand bei Dov Front et al nach positiven und negativen Ergebnissen der CT-Untersuchungen im Anschluß an die Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit.

Kaplan et al (1990) , der das weitere Überleben nach 4 - 6 Zyklen Chemotherapie untersuchte, fand ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen positiven und negativen Galliumszintigrammen nach Therapie.

In den Berichten von Heokstra et al (1993) und Newman et al 1994 konnte die Aussagekraft der F-18 Deoxyglucose zur Kontrolle der Effektivität der Behandlung bei Lymphom-Patienten gezeigt werden. Hoekstra et al (1993) vermutete, daß die Gallium-67-Szintigraphie wegen ihres höheren Kontrastes der F-18 Deoxyglucose sogar vorzuziehen sei.

Obwohl gezeigt werden konnte, daß Gallium-67-Citrat und Deoxyglucose beide aussagekräftige Substanzen sind (Iosilevsky et al 1985, Haynie 1993) und sie beide vergleichbares Verhalten bei Lymphomen nach Behandlung zeigten, stehen im Moment noch die deutlichen höheren Kosten und die aufwendigere Logistik der Positronenemissionstomographie-Studien im Gegensatz zur billigeren und mehr eingeführten Galliumszintigraphien.

Planare FDG-PET oder axiale quantitative PET haben keine Vorteile gegenüber MRI oder CT auf einzelne Regionen bezogen. Die Ganzkörper-PET-Untersuchung schafft aber nicht-invasiv die einzigartige Möglichkeit der Visualisierung von metabolischen Aktivitäten gesamter Organe. Regionen mit verdächtigem Befall können mit bildgesteuerter Aspiration von Geweben oder Punktionen eingeschätzt werden. Bangerter et al 1995 untersuchte bei 20 Patienten mit PET die Behandlungsergebnisse nach Therapie. Bei diesen Patienten zeigten 10 Patienten einen positiven FDG-uptake nach Therapie, davon erlitten 7 ein Rezidiv und 3 waren in kompletter Remission verblieben. Alle 10 Patienten mit negativem PET nach Therapie (6 mit residualem Tumorbefund in der CT) verblieben in der Remission. Hier zeichnet sich wegen der hohen Sensitivität eine gute prognostische Aussagekraft der negativen Untersuchungsergebnisse der FDG-PET ab (hoher negativer prädiktiver Wert bei gleichzeitig niedrigen „falsch-negativen“ Untersuchungsergebnissen).

6 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Auswertung wurden 135 planaren Galliumszintigraphien (3-5 mCi Gallium-67-Citrat) bei 55 Patienten mit gesichertem Morbus Hodgkin mit 8 Untersuchungsverfahren verglichen. 50 Galliumszintigraphie wurden beim Staging, 85 beim Restaging ausgewertet.

Die 8 Untersuchungsverfahren waren die klinische Untersuchung, die konventionelle Röntgenuntersuchung (Thorax, Abdomen, Skelett), die Sonographie (Abdomen, Herz, Weichteile), die CT, das MRT, die Skelett-Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Technetium, die Lymphographie der retroperitonealen Lymphgefäße, die histologische oder zytologische Untersuchung von Gewebe.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie

- 1) Für die Galliumszintigraphie betrug die Sensitivität 76% (beim Staging 93%, Restaging 52%), die Spezifität 91% (beim Staging 100%, Restaging 90%). Der positive Vorhersagewert war 92% (beim Staging 100%, Restaging 78%), der negative Vorhersagewert 73% (beim Staging 67%, Restaging 74%) ($p < 0.01$ für die Gesamtauswertung, keine Signifikanz beim Staging, $p < 0.05$ beim Restaging).
- 2) Beim Restaging zeigte sich für die Galliumszintigraphie unter Berücksichtigung des endgültigen klinischen Status eine höhere Spezifität (+9%) und einen höheren positiven Vorhersagewert (+7%) als die Referenzuntersuchung (Spezifität 81%, positiver Vorhersagewert 71%).
- 3) Klinische Bedeutung:
 - a) Wegen der höheren Spezifität der Galliumszintigraphie beim Restaging empfiehlt sich routinemäßig die Galliumszintigraphie initial beim Staging durchzuführen, um primär die Speicherfähigkeit der Lymphomgewebe zu beurteilen. Beim Restaging konnte besonders bei residualen Geweben dargestellt werden, daß die Galliumszintigraphie den Anteil falsch-positiver Befunde (meist dargestellt durch die bildgebenden Verfahren) reduzieren konnte. Eine positive Galliumszintigraphie beim Restaging war häufiger mit einem klinisch suspektem Status vergesellschaftet als bei der Referenzuntersuchung (erhöhter positiver Vorhersagewert).
 - b) Auf der anderen Seite zeigte die Referenzuntersuchung beim Restaging eine höhere Sensitivität (+ 24 %) und einen höheren negativen Vorhersagewert (+ 9 %) als die Galliumszintigraphie (Sensitivität 72%, negativer Vorhersagewert 89%).
 - c) Bei routinemäßig Berücksichtigung beider Ergebnisse sowohl der Galliumszintigraphie als auch der Referenzuntersuchung zeigte sich, daß die positiven Befunde häufiger mit dem klinischen Status eines kontrollbedürftigen Befundes, einer Tumorpersistenz oder eines Rezidives übereinstimmten (positiver Vorhersagewert +5 %) als die Untersuchungsverfahren einzelnen (Galliumszintigraphie 78%, Referenzuntersuchung 71%). Die Sensitivität, Spezifität und der negative Vorhersagewert konnten keine Verbesserung gegenüber den einzelnen Verfahren erreichen.

Galliumszintigraphie und Lokalisationen

- 4) Von 135 ausgewerteten Untersuchungen mit je 29 Lokalisationen waren mit der Referenzuntersuchung 272 (6,9%), mit der Galliumszintigraphie 138 (4,7%) pathologisch.
- 5) Beim **Staging** zeigten von 27 befallenen Lokalisationen 14 Lokalisationen pathologische Anreicherungen mit der Galliumszintigraphie.

An der Körperoberfläche zervikal bds., supra-/infraklavikulär rechts und axillär rechts konnten etwa 1/3 mit der Galliumszintigraphie aufgedeckt werden (Prävalenz 22,8% (8,5-38%)). Von 21 Lymphomenherden, die mit der Galliumszintigraphie nicht erfaßt wurden, zeigten 19 eine maximale Lymphknotengröße von 2 cm. Die rechte und die linke Körperhälfte unterschieden sich nicht im Auftreten von „falsch-negativen“ und „falsch-positiven“ Befunden.

Die in der Literatur beschriebene Sensitivität (62%) der Galliumszintigraphie (durchgeführt mit 3 - 5 mCi) beim Staging für cervicale und axilläre Lymphknoten konnte nicht bestätigt werden (hochcervical und cervical 28%, supra-/infraklavikulär und axillär 41%).

Die bekannte negative Korrektheit (27 % für cervicale und 25 % für axilläre Lymphknoten) wurde in der vorliegenden Auswertung übertroffen (hochcervical und cervical 82%, supra-/infraklavikulär und axillär 84%)

Im Mediastinum betrug die Sensitivität der Galliumszintigraphie 94 %, die Spezifität 82%. Ein negativer Befund der Galliumszintigraphie war mit einer Wahrscheinlichkeit von 88 % mit dem Fehlen eines Lymphombefalles korreliert (negative Korrektheit), die positive Korrektheit der Galliumszintigraphie lag beim Mediastinum bei 94 %. Die positive und negative Korrektheit zusammen betrugen damit 91 % (Prävalenz 66%).

Während die hohe Sensitivität aus anderen Untersuchungen bekannt war und von anderen Untersuchungsverfahren beim Staging übertroffen wird (z.B. durch das Gallium-67-SPECT), ist die hohe negative Korrektheit des Galliumszintigraphie beim Staging nicht bekannt gewesen.

Von den pathologischen Befunden der inneren Organe waren am Lungenhilus 10 von 20, an der Milz 1 von 13 von der Galliumszintigraphie erfaßt. Beim Befalles des Lungenhilus bereitete die exakte anatomische Zuordnung durch die Galliumszintigraphie Schwierigkeiten. In der Regel war in diesen Fällen das Mediastinum von einem größeren stark anreichernden Lymphomherd betroffen.

Keinerlei Nachweis des Befalles der inneren Organen gelang der Galliumszintigraphie an der Lunge bds., Pleura und Perikard, Leber und Leberhilus, Milzhilus sowie bei den mesenterialen und iliakalen Lymphknotenstationen (Prävalenz 7,5% (2-16%)). Ebenfalls kein Nachweis gelang beim Befall des Skelettes und Knochenmarkes, wobei in 3 Fällen beim Befall des Sternum gleichzeitig ein Befall des Mediastinum vorlag (Prävalenz 4,3% (2-6,6%)).

Disseminierte Befallsmuster, je 3 in der Lunge, Leber und Milz, insgesamt 4 an der Pleura, dem Perikard und dem Knochenmark konnten durch die

Galliumszintigraphie nicht nachgewiesen werden. Die zutreffenden pathologischen Diagnosen wurden für die Lungen und den Lungenhilus meist durch die CT und Röntgen-Thorax gestellt.

- 6) Beim Staging änderte sich das klinische Stadium durch die Galliumszintigraphie nicht. Bei 50% stimmten die klinischen Stadien mit einer hypothetischen Stadieneinteilung durch die Galliumszintigraphie überein. Dies betraf vorwiegend Patienten mit den klinischen Stadien I und II (nach Ann Arbor), in einem Fall auch beim klinischen Stadium III. Bei weiteren 50% differierte das klinische oder pathologische Stadium mit einer hypothetischen Stadieneinteilung durch die Galliumszintigraphie, wobei sich hier Patienten vorwiegend im klinischen/pathologischen Stadium III und IV befanden. Die Diskrepanz war hervorgerufen durch den fehlenden Nachweis des Milz-, Leber- und Leberhilusbefalles, sowie des disseminierten Befalles von Lunge, Pericard und Pleura, der durch die Galliumszintigraphie nicht nachgewiesen werden konnte.
- 7) Beim **Restaging** zeigten die Referenzuntersuchungen in 17 Lokalisationen pathologische Befunde, die Galliumszintigraphie dagegen nur 16 Lokalisationen. Dabei traten 64 divergierenden Befunde auf (19 „falsch positive“ und 45 „falsch negativ“ Galliumszintigraphiebefunde).

Limitierend für die Erkennung durch die Galliumszintigraphie waren:

- Größe < 2 cm an der Körperschale oder
- Größe < 3 cm in der Körpertiefe (besonders im dorsalen Mediastinum)
- Diffuser Befall von Organen.

23 der „falsch-negativen“ Galliumszintigramme (ca. 50%) traten bei klinischer Remission oder einem kontrollbedürftigen Verlauf auf, also entsprechend keinem sicheren Tumornachweis. 15 Befunden davon betrafen das Mediastinum, 2 den linken Lungenhilus, 6 die cervicale, supra-/infraclaviculäre, axilläre und die paraaortale Region. Im Mediastinum war in 14 von 15 Fällen eine initiale Tumorgöße von 9 - 11 cm Durchmesser festzustellen, so daß wegen residualer Gewebemassen in den Referenzuntersuchungen noch Fragen zur Dignidität offengeblieben waren, die negativen Galliumszintigramme waren somit als früher Indikator für den Rückgang der Tumoraktivität anzusehen.

Klinischer Verlauf

- 8) Im klinischen Stadium I und II war bei negativem Galliumszintigramm nach Therapie die Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf eine Remission zu erreichen überraschenderweise geringer (67%) als in den Stadien III und IV (73%). Im Stadium I und II war die durchschnittliche Beobachtungszeit ca. 9 Monate kürzer als im Stadium III und IV (26,1 gegenüber 35,2 Monaten) und nur 6 Patienten im Stadium I und II (29%) gegenüber 14 Patienten im Stadium III und IV (71%) erfaßt worden. Die follow-up Galliumszintigraphie erfolgte vorwiegend bei Patienten, die initial einen großen Mediastinaltumor zeigten, so daß bei den Stadien I und II von einer Selektion einer Risikogruppe ausgegangen werden muß.

- 9) Für die Patienten mit negativem Galliumszintigramm nach Therapieabschluß zeigte sich eine Rate der Rezidivfreiheit von 80 % (Beobachtungsdauer ca. 3 Jahre), errechnet nach der Methode von Kaplan und Meier. Für positive Galliumszintigramme lag die Rate bei 67 %. Das Ergebnis war im Logrank-Test auf Grund der geringen Fallzahl nicht signifikant, entsprach aber der in der Literatur beschriebenen Tendenz.

7 Literaturverzeichnis

A

Aisen, P., Listowsky, I. Iron transport and storage proteins. *Ann Rev* 49 (1980) 357-393

Alazraki, N.P., Ramsdell, I.W., Taylor, A. Reliability of gallium scan, chest radiography compared to mediastinoscopy for evaluating mediastinal spread in lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 117 (1978) 415-420

Anderson, K.S., Leonard, R.C.F., Canellos, G.B., Skarin, A.T., Kaplan, W.D. High-Dose Gallium Imaging in Lymphoma. *The Am. J. Med.* 75 (1983) 327-331

B

Bangerter, M., Grieshammer, M., Binder, T., Hafner, M., Heimpel, H., Reske, S.N. and Frickhofen, N. New diagnostic imaging procedures in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7 (Suppl 4) (1996) 55-59

Bangerter, M., Kocher, F., Finder, T. Total body positron emission tomography (PET) for staging and follow up of lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14 (1995) 1206

Barres, R., Galouska, P., Dempke, W. Somatostatin receptor scintigraphy in malignant lymphoma: First results and comparison with glucose metabolism measured by positron – emission tomography. First German Meeting, Stuttgart 1992. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993 56-8

Basset, P., Quesneau, Y., Zwiller, I. Iron induced L 1210 cell growth: evidence of a transferrin – independent iron transport. *Cancer Res.* 46 (1986) 1644-1647

Bekerman, C., Hoffer, P.B., Bitran, I.D. The role of gallium-67 citrate scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 14 (1984) 297-323

Begemann H., Raststetter, J. *Klinische Haematologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York, 1980 652-660 und 642

Begemann, H. *Praktische Hämatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/ New York 1982

Berry, I.P., Escaig, F., Poupon, M.F., Galle, P. Localization of gallium in tumor cells. Electron microscopy, electron probe microanalysis and analytical ion microscopy. *Int J Nucl Med Biol* 10 (1983) 199-204

Brice, P., Rain, I.D., Miaux, Y. Residual mediastinal mass in malignant lymphoma: Value of magnetic resonance imaging and gallium scan. *Nouv Rev Fr. Hematol* 35 (1993) 457-61

C

Carde, P., Da Cost, L., Immunoscintigraphy of Hodgkin's disease: In vivo use of radiolabelled monoclonal antibodies derived from Hodgkin cell lines. *Eur J Cancer* 26 (1990) 474-9

Cartwright, R.A., Alexander, F.E., McKinney, P.A., Rickerts, R.J. Hodgkin's disease. In : "Leukaemia and Lymphoma, An Atlas of Distribution within Areas of England and Wales 1984-88". Cartwright, R.A. (Hrsg.), *Leukaemia Research Find* (1990) 81-9

Castellino, R.A. Imaging Techniques for Staging Abdominal Hodgkin's Disease. *Can Treat Report* 66 (1982) 697-700

Castellino, R.A., Hoppe, R.T., Blank, N., Young, S.W., Neumann, C., Rosenberg, S.A., Kaplan, H.S. Computed Tomography, Lymphography and Staging Laparotomy: Correlation in Initial Staging of HD. *AIR* 143 (1984) 37-41

Chen, I.L., Osborne, B.M., Butler, I. Residual Fibrous Masses in Treated Hodgkin's Disease. *Cancer* 60 (1987) 407-413

Chitambar, C.R., Zivkovic, Z. Uptake of Ga-67 by human leukaemic cells: demonstration of transferrin receptor – dependent and transferrin – independent mechanism. *Cancer Res* 47 (1987) 3929 – 3924

Clausen, I., Edeling, C.-J., Fogh, I. Ga-67 binding to human Serum proteins and tumor components. *Cancer Res.* 34 (1974) 1931-1937

Cooper, D.L., Caride, V.J., Zloty, M. Gallium scans in patients with mediastinal Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 11 (1993) 1092-1098

Cornelius, E.A., Atterburg, C.E. Problems in the imaging diagnosis of hepatoma. *Clin Nucl Med* 9 (1984) 30-38

Correa, P., O'Connor, G.T. Epidemiologic patterns of Hodgkin disease. *Int J Cancer* 8 (1971) 192-201

Cotton, F.A., Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5th ed. New York: Interscience (1988) 215-230

Crichton, R.R., Ward, R.I. Iron metabolism – new perspectives in view. *Biochemistry* 31(1992) 11255-11264

D

Da Costa, L., Carde, P., Lumbrose, I.D. Immunoscintigraphy in Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphomas : Results in 18 patients using the iodine radiolabelled monoclonal antibody HRS-3. *Ann Oncol* 3 (Suppl 4) (1992) 53-7

DeMeester, T.R., Golomb, H.M., Kirchner, P. The role of Ga-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patient with carcinoma of the lung. *Ann Thorax Surg* 18 (1979) 451-464

DeAbrew, S. Assays for transferrin and transferrin receptors in tumor and other mouse tissues. *Int J Nucl Med Biol* 8 (1981) 217-221

Delaloye, B., Bischof-Delaloye, A. In-vivo Tumordiagnostik mit Radioisotopen. In: „Die Nuklearmedizin“, Delaloye, B., Bischof-Delaloye, A. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1987 1. Auflage, 62

Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (1994) (Therapiestudien für Erwachsene), 2. Aufl. Studienleiter Prof. Dr. V. Diehl, Klinik I für Innere Medizin, Universität Köln

Diehl, V. Zwischenergebnisse der Therapiestudie HD1, HD2, HD3 der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe. *Med. Klinik* (1986) 1-6

Dörken, H. Häufigkeit der Lymphogranulomatose innerhalb verschiedener Altersklassen. *Klin. Wschr.* 38 (1960) 944

Drossmann, S.R., Schiff, R.G., Kronfeld, G.D., McNamara, I., Leonidas, I.C. Lymphoma of the Mediastinum and Neck: Evaluation with Ga-67-Imaging and CT correlation. *Radiology* 174 (1990) 171-175

E

Edwards, C.L., Hayes, R.L. Scanning malignant neoplasms with gallium-67. *JAMA* 212 (1970) 1182-1190

Edward, C.L., Hayes, R.L. Tumor scanning with gallium-67 citrate. *J Nucl Med* 10 (1969) 103-105

Enns, C.A., Shindelman, I.E., Tonik, S.E., Sussman, H.A. Radioimmunochemical measurement of the transferrin receptor in human trophoblast and reticulocyte membranes with a specific antireceptor antibody. *Proc Natl Acad Sci* 78 (1981) 4222-4225

F

Falini, B., Flenglu, L., Feddi, L. In vivo targeting of Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with monoclonal antibody Ber-H2 (CD30): Immunohistological evidence. *Br J Haematol* 82 (1992) 38-45

Front D., Bar-Shalom, R., Epelbaum, R., Haim, N., Ben-Arush, H.W., Ben Shahr, M., Gorenberg, M., Kleinhans, U., Parmet, S., Deolodny, G.M., Israel, O. Early Detection of Lymphoma Recurrence with Ga-67 Scintigraphy. *J Nucl Med* 34 (1993) 2101-2104

Front, D., Ben-Haim, S., Israel, O. Lymphoma: Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. *Radiology* 182 (1992) 359-363

Front, D., Israel, O., Ben-Haim, S. The dilemma of a residual mass in treated lymphoma: The role of gallium-67 scintigraphy. In : "Nuclear Medicine Annual", Freeman, L. (Hrsg.), New York/Raven, 1991, 211-220

Front, D., Israel, O., Epelbaum, R. Gallium-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. *Radiology* 175 (1990) 515-521

Front, D., Israel, O. The Role Ga-67 Scintigraphy Evaluating the Results of Therapy of Lymphoma Patient. *Sem Nucl Med* 1 (1995) 60-71

G

Gause, A. Increased levels of circulating cytokines in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lymphokine Cytokine Res.* 11 (1992) 109-13.

Gasparini, M.D., Balzarini, L., Castellani, M.R. Current role of gallium scan and magnetic resonance imaging in the management of mediastinal Hodgkin lymphoma. *Cancer* 72 (1993) 577-82

Gielbert, R. Radiotherapie in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomie and clinical foundations: governing principles; results. *Am J Roentgenol* 41 (1939) 198 – 241

Glees, I.P., Taylor, K. I. W., Gazet, I.-C., Peckham, M.I., McCready, V.R. Accuracy of grey-scale ultrasonography of liver and spleen in HD and the other lymphomas compared with isotop scand. *Clin. Radio.* 28 (1977) 233-238

Glees, J.P. The changing role of staging laparotomy in Hodgkin's disease: a personal series of 310 patients. *Br J Surg.* 69 (1982) 181-7

Glattstein, E. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer.* 24 (196) 709-18

Glattstein, E. Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Radiology.* 97 (1970) 425-32

Goldschmidt, H., Wallmeier, M., Hegenbart, U., und Haas, R.: Maligne Lymphome. *Radiologie* 37 (1997) 1-9

Greer, J.P., Kinney, K.B., Loursar, I.B. Lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. Clinicopathologic review of 25 patients. *Am. J. Med.* 81 (1986) 208-214

Gruss, H.J. Expression of cytokine genes, cytokine receptor genes, and transcription factors in cultured Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Res.* 15 (1992) 3353-60

Gunsekera, S.W., King, L.J., Lavender, P.I. The behaviour of tracer Gallium67 toward serum proteins. *Clin. Chem Acta* 39 (1972) 401-406

H

Hagemeister, F.B., Fesus, S.M., Lamki, L.M., Hasnie, T.P. Role of the Gallium Scan in Hodgkin's Disease. *Cancer* 65 (1990) 1090-1096

Hagemeister, F.B., Paruggynan, R., Dodoloff, D.A. The gallium scan predicts relaps in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *Ann Oncol* 2 (1994) 59-63

Harberg I.C., Eckelmann, W. C., Neumann, R.D. Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1996 841-842

Harris, A.W., Sepliton, R.G. Transferrin promotion of Ga-67 and Fe-59 uptake and cultured mouse myeloma cells. *Cancer Res* 37 (1977) 3634-3638

Harris, E.W., Rakow, I.I., Kleiner, M., Agress, H. jr. Thallium-201 scintigraphy for Assessment of a Gallium-67-Avoid Mediastinal Mass Following Therapie for HD. *J Nucl Med* 34 (1993) 1326-1332

Harris, W.R., Pecoraro, V.L. Thermodynamic binding constants for gallium transferin. *Biochemistry* 22 (1983) 292-299

Hayes, R.L., Nelson, B., Swartzendruber, D.C. Ga 67-localization in rat and mouse tumors. *Science* 167 (1970) 289-290

Haynie, T.B. Prognosis by nuclear medicine: Can functional staging of cancer patients predict therapeutic response and survival? *J Nucl Med* 34 (1993) 1087-1089

Hegge, F.N., Mahler, D.I., Larson, S.M. The incorporation of Ga-67 into the ferritin fraction of rabbit hepatocytes in vivo. *J Nucl Med* 18 (1977) 937-939

Henkin, R.E., Polcin, R.E., Quinn, J.L. Scanning treated Hodgkin's disease with ga-67 citrate. *Radiology* 110 (1974) 151-154

Herbst, H., Steinbrecher, E., Nietobitec, G. Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus harboring cells in Hodgkin's disease. *Blood* 80 (1992) 484-91

Herter, M. Value of computer tomographic determination of spleen size for the elucidation of splenic involvement within the framework of primary lymph node neoplasms. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 143 (1985) 452-6

Hess, C.F., Griebel, I., Schmiedl, U. Focal lesions of the spleen: Preliminary results with fast MR imaging at 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr.* 12 (1988) 569-74.

Hess CF. Ultrasound diagnosis of splenic lymphoma: ROC analysis of multidimensional splenic indices. *Br J Radiol.* 66 (1993):859-64.

Higashi, T., Kobayashi, M., Wakao, H. The relationship between Ga-67, accumulation and ATP metabolism in tumor cells in vitro. *Eur J Nucl Med* 15 (1989) 152-156

Hill, M., Cumingham, D., Mac Kicar, D., Roldan, A., Husband, I., McCready, R., Mansi, I., Milan, S., Hickish, T. Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2273-2278

Hoekstra, O.S., Ossenkoppelle, G.I., Golding, R. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar Fluorino-18-Fluorodexoxy-glucose scintigraphy. *J Nucl Med* 34 (1993) 1706-10

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

Hoffer 1980 P.B.. Status of gallium-67 in tumor detection. *J Nucl Med* 21 (1980) 394-398

Hoffer, P.B., Beckermann, C., Hanku, E.R. Gallium-67 imaging Part 3. In: "Neoplastic Disease", New York, Hoffer, P.B., Beckermann, C., Hanku, E.R, John Wiley & Sons, 1978

Hoffer, P.B., Huberty, I., Khayam-Bashi, H. The association of Ga-67 and lactoferrin. *J Nucl Med* 18 (1977) 713-717

Hoffer, P.B., Samuel, A., Bushberg, I.T. Effects of desferrioxamin on tissue and tumor retention of Ga-67: Concise communication. *J Nucl Med* 20 (1979) 248-251

Hoffer, P.B., Schorr, R., Ashby, D. Comparison of Ga-67 images obtained with rectilinear scanner and large field angle camera. *J Nucl Med* 18 (1977) 538-540

Hoffer, P.B. Gallium: Mechanisms. *J Nucl Med* 21 (1980) 282-284

Hoh, C.K., Hawkins, R.A., Glaspy, I.A. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F] fluoro-2-Deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr.* 17 (1983) 582-9

Horn, N.L., Ray, G.R., Kriss, I.P. Gallium-67 citrate scanning in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 37 (1976) 250-257

Huys, J., Schelstraete, K., Simons, M. Ga-67 imaging in Hodgking's disease. Clin Nucl Med 7 (1982) 174-179

I

Iosilewsky, G., Front, D., Betmann, L. Uptake of gallium-67 citrate and (2 H-3) deoxyglucose in the tumor model following chemotherapy and radiotherapy. I Nucl Med 25 (1985) 278-282

Israel, O., Front, D., Lam, M. Gallium 67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. Cancer 61 (1988) 2439-2443

Israel O., Front, D. Benign Mediastinal and Parahilar Uptake of Ga-67 in Treatet Lymphoma: Do We Have All the Answers? I Nuc Med 8 (1993) 1330-1331

J

Jackson, F.I., Dietrich, H.C., Lantle, B.C. Ga-67 citrate scintiscanning in testicular neoplasia. I Canud Assoc Radiol 27 (1976) 84-88

Jochelson, M.S., Herman, T.S., Stomper, P.C., Mauch, P.M., Kaplan, W.L.D. Planning Mantle Radiation Therapy in Patients with Hodgkin Disease: Role of Gallium-67 Scintigraphy. AJR 151 (1988) 1229-1231

Johnston, G.F., Go, M.F., Benua, R.S., Larson, S.M., Andrews, G.A., Hubner, K.F. Gallium-67 citrate imaging in Hodgkin's disease: Final report of a cooperative group. J Nucl Med 18 (1977) 692-698

K

Kaiser, C.W. Complications from staging laparotomy for Hodgkin disease. J Surg Oncol. 16 (1981) 319-25

Kaplan, H.S. Essentials of staging and management of the malignant lymphomas. Semin Roentgenol. 15 (1980) 219-26

Kaplan, E.S., Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. I Ann Stat Assoc 53 (1958) 457 – 481

Kaplan, H.S. Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. Natl Cancer Inst Monogr. 36 (1973) 291-301

Kaplan I., Jordan ,I., Sturrock, A. Regulation of the transferrin-independent from transport system in cultured cells. I Biol Chem 266 (1991) 2997-3004

Kaplan, W.D., Jochelson, M.S., Herman, T.S. Gallium-67 imaging: A predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1966-1970

Kaplan, W.D. Editorial: Residual Mass and Negative Gallium Scintigraphy in Treated Lymphoma: When is the Gallium Scan Really Negative? *J Nucl Med* 31 (1990) 369-371

Kaplan, H.S. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78 (1962) 553-561

Karimeddin, M.F., Spencer, R.P. Use of radio gallium imaging in oncology. *Prog. Clin Cancer* (1982) 181-197

Kashim, H., McKusick, K., Malmed, L. Ga-67 scanning in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 84 (1974) 1078 – 1089

Kataoka, M., Kawamura, M., Tsuda, T. The role of Ga-67 imaging in non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *Europ J Nucl Med* 17 (1990) 142-147

King, D.J., Dawson, A.A., McDonald, A.F. Gallium scanning in lymphoma. *Clin Radiol* 31 (1980) 729-732

King, S.C., Raiman, R.I., Prosnitz, L.R. Prognostic importance of restaging gallium scans following induction chemotherapy for advanced HD. *J Clin Oncol* 12 (1994) 306-311

Kirkwood, I.M., Myers, I.E., Klock, D.R. Tomographic Ga-67 citrate scanning: useful new surveillance for metastatic melanoma. *Ann Intern Med* 97 (1982) 694-699

Kirschner, RH, Abt, AB, O'Connell, MJ, Shlansky, BD, Greene, WH, and Wiernik, PH. Vascular invasion and hematogenous dissemination of Hodgkin's disease. *Cancer* 34: 1159-1162, 1974

Knapp WH., Moser E, Bares R. Tumoren. In: „Nuklearmedizin“, Büll, U, Schicha, H, Biersack, H.-J, Knapp, WH., Reiners, Chr., Schober, O. (Hrg.), Thieme Verlag, Stuttgart, 1989, 2. Auflage S 420-449

Kostakoglu L., Yeh, S.D.J., Portlock, C. Validation of gallium-67 citrate single photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med* 33 (1992) 345-350

Kotlyarov, E.V., Elson, I.D., Quaife, M.A. Diagnostic efficacy of gallium-67 citrate scans in Hodgkin's disease. *Ann Clin Lab Sci* 11 (1981) 173-179

L

Lamoureux, K.B., Jaffe, E.S., Berard, C.W., Johnson, R.E. Lack of identifiable vascular invasion in patients with extranodal dissemination of Hodgkin's disease. *Cancer* 31 (1973) 824-825

Landberg und Larson S.M. Hodgkin's disease. Retrospective clinico-pathologic study in 149 patients. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 8 (1969) 390-414

Larcos, G., Farlow, D.C., Antico, V.F., Gruenewald, S.M., Boyages, I. The role of high dose 67-gallium scintigraphy in staging untreated patients with lymphoma. *Aust N Z J Med* 24 (1994) 5-8

Larson S.M., Rasey, I.S., Allen, D.R. A transferrin-mediated uptake of Ga-67 by EMT-6 sarcoma. II. Studies in vivo (BALB/C mice): Concise communication. *J Nucl Med* 209 (1979) 843-846

Larson, S.M., Rasey, I.S., Allen, D.R. Common pathway for tumor cell uptake of Ga-67 and iron-59 via transferrin receptor. *J Natl Can Inst* 64 (1980) 41-53

Larson, S.M., Rasey, I.S., Grunbaum, Z. Pharmacologic enhancement of Ga-67 tumors to blood ratios for EMT-6 sarcoma. *Radiology* 130 (1979) 241-243

Larson, S.M., Rasey, I.S., Nelsa, N.I. The Kinetics of uptake and macromolecular bindings of Ga-67 and Fe-59 by the EMT-6 sarcoma-like tumor of Balbic mice. In: *Radiopharmaceuticals II: Proceedings of the 2nd International Symposium on Radiopharmaceuticals*. New York, Sorenson JA (Hrsg.), Society of Nuclear Medicine, 1979, 277-308

Lennert, K., Mohri, N. Histological classification and occurrence of Hodgkin's disease. *Internist* 15(1974) 57-65

Logan, K.I., Ng, P.K., Turner, C.I. Comparative pharmacokinetics of Ga-67 and Fe-59 in humans. *Int J Nucl Med Biol* 8 (1981) 271-276

Longo, D.L., De Kita, V., Ihde, D.C. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin-lymphoma after combination chemotherapy: Significance and management. *J Clin Oncol* 6 (1988) 1832-1839

Lukes R.J., Butler, J.J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26 (1966) 1063-1083

Lukes, R.J., Butler, J.J., Hicks, E.B. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19 (1966) 317-344

M

Mac Mahon B. Epidemiology of Hodgkin disease. *Cancer Res* 26 (1966) 1189-200

Mauch, P. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 8(1990)257-65

Manfredi, O.L., Weiss, L.R. Gallium-67 citrate in human tumors. *NY State J Med* 78 (1978) 884-887

Marglin, S., Castellino, R. Lymphographie accuracy in 6321 consecutive, previously untreated cases of Hodgking disease and non-Hodgking lymphoma *Radiology* 140 (1981) 351-353

Martin, J.J., Sephton, R.G. Gallium-67 scanning in the malignant lymphomas. *Aust Radiol* 22 (1978) 340-346

Martin, J.K. Jr. Staging laparotomy in Hodgkin's disease: Mayo Clinic experience. *Arch Surg.* 117(1982)586-91

McCaffrey, J.A., Rudders, R.A., Kaln, P.L., Harvey, H.A., DeEllis, R.A. Clinical usefulness of gallium-67 scanning in the malignant lymphomas. *Am J Med* 60 (1976) 523-530

Mirowitz, S.A. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of the spleen: normal enhancement patterns and evaluation of splenic lesions. *Radiology.* 179(1991) 681-6

N

Naeim, F., Waismann, J., and Coulson, W. F. Hodgkin's disease: The significance of vascular invasion. *Cancer* 34 (1974) 655-662

Neumann, R.D., Carrasguillo, J.A., Kleiner, R. E., Chen, C.C., Andrich, M.P. Nuclear Medicine Test for Oncology Patients. In: *Nuclear Medicin Diagnosis and Therapy*, Stuttgart, New York, Harbert, I.C.(Hrsg.), Threine-Verlag, 1996, 909-911

Negendan, W.G., Al-Katib, A.M., Karanes, C., Smith, M.R. Lymphomas: MR Imaging contrast Characteristics with Clinical-Pathologie correlations *Radiology* 177 (1990) 209-216

Newmann, I.J., Francis, I.R., Kaminski, M.S. Imaging of lymphoma with PEP with 2-(F-19)-Fluoro-2-deoxy-d-glucose: Correlation with CT. *Radiology* 190 (1994) 111-6

O

Okada, I., Yoshikawa, K., Itami, M. Positron emission tomography using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 33 (1992) 325-9

P

Paul, R. Comparison of Fluorine-18-2-Fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphomas. *J Nucl Med* 28 (1987) 288-92

Patel, P.I., Bakaleim, H.M., Kolawole, T.M. Renal Sonography in Childhood lymphoma. *Urol Int* 45 (1990) 34-37

Peters, M. V. Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26 (1966) 1232-1243

Paterson, A.H., Peckham, M.I., McCready, V.R. Value of gallium scanning in seminoma of the testis. *Br Med J* 1 (1976) 1118-1121

Peterson, A.H.G., McCready, V.R. The current status of gallium-67 scanning (Abstr). *Br J Radiol* 48 (1975) 944

Petersen, H.-I. Tumor Blood Circulation: Angiogenesis, Vascular Morphology and Blood Flow of Experimental and Human Tumors, Boca Raton, CRC Press 1979

Pfreundschuh, M., Löffler, M., Ruhl, U., Hiller, E., Gerhartz, H., Willmanns, W., Kirchner, H., Schoppe, W., Petsch, S., Bartels, H. Therapie der Hodgkin-Lymphome. Ergebnisse der deutschen Hodgkin-Studiengruppe. *Onkologie* 11 (1988) 48-52

Pinsky, S.M., Bailey, T.B., Blam, I. Ga-67 citrate in the staging of testicular malignancies. *J Nucl Med* 14 (1973) 435

Piro, A.J. The influence of laparotomy on management decisions in Hodgkin's disease. *Arch Intern Med.* 130 (1972) 844-8

R

Radford I.A., Cowan, R.A., Flanagan, M. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *Clin Oncol* 6 (1988) 940-946

Reske, S.N., Karstens, I.H., Gloechner, W. Radioimmunoimaging for diagnosis of bone marrow involvement in breast cancer and malignant lymphoma. *Lancet* 11 (1989) 298-301

Reske, N. Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie: *DT Ärzteblatt* 30 (1998) 1497

Ries, L.A.G., Miller, B.A., Hankey, B.F. SEER Cancer Statistics Review 1973-1991: Tables and Graphs NIH Publication No 94-2789. Bethesda, MD: National Cancer Institute 1994

Rosenberg und Kaplan E.S. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26 (1966) 1225-31

Rostock, R.A., Giangreco, A., Wharam, M.D., Lenhard, R., Sigelman, S.S., Order, S.E. CT Scan Modification in the Treatment of Mediastinal HD. *Cancer* 49 (1982) 2267-2275

Rudders, R.A., Mc Caffrey, I.A., Kaplan, P.C. The relative roles of gallium-67-citrate scanning and lymphangiography in the current management of malignant lymphomas. *Cancer* 40 (1977) 1439-1443

Rüffer, I.-U., Sieber, M. for d. GHSG. Report of the workshop on clinical trials. *Ann Oncol* 7 (1996) 127-129

S

Salloum, E. Gallium Scans in the Management of Patients with HD: A Study of 101 Patients. *J Clin Oncol.* 19 (1997) 518-527

Sauerbrunn, B., Andrews, G., Huber, K. Ga-67 citrate imaging in tumors of the genitourinary tract: report of cooperative study. *J Nucl Med* 19 (1978) 470-475

Schaefer, H.-I., Olbuschläger, G. Mödder, B. M. Hodgkin, Die Wertigkeit einzelner Blut- und Serumuntersuchungen für die Rezidivdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 86, (1989) 143-7

Saarländische Krebsdokumentation 1979-1983. Statistisches Bundesamt (Hrsg.) 1983

Schwartz, H.S., Jones, C.K. The efficacy of gallium scintigraphy in detecting malignant soft tissue neoplasias. *Ann Surg* 215 (1992) 78-82

Scott J.S., Dawson, A.A., Proctor, S.J., Allan, N.C. The place of staging laparotomy in the management of Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 35(1984) 261-3

Sepliton, R.G., Harris, A.W. Gallium-67 citrate uptake by cultured tumor cells, stimulates by serum transferrin. *J Natl Can Inst* 54 (1975) 1263-1266

Sepliton, R.G., Hodgson, G.S., De Abrews, S. Ga-67 and Fe-59 distributions in mice. *J Nucl Med* 19 (1978) 930-935

Shillings, I.R., Bramwell, V., Nicholason, R.L. A prospective study of MRI in lymphoma staging. *Cancer* 67 (1991) 1838-43

Silvenstein, E.G., Kornblut, A., Shumrich, D.A. Ga-67 as a diagnostic agent for detection of head and neck tumors and lymphoma. *Radiology* 110 (1974) 605-608

Sohn, M.-E., Hones, B.I., Whiting, I.C.H. Distribution of Ga-67 in normal and hypotransferrinaemic tumorbearing mice. *J Nucl Med* 34 (1993) 2135-2143

Sorek, M., Teirstein, A.S., Goldsmith, S.I. Ga-67 citrate uptake in benign and malignant pleural disease. *Clin Res* 27 (1979) 491

Stein, H., Schwarting, R., Dallenbach, F., Dienemann, D. Immunology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Recent Results Cancer Res* 117 (1989) 14-26

Strijk, S.P., Boetes, C., Bogman, M.J., de Pauw, B.E., Wobbles, T. The spleen in non-Hodgkin lymphoma. Diagnostic value of computed tomography. *Acta Radiol* 28(1987) 139-44

T

Taetle R. The role of transferring receptors in hemopoietic cells growth. *Exp Haematol* 18 (1990) 360-365

Teates, C.D., Preston, D.F., Boyd, C.M. Ga-67-citrate imaging in head and neck tumors: report of the cooperative group. *J Nucl Med* 21 (1980) 622-627

Taylor, M.A., Kaplan, H.S., Nelsen, T.S. Staging laparotomy with splenectomy for Hodgkin's disease: the Stanford experience. *World J Surg* ;9(1985) 449-60

Tesch, H., Feller, A.C., Jucker, M., Klein, S., Merz, H., Diehl, V. Activation of cytokines in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3 (1992) 13-6

Tubiana, M., Henry-Amar, M., Hayat, M., Carde, P., Somers, R. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Lancet* 20 (1985) 165

Tubiana, M., Hayat, M., Henry-Amar, M., Breur, K., van der Werf Messing, B., Burgers, M. Five-year results of the E.O.R.T.C. randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 17(1981) 355-63

Tumeh, S.S., Rosenthal, D.S., Kaplan, W.D., English, R.J., Holman, B.L. Lymphoma: Evaluation with Gallium-67-SPECT. *Radiology* 164 (1987) 111-114

Turner DA, Fordham EW, Ali A, Slayton RE. Gallium 67 imaging in the management of Hodgkin's disease and other lymphomas. *Sem Nucl Med* 1978; 8 (3): 205-218.

Turner, D.A., Fordham, E.W., Slayton, R.E. Malignant lymphoma. In: "Gallium-67 Imaging", New York, Hoff, P.B., Bekerman, C., Henkin, R.E., (Hersg.) John Wiley & Sons, 1978; 95-112.

Turner DA, Pinsky SM, Gottschalk A, Hoffer PB, Ultmann JE, Harper PV. The use of Ga-67 scanning in the staging of Hodgkin's disease. *Radiology* 1972; 104:97-101.

U

Ultman J.E., De Vita, V.T. Der Morbus Hodgkin und andere Lymphome. In: „Harrison: Prinzipien der Inneren Medizin, Deutsche Ausgabe, Band I“, Basel/Stuttgart, Straub, P.W (Hrsg.), . Schwabe&Co.AG Verlag , Basel/Stuttgart 1986 933

V

Vallabhajosula, S.R., Harwig, I.F., Siemsen, I.K., Wolf, W. Radiogallium localization in tumors: Blood binding, transport and the role of transferrin. *J Nucl Med* 21 (1980) 610-656

Vaupel , P., Kallinowski, F., Okunieff, P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review: *Cancer Res.* 49 (1989) 6449-6465

W

Weiner, R.E. The role of phosphate-containing compounds on the transfer of Ga-67 and ¹¹¹In from transferrin to ferritin. *J Nucl Med* 30 (1989) 70-79

Weiss, L.M., Movahed, L.A., Warnke, R.A., Sklar, J. Detection of Epstein-Barr-virus genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkins disease. *N Engl-J Med* 3210 (1989) 502-6

Weissleder, R., Elizondo, G., Stark, D.D. The diagnosis of splenic lymphoma by MR imaging: Value of super paramagnetic iron oxide. *AJR* 152 (1989) 195-80

Weiner, R.E., Schreiber, G.I., Hoffer, P.B., Bushberg, I.T. Compounds which mediate Ga-67 transfer from lactoferrin to ferritin. *J Nucl Med* 26 (1985) 908-916

Wilson, R.E., Osteen, R.T., Rosenthal, D.S., Mauch, P.M., Goodman, R.L. The role of staging laparotomy in combined modality therapy of Hodgkins disease: A new treatment plan based on a 6-year experience. *World J Surg* 2(1978) 101-7

Wolk, R.B. Ga-67 scanning in the evaluation of mesothelioma. *J Nucl Med* 19 (1978) 808-809

WuT-C, Mann, R.B., Characke, P. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkins disease. *J Cancer* 46 (1990) 801-4

Wylie, B.R., Southeese, A.E., Joshua, D.E. Gallium scanning in the management of mediastinal Hodgkin´s lymphoma. *Eur J Hematol* 42 (1989) 2439-2441

Z

Ziegler, P., Nocandie, M., Huglo, D., Deveaux, M., Detourmignies, L., Wattel, E., Marchandise, X. Comparison of technetium – 99m MIBI and Gallium–67 citrate scanning in the assessment of Lymphomas. Eur J Nucl Med. 22 (1995) 126-31

Zollars, L.E., Nagel, I.S.T., Tumei, S.S. Three cases demonstrating the role of Gallium-Scanning in Relapsing Hodgkin's disease and Non-Hodgkin Lymphoma. Nucl Med 28 (1987) 1611-1615

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten mit Morbus Hodgkin.....	39
Abbildung 2: Stadienverteilung der männlichen und weiblichen Patienten.....	40
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der histologischen Typen (von 2 Patienten waren die histolog.Typen nicht bekannt).	41
Abbildung 4: Häufigkeit der Restaginguntersuchungen pro Erhebungsjahr	42
Abbildung 5: Häufigkeit der positiven Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in 29 Lokalisationen beim Staging.....	73
Abbildung 6: Übereinstimmung positiver Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in den Lokalisationen beim Staging.....	79
Abbildung 7: Häufigkeit der positiven Galliumszintigramme und Referenzuntersuchungen in den Lokalisationen beim Restaging.....	84
Abbildung 8: Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier bei positiven und negativen Galliumszintigrammen nach Therapie	98
Abbildung 9: Galliumszintigraphie und klinische Beurteilung.....	107
Abbildung 10: Referenzuntersuchung und klinische Bewertung.....	107
Abbildung 11: Korrigierte klinische Bewertung und gemeinsame Auswertung von Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung	109

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Einteilungen des Morbus Hodgkin	5
Tabelle 2: Ann-Arbor-Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin (aus Carbone P.P. und Mitarb.: Cancer Res 31: [1971]1960).....	8
Tabelle 3: Anzahl der Patienten und Galliumszintigraphien beim Staging und Restaging	37
Tabelle 4: Anzahl der Folgeuntersuchungen pro Patient.....	38
Tabelle 5 : Alter und klinischen Stadien.....	40
Tabelle 6: Häufigkeit der histolog. Typen der klinischen Stadien I-IV (CS 1-CS.....	42
Tabelle 7: Durchschnittliche Beobachtungszeit bei Remission und Rezidiv	43
Tabelle 8: Klinischen Stadien (CS) und vegetative Symptomatik (A = keine veg. Sympt., B = mit veg. Sympt.) mit und ohne extranodalem Befall (AE oder BE). 43	43
Tabelle 9: Strategien und therapeutisches Gesamtkonzept HD 4-6.....	46
Tabelle 10:Vergleich der Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung beim Staging und Restaging:	53
Tabelle 11: Vergleich der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung beim Staging.	54
Tabelle 12: Vergleich der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging	55
Tabelle 13: Klinische Beurteilung diskrepanter Galliumszintigramme beim Restaging	56
Tabelle 14: Falldarstellung der „falsch-negativen“ Galliumszintigramme mit klinischer Remission.....	57
Tabelle 15:„Falsch-negative“ Galliumszintigramme und klinische Remission.....	59
Tabelle 16:„Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und kontrollbedürftiger Befund ...	60
Tabelle 17:„Falsch-negative“ Galliumszintigramme und die klinische Beurteilung einer Tumorpersistenz.....	61
Tabelle 18:„Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und klinische Bewertung eines Rezidives	63
Tabelle 19: „Falsch-negative“ Galliumszintigramme und kontrollbedürftige persistierende oder rezidivierende klinische Verläufe.....	63
Tabelle 20: „Falsch-positive“ Galliumszintigramme und klinische Remission	65
Tabelle 21: „Falsch-positives“ Galliumszintigramm und klinisch kontrollbedürftiger Befund:	67
Tabelle 22: Pathologische Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung mit klinischer Bewertung einer Remission	68
Tabelle 23:Übereinstimmung der Referenzuntersuchung mit dem klinischen Verlauf.	69
Tabelle 24: Häufigkeit der Einzeluntersuchungen bei richtig-positiven und falsch-positiven Referenzuntersuchungen.	70
Tabelle 25: Häufigkeit der positiven Ergebnisse von einzelnen Untersuchungsverfahren bei richtig- und falsch-positiven Referenzuntersuchungen.	70
Tabelle 26: Richtig-und falsch-positive Untersuchungsergebnisse der Referenzuntersuchung.	71
Tabelle 27: Normale und pathologische Befunde der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung (Ref.-US) in 29 Lokalisationen.	72

Tabelle 28: Anzahl und Lokalisation der positiven und negativen Befunde der Referenzuntersuchung und Galliumszintigraphie (zusammengefaßt) beim Staging	74
Tabelle 29: Übereinstimmende und divergierende Befunde der Galliumszintigraphie beim Staging.....	76
Tabelle 30: Übereinstimmung der positiven Galliumszintigraphie mit der Referenzuntersuchung in den Lokalisationen beim Staging.....	77
Tabelle 31: Übereinstimmende und diskrepante Bewertung der klinischen Stadien durch die Galliumszintigraphie.....	82
Tabelle 32: Verteilung der positiven und negativen Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung beim Restaging.	85
Tabelle 33: Übereinstimmende und divergierende Befunde der Galliumszintigraphie je Lokalisation beim Restaging.	87
Tabelle 34: "Falsche-positive" Galliumszintigramme je Lokalisation und die klinische Bewertung im Restaging	89
Tabelle 35: „Falsch-negative“ Galliumszintigraphie je Lokalisation und die klinische Bewertung beim Restaging.....	92
Tabelle 36: Positive Galliumszintigramme (Ga) nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf.	96
Tabelle 37: Negative Galliumszintigraphie nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf:	97
Tabelle 38: Negative Galliumszintigramme nach Therapie und weiterer klinischer Verlauf (= negativer Vorhersagewert):.....	99
Tabelle 39 Testgütekriterien der Galliumszintigraphie in der Literatur.....	102
Tabelle 40: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung für die klinische Beurteilung.	108
Tabelle 41: Klinische Beurteilung beim Restaging und „falsch-positive“ und „falsch-negative“ Befunde.	119

10 Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
1.1	Morbus Hodgkin	3
1.1.1	Definition des Morbus Hodgkin :	3
1.1.2	Epidemiologie	4
1.1.3	Alters- und Geschlechtsverteilung:	4
1.1.4	Histologie:	4
1.1.5	Entstehung und Ausbreitung	6
1.1.6	Stadieneinteilung:	8
1.2	Diagnostische Verfahren	9
1.2.1	Obligate diagnostische Verfahren	9
1.2.1.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	9
1.2.1.2	Labor	10
1.2.1.3	Weitere Untersuchungen	10
1.2.1.3.1	Sonographie	10
1.2.1.3.2	Laparotomie	11
1.2.2	Fakultative Untersuchungsverfahren	12
1.2.2.1	Magnetresonanztomographie	12
1.2.2.2	Immunszintigraphie	12
1.2.2.3	FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)	13
1.3	Galliumszintigraphie	15
1.3.1	Tumorphysiologie	15
1.3.2	Tumornachweis mit Radiopharmazeutika	16
1.3.3	Klinische Fragestellungen der Tumorszintigraphie	16
1.3.4	Radiopharmakologie und Pharmakokinetik	17
1.3.5	Technik der Galliumszintigraphie	17
1.3.5.1	Mechanismen der Anreicherung	18
1.3.5.2	Transferrinrezeptoren als Gallium 67-Transportsysteme	19
1.3.5.3	Verteilung der normalen Gallium-Anreicherung	21
1.3.6	Galliumszintigraphie und Tumordiagnostik	21
1.3.7	Galliumszintigraphie und Lymphome:	23
1.3.7.1	Residual masses:	26
1.3.7.1.1	CT und Galliumszintigraphie	26
1.3.7.1.2	MRT und Galliumszintigraphie	26
1.3.7.1.3	FDG-PET und Galliumszintigraphie	27
1.3.7.1.4	Klinische Wertigkeit der Ergebnisse der Galliumszintigraphie bei residual masses	28
1.3.7.2	Lokalisationen und die Galliumszintigraphie:	29
1.3.7.3	Galliumszintigraphie und klinischer Verlauf:	32
2	FRAGESTELLUNG	36
3	MATERIAL UND METHODEN	37
3.1	Patientenkollektiv	37
3.1.1	Datengewinnung	37
3.1.2	Beobachtungszeit	39
3.1.3	Altersverteilung	39
3.1.4	Klinische Befunde	40
3.1.4.1	Klinische Stadien	40
3.1.4.2	Histologische Typen	41
3.1.4.3	Klinischer Verlauf	42

3.1.4.4	Vegetative Symptomatik	43
3.2	Technische Durchführung der Galliumszintigraphie	44
3.3	Weitere Untersuchungen	44
3.3.1	Referenzuntersuchung	44
3.3.2	Labor	45
3.3.3	Therapie	45
3.3.4	Dokumentation	46
3.3.4.1	Erhebungsbogen:	46
3.3.4.2	Restagingbogen:	49
3.3.4.3	Chemotherapie	49
3.3.4.4	Radiotherapie	50
3.4	Statistische Auswertung	51
3.4.1	Statistische Methoden	51
3.4.2	Statistische Größen	51
3.4.2.1	Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert	51
3.4.2.2	Vergleich richtig und falsch positiver Ergebnisse der Referenzuntersuchung	52
3.4.2.3	Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier	52
4	ERGEBNISSE	53
4.1	Galliumszintigramme beim Staging	54
4.2	Galliumszintigramme bei Restaging	55
4.2.1	Falldarstellungen der diskrepanten Galliumszintigraphien beim Restaging	56
4.2.1.1	„Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und klinische Remission	57
4.2.1.2	„Falsch-negative“ Galliumszintigraphie und kontrollbedürftiger Status, Tumorpersistenz und Rezidiv	59
4.2.1.3	„Falsch-negative“ Galliumszintigramme und Tumorpersistenz (nie klinische Remission)	61
4.2.1.4	„Falsch-negatives“ Galliumszintigramm und klinische Bewertung eines Rezidives	62
4.2.1.5	„Falsch-positive“ Galliumszintigramme und klinische Remission	65
4.2.1.6	„Falsch-positives“ Galliumszintigramm und klinisch kontrollbedürftiger Befund	66
4.2.1.7	Übereinstimmende positive Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung mit klinischer Bewertung einer Remission	67
4.2.2	Referenzuntersuchung beim Restaging	68
4.3	Die Lymphknotenregionen und die Galliumszintigraphie	71
4.3.1	Staging	72
4.3.1.1	Positiver Tumornachweis durch die Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchung	72
4.3.1.2	Divergierende Ergebnisse der Galliumszintigraphie und der Referenzuntersuchung beim Staging.	80
4.3.1.2.1	Falsch-negative Galliumszintigramme der Lokalisationen beim Staging	80
4.3.1.2.2	Falsch-positive Galliumszintigramme der Lokalisationen beim Staging	81
4.3.1.3	Die Bedeutung der Galliumszintigraphie für die Zuordnung zu den klinischen Stadien	81
4.3.2	Restaging	83
4.3.2.1	„Falsch-positive“ Galliumszintigramme je Lokalisation beim Restaging	88
4.3.2.2	„Falsch-negative“ Galliumszintigramme je Lokalisation beim Restaging	91
4.4	Galliumszintigraphie nach Behandlung und weiterer klinischer Verlauf	96
4.4.1	Rezidivfreie Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier für positive und negative Galliumszintigramme nach Therapie	98
4.4.2	Negativer Vorhersagewert der Galliumszintigraphie für den weiteren klinischen Verlauf	99

5	DISKUSSION	100
5.1	Datenerhebung/Kollektiv/Untersuchungstechnik der Galliumszintigraphie	100
5.2	Galliumszintigraphie und Referenzuntersuchungen:	101
5.2.1	Sensitivität, Spezifität, positive und negative Korrektheit der Galliumszintigraphie beim Staging und Restaging:	101
5.2.2	Galliumszintigraphie und Staging	103
5.2.3	Galliumszintigraphie und Restaging	104
5.2.3.1	„Falsch-negative“ Gallium 67-Citrat-Szintigramme beim Restaging	105
5.2.3.1.1	Remission	105
5.2.3.1.2	Kontrollbedürftiger Befund	106
5.2.3.1.3	Tumorpersistenz	106
5.2.3.2	„Falsch-positive“ Gallium 67-Citrat-Szintigramme beim Restaging	106
5.2.3.3	Zusammenfassende Beurteilung der Galliumszintigraphie beim Restaging	109
5.2.4	Die Referenzuntersuchung beim Restaging	111
5.3	Die Galliumszintigraphie und Lymphknotenregionen	112
5.3.1	Galliumszintigraphie der Lokalisationen beim Staging	113
5.3.1.1	„Falsch-negative“ Befunde der Körperschale beim Staging	113
5.3.1.2	„Falsch-negative“ Befunde des Thorax und Beckenraumes	113
5.3.1.2.1	Mediastinum:	113
5.3.1.2.2	Lunge, Lungenhilus, Pleura und Pericard:	114
5.3.1.2.3	Abdomen:	115
5.3.1.3	„Falsch-positive“ Befunde an den peripheren Lymphknotenregionen beim Staging	115
5.3.1.4	„Falsch-positive“ Befunde im Thorax- und Beckenraum	116
5.3.1.4.1	Mediastinum:	116
5.3.1.4.2	Lunge/Lungenhilus:	116
5.3.1.5	Galliumszintigramme und klinische Stadien:	117
5.3.1.5.1	Bedeutung der Galliumszintigraphie für die klinische Stadieneinteilung	117
5.3.1.6	Galliumszintigraphie und histologische Typen:	118
5.3.2	Galliumszintigraphie und Lokalisationen beim Restaging	118
5.3.2.1	„Falsch-positive“ Galliumszintigramme beim Restaging:	119
5.3.2.2	„Falsch-negative“ Galliumszintigramme beim Restaging	122
5.3.2.2.1	Klinische Remission	122
5.3.2.2.2	Rezidiv und Tumorpersistenz	123
5.3.2.3	Galliumszintigraphie nach Therapieabschluß und weiterer klinischer Verlauf	125
5.4	Rezidivfreie Überlebenszeitkurve bei positiven und negativen Galliumszintigrammen nach Abschluß der Therapie	125
6	ZUSAMMENFASSUNG	127
7	LITERATURVERZEICHNIS	131
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	146
9	TABELLENVERZEICHNIS	147
10	INHALTSVERZEICHNIS	149